

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

# ΠΝΕΥΜΩΝ

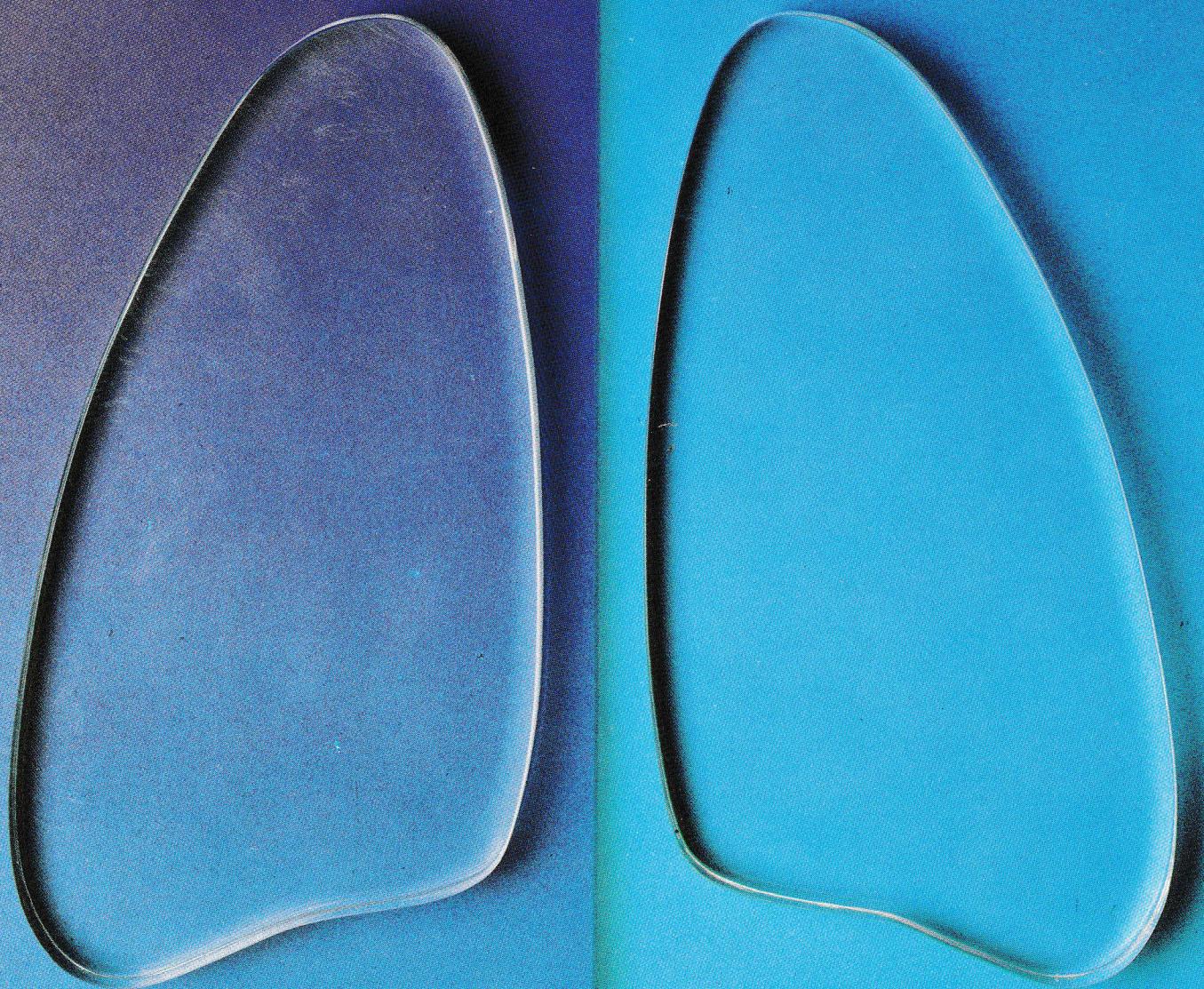
ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC  
SOCIETY

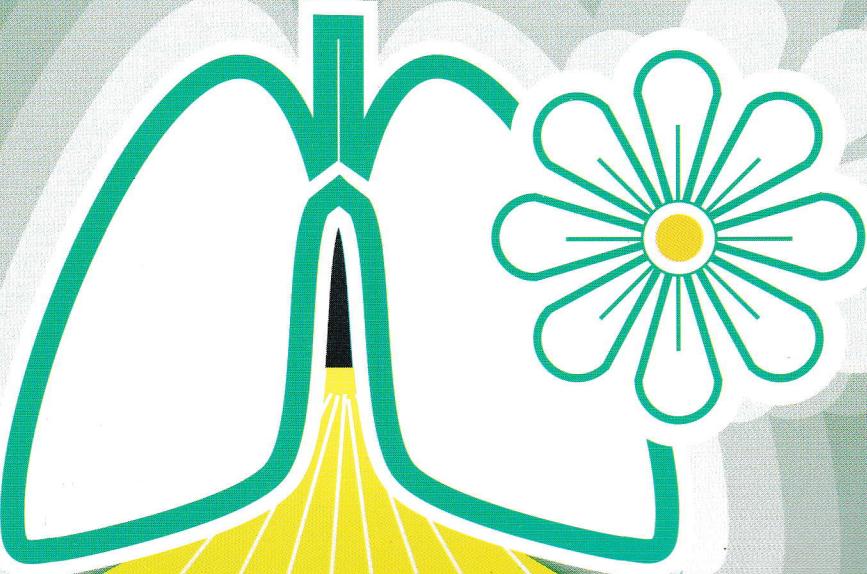
# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X





Mia NEA ΕΠΟΧΗ  
στην αντιασθματική αγωγή  
αρχίζει

**Serevent**<sup>®</sup>  
Σαλμετερόλη / GLAXO

2 φορές την ημέρα  
Inhaler - Rotadisks

**ΕΝΔΕΙΞΙΣ:** Μακρόχρονη τακτική θεραπεία αναστρέψιμων αποφθέξεων των αεροφόρων οδών από όσθια (αιματηρά μαρνούμενου του νικτερινού υδραυλικού και αυτού που προκαλείται από σκοτή), χρόνια βρογχίτιδα και ειμιστικά. **ΑΝΤΕΝΑΕΙΣΙΣ:** Υπερευησιστίδια σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του αναφερθεί τρόμος. Αυτός τελεί να είναι παρόδιος, εξαρτάται από το δοσολογικό σχήμα κατ μειωνεται με τη συνέχιση της θεραπείας. Στις κλινικές μελέτες σπάνια επίσης αναφέρθηκαν κεφαλαλγία και υποκεμενικό σύδημα προκάριων παλμών αλλά η συχνότητα εμφάνισες δεν ήταν σημαντικό διαφορετική από τα πλασέο. Οπως και με άλλες θεραπείες σε ειανούς, θα πρέπει να λαμβάνεται υπό όψη η πιθανότητα εμφάνισης παραδόξου βρογχόσπασμου. Αν τότε συμβεί, θα πρέπει να διακοπεί αμείως η χρήση του οκευάσματος και να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Inhaler 25 mcg δοσημετρική συσκευή εισπνοής 60 δόσεων, Rotadisks 50 mcg κουτί 5 δισκών x 4 blister.

Κ.ΦΑΤΣΕΑΣ

**Glaxo** α.ε.θ.ε.

Λ.Ιωνίας 236, 111 44 Αθήνα  
Μεγ. Αλεξανδρού 21, 546 40 Θεσσαλονίκη  
Φιλοποιμενός 11, 262 21 Πάτρα

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHIOLOGIC  
SOCIETY

# PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC  
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

## ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ  
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



### ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθυντές Σύνταξης: Χ. ΜΕΛΙΣΣΗΝΟΣ — Π. ΜΠΕΧΡΑΚΗΣ

Μέλη: Ν. ΣΙΑΦΑΚΑΣ — Α. ΡΑΣΙΔΑΚΗΣ

Ε. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ — Μ. ΑΛΧΑΝΑΤΗΣ

ISSN 1105-848X

### ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα

Βαγενάκης Απόστολος

Βεσλεμές Μαρίνος

Γκιουλέκας Δημήτρης

Gautier Henry

Green Malcolm

James Yves

Ιορδάνογλου Ιωάννης

Καρατζάς Νίκος

Κονταζής Αργύρης

Κωνσταντόπουλος Σταύρος

Macklem Peter

Milic-Emili Joseph

Μιχάλης Άλκης

Αθήνα

Πάτρα

Αθήνα

Θεσ/νίκη

Paris

London

Marseille

Αθήνα

Αθήνα

Αθήνα

Γιάννενα

Montreal

Montreal

Αθήνα

Μουλόπουλος Σπύρος

Μπούρος Δημοσθένης

Παπαβασιλείου Κώστας

Παπαδάκης Εμμανουήλ

Παπά Ιόλη

Πατάκας Δημήτρης

Permutt Solbert

Ρίγγος Δημήτρης

Ρούσσος Χαράλαμπος

Σιδερής Δημήτρης

Σπαντίδης Δημήτριος

Σταυρίδης Ιωάννης

Τρακόπουλος Γεώργιος

Αθήνα

Ηράκλειο

Αθήνα

Αθήνα

Αθήνα

Θεσ/νίκη

Baltimore

Θεσ/νίκη

Αθήνα

Αθήνα

Ηράκλειο

Αθήνα

Αθήνα

Επιστημονική Αλληλογραφία

Συνδρομές — Διαφημίσεις

Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ

Παπαδιαμαντοπούλου 4

Αθήνα 115 28

Τηλ.: 7211.845

### ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ

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

<b>ΓΕΝΙΚΑ:</b>	<p><b>ΠΝΕΥΜΩΝ</b> 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 βετή θητεία.</p>
<b>ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:</b>	<p>Η ύλη του περιοδικού <b>ΠΝΕΥΜΩΝ</b> αναφέρεται κατά κύριο λόγο στό 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.</p> <p>Οι Πρωτότυπες ερευνητικές εργασίες κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις επιλέγονται από τις περιπτώσεις που παρουσιάζονται στις Διανοσοκομειακές συγκεντρώσεις της Βρογχολογικής Εταιρείας. Τά άρθρα σύνταξης, τά ειδικά άρθρα, οι πρωτότυπες εργασίες δημοσιεύονται ολόκληρες στην Ελληνική και Αγγλική γλώσσα. Οι ερευνητικές εργασίες που υποβάλλονται στα Ελληνικά θα μεταφράζονται στα Αγγλικά μέσα σε ένα μήνα από της αποδοχής της εργασίας για δημοσίευση, με ευθύνη των συγγραφέων.</p>
	<p><b>ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΙΕΣ:</b> περιέχουν κατά σειρά:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1) <b>Σελίδα τίτλου:</b> Τίτλος, Ονόματα συγγραφέων στην ονομαστική, κέντρο προέλευσης, Διεύθυνση, τηλέφωνο κύριου συγγραφέα για επικοινωνία.</li><li>2) <b>Περίληψη:</b> Από 100 έως 200 λέξεις που θά περιέχει συνοπτικά το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας (ο τίτλος, η περίληψη και η βιβλιογραφία να αρχίζουν από νέα σελίδα). Στο τέλος των περιλήψεων να αναγράφονται 5 τουλάχιστον λέξεις κλειδιά.</li><li>3) <b>Εισαγωγή,</b> 4) <b>Υλικό - Μέθοδος,</b> 5) <b>Αποτελέσματα,</b> 6) <b>Συζήτηση,</b> 7) <b>Βιβλιογραφία.</b></li></ol> <p>Οι Βιβλιογραφικές παραπομπές θα γίνονται με το σύστημα <b>Vancouver</b> 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. <i>J. Appl. Physiol.</i> 1966; 21, 749-759.</p> <p>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.: <i>Applied Respiratory Physiology</i> 2nd Edition. Mac Graw Hill, N.York, 1977, 33-35.</p> <p>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.: <i>Pleural, Alveolar and Systemic Diseases Affecting Chest Wall Function</i>: In: <i>The Thorax</i>. Roussos C. and Macklem P.T. (eds) 1st edition. Marcel Dekker, New York, 1986, 1123-1133.</p> <ol style="list-style-type: none"><li>8) <b>Πίνακες:</b> Να έχουν σαφή - επεξηγηματικό τίτλο και να γράφεται ο καθένας σε χωριστή σελίδα.</li><li>9) <b>Εικόνες - Διαγράμματα:</b> Υποβάλλονται σε φωτογραφίες 9 x 12 cm (3 ανάτυπα), τεχνικά άφογες. 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.</li></ol> <p><b>Προϋποθέσεις:</b> 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.</p>
<b>ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:</b>	<p>Οι εργασίες για δημοσίευση, δακτυλογραφημένες σε διπλό διάστημα και με ευρύ περιθώριο, υποβάλλονται σε 3 ανάτυπα (1 πρωτότυπο, 2 καλής ποιότητας φωτοαντίγραφα) στη Διεύθυνση:</p> <p><b>ΠΕΡΙΟΔΙΚΟ «ΠΝΕΥΜΩΝ»</b> <b>ΠΑΠΑΔΙΑΜΑΝΤΟΠΟΥΛΟΥ 4</b> <b>ΑΘΗΝΑ 115 28</b></p>
<b>ΑΝΑΤΥΠΑ:</b>	Η δαπάνη της παραγγελίας ανατύπων βαρύνει τους συγγραφείς και η συμφωνία γίνεται κατευθείαν με την εκδότρια εταιρεία.

# ΠΝΕΥΜΩΝ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ  
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ  
HELLENIC THORACIC SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

## OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC  
THORACIC  
SOCIETY

THE GREEK  
BRONCHOLOGIC  
SOCIETY



OWNER: GREEK BRONHOLOGIC SOCIETY

Editors: C. MELISSINOS — P. BEHRAKIS

Associate editors: N. SIAFAKAS — A. RASIDAKIS  
E. ZACHARIADIS — M. ALCHANATIS

ISSN 1105-848X

## EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina

Athens

Athens

Vagenakis Apostolos

Patra

Heraclion

Vesslemes Marinos

Athens

Athens

Gioulekas Dimitris

Thessaloniki

Athens

Gautier Henry

Paris

Athens

Green Malcolm

London

Thessaloniki

James Yves

Marseille

Baltimore

Iordanoglou John

Athens

Thessaloniki

Karatzas Nicos

Athens

Athens

Kontaxis Argiris

Athens

Athens

Konstantopoulos Stavros

Giánnena

Heraclion

Macklem Peter

Montreal

Athens

Milic-Emili Joseph

Montreal

Athens

Michalis Alkis

Athens

Athens

### Address:

PNEUMON

Medical Journal

4 papadiamantopoulou str.,

Athens 115 28

Greece

Tel.: 7211.845

### Annual Subscriptions

Greece	Dr. 2.000
Members of the Societies	Dr. 1.000
Interns-Medical students	Dr. 1.000
Societies-Libraries	Dr. 4.000
Bibliouhkew	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 Papadiamantopoulou 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

Έρευνα στην Πνευμονολογία: από την ιδέα  
στη δημοσιεύεση  
Κ.Ι. Γουργουλιάνης ..... 78

πρωτότυπες εργασίες

Ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα με  
οργανωμένη πνευμονία - Οξεία κλινική πο-  
ρεία της νόσου  
Γ. Νάκος, Α. Πρεκατές, Χ. Μαθάς, Δ. Εβρένογλου,  
Ι. Παρασκευόπουλος, Σ. Λεγάκη,  
Σ. Λαμπρόπουλος ..... 82

ειδικό άρθρο

Η καλύτερη χρήση των βρογχοδιασταλτι-  
κών στην χρόνια αποφρακτική πνευμονική  
νόσο.  
N. Gross ..... 94

Μεταβολές του μεταβολικού, θερμιδικού  
και αζωτικού ισοζυγίου ασθενών με βαριά  
αναπνευστική ανεπάρκεια: Η συμβολή της  
σύγχρονης τεχνητής διατροφής.  
Σ.Ν. Γεωργιαννός, A.W. Goode ..... 106

ενδιαφέρουσες περιπτώσεις

Παραγωγικός βήχας με αιμόφυρτα πτύελα  
και δύσπνοια σε ασθενή με παθολογική α-  
κτινογραφία θώρακα.  
Γ. Κριμπένη, Μ. Νταγάνου, Α. Σαμάκοβλη,  
Χ. Γιαννακοπούλου, Δ. Μπόφος, Μ. Τουμπής,  
Β. Κοτσοβούλου ..... 122

Πνευμονία και Πνευμονικό απόστημα σε α-  
νοσοκατεσταλμένο ασθενή.  
Γ. Κάτσαρης, Ε. Κοσμάς, Μ. Κίτρου ..... 126

Αιμόπτυση, σκίαση πνεύμονος, οστεολυτι-  
κή βλάβη βραχιονίου.  
Μ. Μαντά, Σ. Γουγουλάκης, Η. Πολιτάκης,  
Κ. Γουργουλιάνης, Ε. Γιαμαρέλλου, Ε. Πιπίνη,  
Π. Φιλαλήθης ..... 130

ARDS μετά από ευκαιριακή λοιμωξη του α-  
ναπνευστικού, επί εδάφους ΣΕΛ υπό αγω-  
γή.  
Β. Ταμβάκης, Σ. Τραγαράς, Δ. Βενετούλης, Γ. Μπλαζο-  
γιαννάκης, Δ. Αντωνίου ..... 134

## Contents

editorial

Research in Pneumology: from idea to publi-  
cation  
Κ.Ι. Γουργουλιάνης ..... 78

original article

Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing  
pneumonia. An acute clinical course.

G. Nakos, A. Prekates, C. Mathas, D. Evrenoglou,  
I. Paraskeyopoulos, S. Legaki,  
S. Lampropoulos ..... 88

special article

Optimal bronchodilator usage in COPD  
N. Gross ..... 101

Nutritional intervention in malnourished pa-  
tients with severe respiratory failure: effecti-  
veness of nutritional support  
S.N. Georgiannos, A.W. Goode ..... 115

•apo tη συνταξη•apo tη συνταξη•apo tη συ  
corial•editorial•editorial•editorial•editorial

# Έρευνα στην Πνευμονολογία: από την ιδέα στη δημοσιεύεση

Η καθημερινή κλινική άσκηση της ιατρικής αποτέλει μοναδική εμπειρία που προσφέρει ικανοποιήσεις στους περισσότερους γιατρούς. Η μελέτη της ιατρικής βιβλιογραφίας οδηγεί στη λύση των ερωτημάτων που προκύπτουν καθημερινά και η έρευνα, στην ικανοποίηση της εσωτερικής ανάγκης για αναζήτηση νέων επιστημονικών γνώσεων. Αρκετοί πιστεύουν ότι η έρευνα είναι για λίγους που εργάζονται σε εξειδικευμένα εργαστήρια και δεν μπορεί να γίνει από κλινικούς γιατρούς. Στην πραγματικότητα η βασική έρευνα μελετάει τις λειτουργίες του κυττάρου και του οργανισμού και σπάνια έχει άμεσο κλινικό αποτέλεσμα. Η εφαρμοσμένη έρευνα προσπαθεί να δώσει απαντήσεις σε ερωτήματα κυρίως της νοσολογίας και συνήθως προέρχεται από τη συνεργασία κλινικών και εργαστηρίων, οργανωμένων νοσοκομείων<sup>1</sup>.

Οι εργασίες με θέματα που προέρχονται από την Πνευμονολογία αποτελούσαν περίπου το 5% των εργασιών της Αγγλόφωνης διεθνούς ιατρικής βιβλιογραφίας. Ήταν 9183 και 8076 τα έτη 1981 και 1991. Συνολικά όλες οι εργασίες ήταν 192966 και 173978 τα αντίστοιχα έτη. Από τόσες εργασίες που δημοσιεύθηκαν το 1991, 708 προέρχονταν από Ελληνικά κέντρα. Οι 13 από αυτές καταχωρήθηκαν στην Πνευμονολογία<sup>2</sup>.

Πρόσφατη εργασία που μελέτησε τα ερευνητικά αντικείμενα στο χώρο της Πνευμονολογίας στην Ελλάδα και στο εξωτερικό έδειξε ότι τα συνηθέστερα θέματα ερευνητικών εργασιών στην Ελληνική βιβλιογραφία ήταν η φαρμακολογία του αναπνευστικού, η επιδημιολογία της φυματίωσης και του καρκίνου του πνεύμονος. Αντίθετα τα συνηθέστερα θέματα εργασιών που δημοσιεύθηκαν σε Ευρωπαϊκά πνευμονολογικά περιοδικά ή ανακοινώθηκαν σε Ευρωπαϊκά πνευμονολογικά συνέδρια ήταν η βρογχική υπεραντιδραστικότητα, η μηχανική πνεύμονος και η μελέτη του επιθηλίου των αεραγωγών και των βρογχικών εκκρίσεων και οι αναπνευστικοί μύες<sup>3</sup>. Φαίνεται ότι τα ερευνητικά αντικεί-



# ***Research in Pneumology: from idea to publication***



Daily clinical practice is a unique experience, satisfying most doctors. The study of medical literature leads to the solution of daily queries, whereas research leads to satisfaction of the internal need for the quest for new scientific knowledge. Some Doctors believe that research is for the few who work in specialised laboratories and is not for clinicians. In fact, basic research studies cell and body function and rarely has a direct clinical impact. Applied research mainly tries to answer questions concerning disease and usually comes from the collaboration between organised hospital clinics and laboratories.<sup>1</sup>

During the two years 1981 and 1991 5% of published papers concerned pneumonology, ie, 9,183 and 8,076 pneumonology papers were published in 1981 and 1991 when the total number of papers was 192,966 and 173,978 respectively. Among papers published in 1981, 708 came from Greek centres and among them 13 concerned pneumonology<sup>2</sup>.

Recent research which studied research subjects concerning pneumonology in Greece and abroad showed that the most popular subjects in Greek literature were the pharmacology of the respiratory system and epidemiology concerning tuberculosis and lung cancer. On the contrary, the most popular subjects published in European pneumonology journals or presented at European pneumonology congresses were bronchial hypereactivity, lung mechanics, studies on airway epithelium and bronchial secretion and respiratory muscles<sup>3</sup>. It seems therefore that research subjects concerning pneumonology differed significantly between Greece and the rest of Europe in that the majority of Greek papers were clinical whereas the European papers concerned basic research. Another paper showed that pneumonology together with cardiology and endo-

μενα στο χώρο της Πνευμονολογίας διέφεραν σημαντικά μεταξύ Ελλάδας και της υπόλοιπης Ευρώπης. Ήταν κλινικά στη χώρα μας και προέρχονταν συχνότερα από τη βασική έρευνα στην Ευρωπαϊκή βιβλιογραφία.

Άλλη εργασία έδειξε ότι η Πνευμονολογία μαζί με μερικές ακόμα ειδικότητες όπως η Καρδιολογία και η Ενδοκρινολογία αποτελούν τα συχνότερα ερευνητικά αντικείμενα της Φυσιολογίας στην Ελληνική και διεθνή βιβλιογραφία. Με δεδομένο ότι οι περισσότερες εργασίες της Φυσιολογίας προέρχονται από τη βασική έρευνα, οι Έλληνες πνευμονολόγοι, συχνότερα από πολλές άλλες ιατρικές ειδικότητες ασχολούνται με την βασική έρευνα<sup>4</sup>. Από τα παραπάνω προκύπτει ότι η πνευμονολογία κατέλαβε ένα σημαντικό μέρος στην περιορισμένη βασική έρευνα στη χώρα μας.

Τα περισσότερα ιατρικά περιοδικά προτιμούν να δημοσιεύουν εργασίες που προέρχονται από τη βασική έρευνα, θεωρώντας ότι αυτές αυξάνουν το κύρος και την απήχηση του περιοδικού. Στον κατάλογο των σπουδαιότερων 50 ή 100 περίπου περιοδικών που πρέπει να βρίσκονται ακόμα και στη μικρότερη ιατρική βιβλιοθήκη, υπάρχουν αρκετά που απευθύνονται αποκλειστικά στη βασική έρευνα<sup>5</sup>. Μερικές φορές όμως οι παρατηρήσεις της κλινικής έρευνας έδωσαν άμεσο αποτέλεσμα. Εξηγήθηκαν όμως πολύ αργότερα από τη βασική έρευνα. Ο Burkitt εργάζονταν σε νοσοκομείο της Αφρικής όταν χωρίς οικονομικά μέσα και εργαστήριο ανακάλυψε το ομώνυμο λέμφωνα<sup>1,6</sup>.

Το πρόβλημα επομένως δεν είναι βασική ή εφαρμοσμένη έρευνα αλλά η υπόθεση που θα αποτελέσει το έναυσμα της έρευνας. Ο καθηγητής Medawar, κάτοχος βραβείου Nόμπελ Ιατρικής, πίστευε ότι ο γιατρός με ερευνητικό πνεύμα θα βρει θέματα για μελέτη ακόμα και όταν διορισθεί εκτός νοσοκομείου, όπως σε ένα κολυμβητήριο<sup>1</sup>. Η καθημερινή κλινική πράξη και η μελέτη της βιβλιογραφίας αυξάνουν το επιστημονικό ενδιαφέρον και προσφέρουν ιδέες που θα οδηγήσουν στο σχεδιασμό της έρευνας και την επιλογή της μεθόδου που θα ακολουθηθεί. Η εκτέλεση της έρευνας οδηγεί στα αποτελέσματα που πρέπει να στηρίζονται σε αρχές δεοντολογίας ιδιαίτερα αν πρόκειται για μελέτη σε ανθρώπους ή ζώα. Η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η εξαγωγή συμπερασμάτων θα ενισχύσει ή θα απορρίψει την αρχική υπόθεση και θα ανοίξει το δρόμο για τη δημοσίευση της έρευνας. Η υπόθεση ότι οι καπνιστές παθαίνουν συχνότερα καρκίνο πνεύμονος ήταν πρωτότυπη πριν από 40 χρόνια αλλά όχι σήμερα. Αντίθετα η παρατήρηση ότι οι καπνιστές σε μία βιομηχανία νικελίου παθαίνουν συχνότερα καρκίνο πνεύμονος πρέπει να μελετηθεί σε σύγκριση με μη καπνιστές στον ίδιο χώρο και με καπνιστές στο γενικό πληθυσμό. Η στατιστική επιβεβαίωση της υπόθεσης θα οδηγήσει στη δημοσίευση της μελέτης<sup>7</sup>.

crinology were the most frequent subjects concerning physiology both in Greek and international literature. Taking into account that most physiology papers come from basic research one could conclude that Greek pneumonologists deal with basic research more frequently than doctors in other specialties and that pneumonology plays a significant role in the restricted basic research in our country.

Most medical journals prefer to publish papers coming from basic research, considering that this kind of paper increases the journals' prestige. Among the 50-100 most important journals which even a small medical library must include, many concern basic research exclusively<sup>5</sup>. However, sometimes the observations of clinical research have direct results, which are explained much later by basic research. For example, Burkitt was working in an African hospital when he discovered the lymphoma bearing his name, without financial aid or laboratory support<sup>1,6</sup>.

Hence, the problem is not basic or applied research but the hypothesis which triggers the research. Professor Medawar, Nobel Prize winner for medicine, believed that the doctor who is a researcher will find subjects for research even when he is not working in a hospital and even in another environment such as a swimming pool. Daily clinical practice and the study of medical literature increase the scientific interest and offer ideas which will lead to planning research and choice of suitable method. Research gives results which must be grounded on the principles of ethics, particularly when this research concerns human beings or animals. Result evaluation will strengthen or reject the initial hypothesis and will open the road towards publication. The hypothesis that smokers suffer lung cancer more frequently than non-smokers was a prototype 40 years ago but not today. On the contrary the observation that smokers in the nickel industry suffer lung cancer more frequently must be studied in comparison to smokers from the same environment and smokers in the general population. The statistical confirmation of this hypothesis will result in publication of the study<sup>7</sup>.

The doctor has publication in mind from the moment he conceives the research idea. It is difficult to keep the results in his drawer when they prove not to be original and therefore he chooses the method of presentation of his research, either oral presentation or written paper. Oral presentation should precede the written paper because in the congress forum the opportunity is given for criticism. The researcher therefore, according to the criticism will modify or reorganise the research and will decide

Ο γιατρός από τη στιγμή που συνέλαβε την ιδέα έχει στο νου του τη δημοσίευση. Είναι δύσκολο να κρατήσει τα αποτελέσματα στο συρτάρι του όταν αυτά δεν αποδειχθούν πρωτότυπα. Διαλέγει επομένως το δρόμο της προφορικής ανακοίνωσης ή της γραπτής παρουσίασης της έρευνάς του. Η προφορική παρουσίαση πρέπει να προηγείται της γραπτής. Στις αιθουσές των συνέδριων θα δοθεί η ευκαιρία συζήτησης. Οι συγγραφείς θα ακούσουν κριτική για την εργασία τους, θα τροποποιήσουν ή θα ξανασχεδιάσουν την έρευνά τους και θα αποφασίσουν αν πρέπει να την δημοσιεύσουν. Σε αντίθεση με άλλες χώρες, πολύ λίγες εργασίες που ανακοινώνονται σε Ελληνικά συνέδρια, δημοσιεύονται. Η γραπτή παρουσίαση σε Ελληνικό περιοδικό είναι η καλύτερη λύση για θέματα τοπικού ενδιαφέροντος και σε διεθνές περιοδικό έαν ο συγγραφέας πιστεύει ότι συμβάλλει ουσιαστικά στην πορεία της ιατρικής.

Το γράψιμο της πρωτότυπης εργασίας είναι το τελευταίο και δυσκολότερο στάδιο της έρευνας και η αρχή της ιατρικής επικοινωνίας. Στα διεθνή πνευμονολογικά περιοδικά αναπτύχθηκε συζήτηση για την έκταση και τα χαρακτηριστικά του ιατρικού άρθρου και ιδιαίτερα του τίτλου και της περίληψης<sup>8,9,10</sup>. Ο γιατρός δεν χρειάζεται λογοτεχνικό ταλέντο στο γράψιμο του άρθρου. Ο αναγνώστης της μελέτης πρέπει να κατανοήσει το σκεπτικό της έρευνας, τον τρόπο εκτέλεσης και εξαγωγής των ευρημάτων, τη διατύπωση και το σχολιασμό των συμπερασμάτων<sup>11</sup>.

Συχνά προβλήματα της γραπτής παρουσίασης είναι περίληψη με ελειπή δεδομένα, εκτεταμένη εισαγωγή που όμως δεν περιγράφει το σκοπό της εργασίας, μεγάλη συζήτηση χωρίς να εξηγεί τα αποτελέσματα και τα συμπεράσματα όταν δεν προκύπτουν εμφανώς από τα αποτελέσματα<sup>12,13,14</sup>. Ο τίτλος της γράφεται συνήθως μετά την ολοκλήρωση και μπορεί να αυξήσει την αναγνωσιμότητα του άρθρου. Η εργασία με τίτλο «η συμβολή του προσδιορισμού της αδενοδιαμινάσης στη φυματιώδη πλευρίτιδα» δε δίνει καμία πληροφορία στον αναγνώστη. Αντίθετα ο τίτλος «αύξηση της αδενοδιαμινάσης στη φυματιώδη πλευρίτιδα» δίνει μια χρήσιμη πληροφορία στον αναγνώστη και τον προτρέπει να διαβάσει το υπόλοιπο άρθρο.

Η ενασχόληση με την έρευνα αυξάνει τις γνώσεις, την παρατηρητικότητα και την κρίση με τελικό αποτέλεσμα καλύτερη παροχή υπηρεσιών στον άρρωστο. Τα πολλά εμπόδια από τη σύλληψη της ιδέας μέχρι τη δημοσίευση της εργασίας γίνονται χρήσιμα εφόδια. Ο συγγραφέας-ερευνητής νοιώθει ικανοποίηση όταν βλέπει τις εργασίες του δημοσιευμένες σε έγκριτα περιοδικά και παραλαμβάνει αιτήσεις για ανάτυπα της εργασίας του. Οι βιβλιογραφικές αναφορές της εργασίας του από άλλες ερευνητικές ομάδες δίνουν ένα μέτρο της αποδοχής που είχε η έρευνά του, τον βοηθούν να

whether or not the study merits publication. As opposed to other countries, in our country very few studies which are presented orally in congresses are finally published. Publication in a Greek journal is the best forum for subjects of local interest and in the international journals if the authors believe that the paper has international medical impact.

Writing the manuscript is the last and most difficult phase and the beginning of medical communication. In international pneumonology journals attention has been drawn to the length and characteristics of a paper and especially to title and summary<sup>8,9,10</sup>. The doctor does not need literary talent to write a medical article. The reader must understand the aim, methodology, results and conclusion of the study<sup>11</sup>. Frequent problems concerning medical articles are: summary lacking data, extensive introduction without description of aim, long discussion with explanation of results and no clear conclusion<sup>12,13,14</sup>. The title of the article is usually written last and may improve the paper's readability. For example, a paper entitled "Contribution of the determination of adenodiaminase in torbeculosis pleurisy" does not give any information to the reader whereas "Increase of adenodiaminase in torbeculosis pleurisy" gives useful information to the reader and encourages him to read the article.

Doctors who deal with research increase their medical knowledge to the patient's benefit. The main obstacles from the conception of the idea to the publication of the study become very useful tools. The author-researcher feels satisfaction when he sees his study published in peer review journals and receives reprint requests. Finally, the frequency with which other researchers refer to his research encourage him to organise his next research effort.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Τσακρακλίδης Β., Παπαϊωνάννου Α.Ν.: Ο Γιατρός και η προβολή του επιστημονικού του έργου. Αθήνα: 1984.
2. Medline Database compiled by the National Library of Medicine. US Dept. of Heart and Human Services.
3. Γιουργουλιάνης Κ., Τσίπρα Σ., Τρακόπουλος Γ.: Σύγχρονα ενδιαφέροντα της πνευμονολογίας, Ιατρική 1991, 60, (Ιατροβιβλιογραφία 64): 56-57.
4. Βελεσιώτου Κ., Βογιατζίδης Κ., Ζήσου Α., Λακουρέντα Α., Παπαγεωργίου Π., Πατρής Κ., Γουργουλιάνης Κ.: Ερευνητικά αντικείμενα της φυσιολογίας. Ζο Πανελλήνιο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής. Θεσσαλονίκη, 1993.
5. Brandeion, Hill: Selected list for the small medical li-

επικοινωνεί με τους συναδέφλους του και να οργανώσει την επόμενη ερευνητική προσπάθεια.

### Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

- επικοινωνεί με τους συναδέφλους του και να οργανώσει την επόμενη ερευνητική προσπάθεια.
- brary. Bull Med Libr Assoc, 1987; 75:164-165.
- 6. Hillman H.: How to make medical research more successful. The practitioner 1987; 231:998-1003.
- 7. Appelbaum J., Evans N.: How to get happily published. New American Library, New York, 1982.
- 8. Gourgoulianis K.: Anatomy of abstracts. Chest 1988; 93(6):1319.
- 9. Gourgoulianis K., Andreou G., Tsakraklides V., Jordanooglou J.: Inappropriate titles of abstracts. Eur Respir J 1989; 2:482.
- 10. Soffer A.: Abstracts of clinical investigations. A new and standardized format. Chest 1987; 92:389-390.
- 11. Γουργουλιάνης Κ.: Από την έρευνα στη δημοσίευση, Ιατρική 1991; 59:73-76.
- 12. Cook C.: Line by line. Moughton Mifflin. Boston, 1986.
- 13. Evans M.: Style and substance: Maintaining a balance. Eur J Surg 1992; 158:3-6.
- 14. Lock SP.: How editors survive. BMJ 1976; 3:1118-1119.

**9ο ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΣΕΜΙΝΑΡΙΟ  
ΤΗΣ ΕΛΛ. ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ  
Αθήνα Σαβ. 27 κ. Κυρ. 28 Μαρτίου 1993,  
Αμφιθέατρο ΝΙΜΤΣ**

**«ΕΠΕΙΓΟΝΤΑ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ»**

- Περιπτώσεις μη αναγνώρισης του επείγοντος σε διαταραχές του αναπνευστικού
- Οξύ δυσπνοϊκό σύνδρομο σε άρρωστο χωρίς προδιαθεσικούς παράγοντες
- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε νευρομυϊκά νοσήματα
- Πνευμονικό οίδημα, καρδιογενές ή μη;
- Status asthmaticus
- Οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε χρονία βρογχίτιδας και εμφύσημα
- Απόφραξη λάρυγγος - Epiglottitis - Croup
- Απόφραξη τραχείας - Κυρίων βρόγχων
- Βαρεία πνευμονία
- Λοιμώξη σε ανοσοκαταστολή
- Διαταραχές στο αναπνευστικό σε σήψη
- Φυματιώδης μηνιγγίτις - κεγχροειδής φυματίωση
- Σύνδρομο άνω κοιλής
- Αθρόδα υπεζωκοτική συλλογή
- Αθρόδα αιμόπτυση - Διαγνωστικοί χειρισμοί
- Αθρόδα αιμόπτυση - Θεραπευτική αντιμετώπιση
- Επείγοντα ιατρογενή προβλήματα από φάρμακα και χειρισμούς στο αναπνευστικό
- Επείγοντα ιατρογενή αναπν. προβλήματα από φάρμακα και χειρισμούς στη γεν. ιατρική
- Ηλεκτροπληξία
- Έκθεση σε υψόμετρο
- Απαγχονισμός - στραγγαλισμός
- Παθοφυσιολογία καρδιαναπνευστικής ανακοπής
- Πρακτική εφαρμογής καρδιαναπνευστικής ανάνηψης
- Συχνά σφάλματα στη φαρμακευτική αντιμετώπιση επειγόντων αναπνευστικών προβλημάτων
- Εισπνοή ερεθιστικών αερίων
- Εισπνοή προϊόντων καύσεως
- Εισρόφηση ξένου σώματος
- Εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου
- Διάσωση από πνιγμό
- Λιπώδης εμβολή
- Μαζική πνευμονική εμβολή
- Αιμοδύναρας
- Πνευμοθώραξ
- Πολλαπλά κατάγματα πλευρών
- Επείγοντα αναπνευστικά προβλήματα μετά λαπαροτομία
- Επείγοντα αναπνευστικά προβλήματα μετά θωρακοτομία
- Δοκιμασία πρόκλησης (Ομ. εργασίας: Νοσήματα α-εραγωγών)
- Laser στην βρογχοσκόπηση (Ομ. εργασίας: Νεοπλάσματα-Βρογχοσκόπηση)
- Χρήση βρογχοσκοπίου στη διάγνωση λοιμώξεων (Ομ. εργασίας: Λοιμώξεις αναπνευστικού)
- Βρογχοκυψελιδική έκπλυση (Ομ. εργασίας: Διάχυτες πνευμονοπάθειες)
- Καθετηριασμός δεξιάς (Ομ. εργασίας: Διαταραχές πνευμ. κυκλοφορίας)
- Μεταφορά αρρώστου με αναπν. ανεπάρκεια (Ομ. εργασίας: Αναπνευστική ανεπάρκεια-ΜΕΘ)
- Διάγνωση Επαγγελματικού άσθματος (Ομ. εργασίας: Εργαστήριο)
- Πληροφορική σε Πνευμονολ. κλινική και εργαστήριο (Ομ. εργασίας: Πληροφορική).

# εργασιες● πρωτοτυπες εργασιες● πρωτοτυπες original articles● original articles● original articles

## Ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία - Οξεία κλινική πορεία της νόσου

Γ. ΝΑΚΟΣ, Α. ΠΡΕΚΑΤΕΣ, Χ. ΜΑΘΑΣ, Δ. ΕΒΡΕΝΟΓΛΟΥ, Ι. ΠΑΡΑΣΚΕΥΟΠΟΥΛΟΣ, Σ. ΛΕΓΑΚΗ,  
Σ. ΛΑΜΠΡΟΠΟΥΛΟΣ

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία (BOOP) αποτελεί παθολογικό εύρημα αγνώστου αιτιολογίας και παρουσιάζεται με ποικιλία κλινικών και ακτινολογικών εικόνων. Μελετήσαμε τέσσερις ασθενείς που εμφάνισαν την νόσο σε οξεία μορφή. Και οι τέσσερις είχαν ταχεία κλινική εξέλιξη. Το διάστημα μεταξύ ενάρξεως της νόσου και εγκαταστάσεως της αναπνευστικής ανεπάρκειας ήταν από 8 έως 30 μέρες. Η ακτινογραφία θώρακα και η αξονική τομογραφία έδειξαν διάχυτα κυψελιδικά στοιχεία με αεροβρογχόγραμμα. Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων απεκάλυψαν περιοριστική συνδρομή. Η εξέταση του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) κατέδειξε αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων.

Στους 3 από τους 4 ασθενείς παρατηρήθηκε βελτίωση μετά από χορήγηση κορτικοστεροειδών. Παρά τη θεραπεία ένας ασθενής κατέληξε από νοσοκομειακή πνευμονία.

Διακρίναμε, κατά αυτόν τον τρόπο, μια οξεία κλινική πορεία σε ασθενείς με ιδιοπαθή BOOP η οποία χαρακτηρίζεται από ταχεία εξέλιξη, διάχυτα κυψελιδικά στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακος και καλή ανταπόκριση στην θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992) 82-87

Τα τελευταία έτη έχουν δημοσιευτεί αρκετές κλινικές μελέτες με αντικείμενο την αγνώστου αιτιολογίας ενδοαυλική ίνωση των περιφερικών αεροφόρων χώρων. Για να περιγραφεί αυτή η νέα νοσολογική οντότητα έχει χρησιμοποιηθεί ο όρος ιδιοπαθής αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία ή BOOP<sup>1,2</sup>. Οι Cordier και συν.<sup>3</sup> διέκριναν τρεις χαρακτηριστικούς ακτινολογικούς τύπους στους ασθενείς με ιδιοπαθή BOOP: πολλαπλές ανομοιογενείς σκιάσεις, μονήρεις σκιάσεις και διάχυτες διάμεσες σκιάσεις. Η κλινική πορεία των περιστατικών αυτών ήταν είτε υποζεία είτε χρόνια. Στην παρούσα μελέτη θα περιγράψουμε τέσ-

σερις περιπτώσεις ιδιοπαθούς BOOP στις οποίες η εξέλιξη της νόσου ήταν οξεία.

### Υλικό και Μέθοδοι

Μελετήσαμε τέσσερις ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια αγνώστου αιτιολογίας στους οποίους η διάγνωση ιδιοπαθούς BOOP τεκμηριώθηκε με ανοικτή βιοψία πνεύμονος. Η εισαγωγή των ασθενών αυτών στη ΜΕΘ έγινε λόγο βαρειάς υποξαιμίας δύσπνοιας και αμφοτερόπλευρων πνευμονικών σκιά-

### Λέξεις Κλειδιά:

Ενδαυλική ίνωση, Ιδιοπαθής ARDS, Κορτικοστεροειδή στο ARDS

Σισμανόγλειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο  
Παθολογικός Τομέας, ΜΕΘ, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο

σεων. Έγινε διασωλήνωση της τραχείας και οι ασθενείς τέθηκαν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Εν συνεχείᾳ έγινε καθετηριασμός της πνευμονικής αρτηρίας και μετρήθηκε η καρδιακή παροχή με τη μέθοδο της θερμοδιάλυσης. Ελάφθη βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) με βρογχοσκόπηση υπό συνθήκες μηχανικής αναπνοής στο οποίο και εστάλη για καλλιέργεια και κυτταρολογική εξέταση. Απόπειρα λήψης διαβρογχικής βιοψίας (TBB) έγινε σε τρεις περιπτώσεις, αλλά τα δείγματα ήταν μη διαγνωστικά. Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε ανοικτή βιοψία πνεύμονος και δείγμα πνευμονικού ιστού εστάλη για καλλιέργεια. Αμέσως μετά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο —πριν ακόμα εισαχθούν στη ΜΕΘ— οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων: και στους τέσσερις μετρήθηκαν η FVC, ή FEV<sub>1</sub> καθώς και η σχέση FEV<sub>1</sub>/FVC, ενώ σε τρεις από αυτούς μετρήθηκε επιπλέον και η DLCO με τη μέθοδο single breath. Οι α-

νωτέρω λειτουργικές δοκιμασίες επανελήφθησαν περίπου ένα μήνα μετά την έξοδό τους από το Νοσοκομείο.

### Αποτελέσματα

Τα κλινικά και εργαστηριακά αποτελέσματα αναγράφονται στους πίνακες 1-5.

### Κλινικά δεδομένα

Τα κύρια συμπτώματα ήταν δύσπνοια, βήχας και πυρετός. Ένας ασθενής παρουσίασε μικρού βαθμού αιμόπτυση. Το προεξάρχον σύμπτωμα με το οποίο η νόσος έκανε την εμφάνισή της ήταν η δύσπνοια, που ή-

Πίνακας 1. ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ BOOP

	1	2	3	4	Μέση τιμή ± σταθερή απόκλ.
Φύλο	Γ	A	A	A	
Ηλικία	38	62	65	48	
Καπνιστής (Pack-years)	0	12	28	0	52 ± 14

Συμπτώματα. Διάρκεια μέχρι την εισαγωγή (ημέρ.)

Πυρετός	+ (8)	+ (11)	+ (9)	—	9 ± 1,5
Βήχας	+ (8)	+ (20)	+ (13)	+ (30)	18 ± 9,5
Δύσπνοια	+ (8)	+ (20)	+ (10)	+ (20)	13 ± 6
Αιμόπτυση	—	+ (7)	—	—	
Κακουχία	+ (8)	+ (11)	+ (9)	+ (15)	10 ± 3
Διάρκεια αρχικών συμπτωμάτων (ημέρες)	8	20	13	30	18 ± 9,5

Ευρήματα φυσικής εξέτασης.

Τρίζοντες ρόγχοι	+	+	+	+
Κυάνωση	+	+	+	+
Αγωγή (Στεροειδή)	+	+	+	+
Μηχανική αναπνοή	+	+	+	+
PEEP (5-10 cm H <sub>2</sub> O)	+	+	+	+
Βελτίωση	+	—	+	+
Θάνατος	—	+	—	—

ταν έντονη σε όλες τις περιπτώσεις. Η διάρκεια των συμπτωμάτων ήταν μικρότερη των 30 ημερών (μέση τιμή  $\pm 9,5$ ). Όλοι οι ασθενείς είχαν κυάνωση και τρίζοντες ρόγχους στην ακρόση των πνευμόνων (Πίνακας 1).

### Εργαστηριακά δεδομένα

Στην ακτινογραφία θώρακος παρατηρήθηκαν διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις. Οι κυψελιδικές σκιάσεις και το αεροβρογχόγραμμα ήταν πιο εμφανή στην αξονική τομογραφία (Πίνακας 2).

Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων απεκάλυψαν μετρίου έως σημαντικού βαθμού περιοριστική συνδρομή. Η DLCO ήταν ελαττωμένη σε 2 από τις 3 περιπτώσεις. Η διατασιμότητα (compliance) του αναπνευστικού συστήματος (Cst, rs) ήταν ελαττωμένη. Ο υπολογισμός της Cst, rs έγινε σύμφωνα με τον τύπο που ακολουθεί<sup>5</sup>:

$$\text{Έκπνεομενος όγος} - 0.0007 \cdot P_{\text{plateau}} \\ Cst, rs: \quad \frac{P_{\text{plateau}} - P_{\text{PEEP}}}{P_{\text{plateau}}} \cdot 100$$

Το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) κατέδειξε αυξημένο αριθμό ουδετερόφιλων και ηωσινόφιλων (Πίνακας 4). Τα αέρια αίματος, η σχέση  $\text{PaO}_2/\text{PAO}_2$  καθώς και η σχέση  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  έδειξαν βαρειά υποξιαμία (Πίνακας 4). Η PaO υπολογίστηκε σύμφωνα με την εξίσωση του Campbell<sup>4</sup>. Οι αιμοδυναμικές παράμετροι έδειξαν αύξηση της MPAP. Οι WP, SVR, PVR και CI ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια (Πίνακας 5).

### Πίνακας 3. ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΕΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΕΣ ΠΝΕΥΜΟΝΩΝ

Λειτουργικές δοκ. πνευμ. πριν την ΕΙΣΑΓΩΓΗ ΣΤΗ ΜΕΘ	1	2	3	4	Μέση τιμή $\pm$ σταθερή απόκλιση
FVC % αναμεν.	54	43	57	55	$25,25 \pm 6,3$
FEV <sub>1</sub> % αναμεν.	61	43	50	60	$35,5 \pm 8,6$
FEV <sub>1</sub> /FVC	88	89	75	85	$84 \pm 6$
DLCO % αναμεν.	—	102	50	57	$69 \pm 27$
Διατασιμότης (compliance) του αναπν. συστήματος ml/cmH <sub>2</sub> O (Cst, rs)	44	35	47	28	$38 \pm 9$
Ένα μήνα ΜΕΤΑ την έξοδο από την ΜΕΘ					
FVC	72	—	69	76	$72 \pm 3,5$
FEV <sub>1</sub>	75	—	62	77	$71 \pm 8$
FVC/FEV <sub>1</sub>	84	—	76	79	$79 \pm 4$
DLCO	68	—	54	64	$62 \pm 7$

### Πίνακας 2. ΑΚΤΙΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΒΟΟΡ

Ακτιν. θώρακος/αξονική τομογρ.	1	2	3	4
Κατά την ΕΙΣΑΓΩΓΗ				
Διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις	+	+	+	+
Αεροβρογχόγραμμα	+	+	+	+
Ένα μήνα ΜΕΤΑ την έξοδο				
Διάμεσες σκιάσεις	+	0	—	—
Φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος	—	0	+	+

Σε κανέναν από τους ασθενείς δεν ανευρέθη γνωστό αίτιο πνευμονικής νόσου. Οι καλλιέργειες και η χρώση κατά Gram στα πτύελα, βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, αίμα και πνευμονικό ιστό ήταν αρνητικές. Αρνητικές ήταν και οι ορολογικές εξετάσεις για λοιμώδεις παράγοντες όπως Legionella, χλαμύδια, Coxiella, μυκόπλασμα, ιούς και παράσιτα. Επίσης αρνητικά ήταν τα αντιπυρηνικά αντισώματα, αντιπυρηνικά κατά του DNA, ρευματοειδής παράγων, HBsAg και αντισώματα κατά του HIV.

### Παθολογοανατομικά δεδομένα

Τομές πνευμονικού ιστού που ελήφθησαν με ανοικτή βιοψία πνεύμονος χρωματίστηκαν με αιματοξυλινη-ιασίνη και χρώση Masson. Σε όλες τις περιπτώσεις

**Πίνακας 4. ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ BAL ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ BOOP**

	1	2	3	4	Μέση τιμή ± σταθ. απόκλιση
Μακροφάγα %	50	80	63	81	70 ± 12
Λεμφοκύτταρα %	10	8	9	5	8 ± 2
Ουδετερόφιλα %	22	6	24	13	16 ± 8
Ηωσινοφίλα %	12	6	4	1	6 ± 4

βρέθηκαν εστίες βαρειάς ινώσεως των κυψελιδικών χώρων και βρογχιολίων. Στους αεροφόρους χώρους βρέθηκαν αφρώδη μακροφάγα, ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, πλασματοκύτταρα καθώς και εξιδρώματα ινικής. Διαπιστώθηκε ανάπτυξη νεοσχηματισθέντος συνδετικού ιστού πέριξ των κυψελίδων, χωρίς σχηματισμό κολλαγόνου. Φλεγμονώδη κύτταρα παρατηρήθηκαν και στο διάμεσο ιστού. Τα τοιχώματα των αγγείων ήταν φυσιολογικά σε όλες τις περιπτώσεις. Το υλικό της διαβρογικής βιοψίας δεν ήταν διαγνωστικό, αν και σε μια περίπτωση ετέθη βιοψία BO-OP (Εικόνες 1-3).

### Κλινική πορεία

Αφού ετέθη η διάγνωση της νόσου, σε όλους τους ασθενείς χορηγήθηκε πρεδνιζόνη σε δόση 1 mg/kg σωματικού βάρους ημερησίως. Ένας ασθενής κατέλη-

ξε λόγω πνευμονίας 9 ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Τρεις από τους τέσσερις ασθενείς ανέρρωσαν πλήρως με την κορτιζονοθεραπεία. Αποσωληνώθηκαν σε διάστημα  $7 \pm 2$  ημερών και εξήλθαν του Νοσοκομείου σε  $15 \pm 4$  ημέρες από την έναρξη της θεραπείας.

Τα κορτικοστεροειδή συνεχίστηκαν για ένα μήνα περίπου μετά την έξοδο, σε δόση 50 mg ημερησίως. Κατόπιν τούτου ένας από τους τρεις ασθενείς εμφάνισε διάμεσες δικτυωτές σκιάσεις, ενώ οι άλλοι δύο είχαν φυσιολογική ακτινογραφία θώρακος. Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων παρουσίασαν βελτίωση, αλλά οι ευρεθέσεις τιμές εξακολουθούσαν να είναι χαμηλές σε σχέση με τις αναμενόμενες. Τελικά η δόση των κορτικοστεροειδών ελαττώθηκε σε 10-20 mg ημερησίως και η θεραπεία θα συνεχίζοταν για ένα έτος συνολικά.

### Συζήτηση

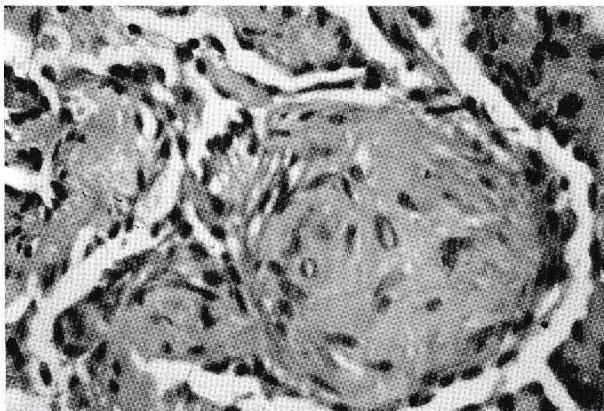
Οι τέσσερις ασθενείς σε αυτή τη μελέτη είχαν παρόμοια κλινικά χαρακτηριστικά. Η κλινική εξέλιξη ήταν, γενικά, οξεία. Το διάστημα μεταξύ έναρξης των συμπτωμάτων και εισαγωγής στη ΜΕΘ με αναπνευστική ανεπάρκεια κυμάνθηκε μεταξύ 8 και 30 ημερών (μέση τιμή:  $18 \pm 9,5$ ). Η αποφρακτική βρογχιολίτιδα με οργανωμένη πνευμονία δεν αποτελεί νέα οντότητα, αλλά η ιδιοπαθής μορφή αυτής της διαταραχής με οξεία κλινική πορεία δεν έχει αναγνωριστεί σαν αίτιο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Σε μια πρόσφατη δημοσίευση η κλινική πορεία χαρακτηρίστηκε υποξεία και

**Πίνακας 5. ΑΝΤΑΛΛΑΓΗ ΑΕΡΙΩΝ, ΑΙΜΟΔΥΝΑΜΙΚΕΣ ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ**

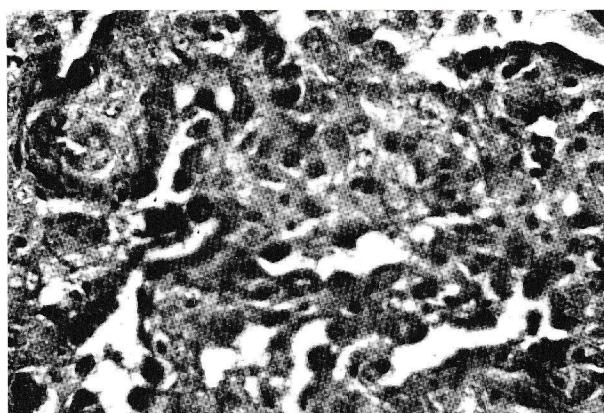
	1	2	3	4	Μέση τιμή ± σταθερή απόκλιση
PaO <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> :0.5)	48	32	44	60	46 ± 11
PaO <sub>2</sub> / PAO <sub>2</sub>	0.15	0.1	0.14	0.19	0.14 ± 0,03
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	96	64	88	120	92 ± 23
CVP (mmGh)	17	8	12	13	12,5 ± 3,5
WP (mmHg)	7	12	10	5	8,5 ± 3
MPAP (mgHg)	21	24	22	18	
CI L/min/m <sup>2</sup>	3,2	3,9	3,8	3,5	3,6 ± 0,3
PVR dyne. sec. cm <sup>2</sup>	218	150	163	231	190 ± 40
SVR dyne. sec. cm <sup>2</sup>	1171	1193	926	847	1034 ± 137
MAP (mmHg)	92	105	78	85	89 ± 14

CVPI: Κεντρική Φλεβική πίεση  
 WP: Πίεση ενσφήνωσης  
 MPAP: Μέση πίεση πνευμονικής αρτηρίας  
 CI: Καρδιακός δείκτης

SVR: Συστηματικές αγγειακές αντιστάσεις  
 PVR: Πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις  
 MAP: Μέση αρτηριακή πίεση



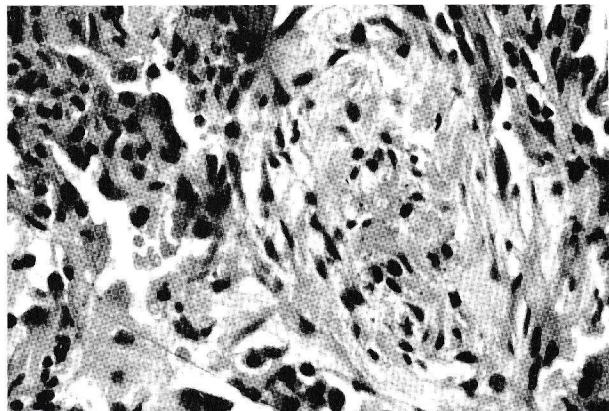
Εικόνα 1: Κυψελιδική ίνωση με επιφανειακή κάλυψη από υπερπλασθέν πνευμονοκύτταρο τύπο II (H and E, x 400).



Εικόνα 2: Ανάπτυξη νεοσχηματισθέντος συνδετικού ιστού χωρίς σχηματισμό κολλαγόνου (Massan s trichrome x 400).

χρονία<sup>3</sup>. Στη δική μας σειρά η εξέλιξη της νόσου ήταν ασυνήθιστα ταχεία. Το αίτιο για αυτή την οξεία και δραματική εξέλιξη είναι άγνωστο. Τα συστηματικά συμπτώματα, π.χ. πυρετός και κακουχία, πιθανόν να οφείλονται σε μη διαγνωσθείσα ιογενή ή άλλου είδους λοίμωξη. Σε αυτές τις περιπτώσεις τόσο τα κλινικά συμπτώματα όσο και τα κλινικά ευρήματα ήταν χαρακτηριστικά. Ο βήχας, η δύσπνοια και η κακουχία παρηγόρθηκαν σε όλες τις περιπτώσεις. Συχνά υπήρχε πυρετός, ενώ η αιμόπτυση αποτελούσε σπάνια εκδήλωση της νόσου. Τα κύρια ευρήματα από τη φυσική εξέταση ήταν τριζόντες ρόγχοι και κυάνωση.

Η ακτινογραφία θώρακος έδειξε διάχυτες κυψελιδικές σκιάσεις με αεροβρογχόγραμμα που ήταν εμφανέστερο στην αξονική τομογραφία. Αυτή η διάχυτη κυψελιδική εικόνα φαίνεται να είναι χαρακτηριστική της οξείας μορφής της BOOP. Αντιθέτως, στη χρονία κλινική εξέλιξη της νόσου η ακτινολογική εικόνα χαρα-



Εικόνα 3: Ινώδης ιστός διηθημένος από φλεγμονώδη κύτταρα που πληρούν ένα κυψελιδικό χώρο (H and E, x 400).

κτηριζεται από καθ' υπεροχήν διάμεσα στοιχεία<sup>3</sup>. Πολλαπλές ή μονήρεις κυψελιδικές σκιάσεις είναι πιο χαρακτηριστικές σε ασθενείς με υποξεία κλινική εξέλιξη<sup>3</sup>.

Οι λειτουργικές δοκιμασίες των πνευμόνων έδειξαν μάλλον περιοριστική συνδρομή χωρίς στοιχεία απόφραξης. Η ύπαρξη περιοριστικής συνδρομής διακρίνει την BOOP από την αποφρακτική βρογχιολίτιδα, όπου έχουν απόφραξη των αεραγωγών με υπερδιάταση των πνευμόνων<sup>10,12</sup>. Η διαχυτική ικανότητα (DLCO) ήταν ελαττωμένη σε 3 από τους 4 ασθενείς. Σε μια περιπτωση η DLCO ήταν φυσιολογική αυτό θα ήταν δυνατόν να αποδοθεί στην αιμόπτυση που εμφάνισε ο συγκεκριμένος ασθενής, δηλαδή στην παρουσία αίματος στους πνεύμονες. Η εξέταση των κυττάρων του βρογχοκυψελιδικού εκπλύματος (BAL) ήταν μη διαγνωστική: ο αριθμός του ουδετεροφίλων και ηωσινόφιλων ήταν αυξημένος, ενώ ο αριθμός των λεμφοκυττάρων ήταν φυσιολογικός. Για ακριβή και ειδική διάγνωση απαιτείται ανοικτή βιοψία πνεύμονος, η οποία είναι προτιμητέα της διαβρογχικής δεδομένου ότι η τελευταία μας παρέχει πολύ μικρή ποσότητα ιστού. Η διάγνωση πρέπει να τεθεί το ταχύτερο δυνατό δρθέντος ότι η κορτιζονοθεραπεία μεταβάλλει δραματικά την πρόγνωση. Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι δυνατό να χρησιμοποιηθούν τα κορτικοστεροειδή σαν διαγνωστικό κριτήριο όπως έχει προταθεί από τους Elper και συν.<sup>13</sup> Οι ασθενείς που αντιμετωπίζονται με κορτικοστεροειδή εμφανίζουν πλήρη ανταπόκριση σε διάστημα λίγων ημερών. Η μόνη διαγνωστική δυσκολία είναι η διάκριση μεταξύ BOOP και ηωσινοφιλικής πνευμονίας ή πνευμονικού λεμφώματος<sup>3</sup>.

Η παθογένεση της ιδιοπαθούς BOOP είναι άγνωστη. Ένας απροσδιόριστος λοιμώδης παράγων —πιθανόν ένας ιός— θα μπορούσε να είναι είτε η αρχική αιτία της BOOP είτε απλώς η αιτία που επιταχύνει την κλινι-

κή της εξέλιξη. Ιστοπαθολογική εικόνα παρόμοια με αυτή της BOOP έχει αναφερθεί σε διάφορες καταστάσεις όπως είναι το ERDS, ο ρευματοειδής πνεύμων, η νεφρική ανεπάρκεια, η πνευμονία από Legionella, Coxiella, Nocardia ή Influenza, οι κολλαγονώσεις, η πνευμονίτιδα από υπερευαισθησία κ.τ.λ. Σε όλες τις ανωτέρω καταστάσεις η ενδοαυλική ίνωση των περιφεριακών αεροφόρων χώρων είναι λιγότερο εκσεσημασμένη από ότι στην ιδιοπαθή BOOP και πάντως στους ασθενείς μας δεν ετέθη η υποψία καμιάς από αυτές τις καταστάσεις.

Συνεπώς η ιδιοπαθής BOOP θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν μια οξεία κλινική οντότητα με διάχυτη κυψελιδική εικόνα στην ακτινογραφία θώρακος και καλή ανταπόκριση στη θεραπεία με κορτικοστεροειδή.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Grinblant S., Mechlis S., Lewitns Z.: Organizing pneumonia - like process: an unusual observation of steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia. *Chest* 1981, 80:259-65.
- Epler GR., Colby TV., McLoud TC., Carrington CB., Gransler EA.: Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia. *N Eng J Med* 1985, 312:152-58.
- Cordier JF., Loire R., Brune J.: Idiopathic Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. *Chest* 1989, 96:999-1004.
- Campbell EJM.: The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and emphysema. *AM Rev Respir Dis* 1967, 96:626-39.
- Bone RC.: Monitoring ventilatory mechanics in acute respiratory failure. *Respir. Care* 1983, 28:597-603.
- Wohl MEB., Vhernick V.: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978, 118:759-81.
- Turton CW., Williams G., Green M.: Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981, 36:169-174.
- Gosink BB., Friedman PJ., Liebow AA.: Bronchiolitis obliterans roentgenologic - pathologic correlation. *AJR* 1973, 117:816-31.
- Guerry-Force M., Muller N., Wright J., Wiggs B., Coppin C., Pare P., Hogg I.: A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Des* 1987, 135:805-10.
- Turton CW., Williams G., Green M.: Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981, 36:804-10.
- Geddes DM., Corrin B., Brewerton DA., Davies RJ., Turner-Warwick M.: Progessive airway obliteration in adults and in association with rheumatoid disease. *Q U Med* 1977, 184:427-44.
- Gosink BB., Friedman PJ., Liedom AA.: Bronchiolitis obliterans roengtenologic - pathologic correlation. *AJR* 1973, 117:816-31.
- Case report of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1986, 314:1627-35.
- Basset F., Ferrans VJ., Soler P., Takemura T., Fukuda Y., Crystal RC.: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986, 122:443-61.

# ***Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. An acute clinical course***

G. NAKOS, A. PREKATES, C. MATHAS, D. EVRENOGLOU, I. PARASKEYVOPOULOS, S. LEGAKI,  
S. LAMBROPOULOS

## **SUMMARY**

Idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) is a pathologic finding of unknown etiology with varying clinical and imaging presentation. We studied four patients with an acute form of the disease.

All four patients had a rapid clinical course. The interval between onset of the disease and the development of respiratory failure was 8 to 30 days. Chest X-ray and CT scan showed diffuse alveolar pattern with air bronchogram. Lung function test results revealed a restrictive pattern. The BAL fluid showed an increased level of neutrophils and eosinophils.

Improvement with corticosteroid therapy was obtained in 3 out of 4 patients. One patient died in spite of therapy because of nosocomial pneumonia.

Thus, we distinguished an acute clinical course in patients with idiopathic BOOP, which is characterized by a rapid progress of the disease, diffuse alveolar pattern in chest X-ray and a good response to corticosteroid therapy.

PNEUMON (1992)88-93

## **An acute clinical course of the disease**

In recent years, several clinical reports have appeared on the subject of intraluminal fibrosis of distal airspaces of unknown etiology. The term idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)-has been used to describe this new nosologic entity<sup>1,2</sup>. Cordier and co-workers<sup>3</sup> distinguished three characteristic imaging profiles in patients with idiopathic BOOP; multiple patchy, solitary and diffuse interstitial profiles. The clinical course of these cases was subacute and chronic. In the present study we describe four cases of idiopathic BOOP

with acute progress of the disease.

## **Material and Methods**

We studied four patients with acute respiratory failure of unknown cause, in whom a diagnosis of idiopathic bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP) was established by open lung biopsy. All the patients were admitted to the ICU because of severe hypoxemia, dyspnea and bilateral pulmonary opacities. They were intubated and given mechanical support by ventilators. A pulmonary artery cathe-

## **Key Words:**

Intraluminal fibrosis, Idiopathic ARDS, Distal Spaces fibrosis, Corticosteroid in ARDS

Σισμανόγλειο Γενικό Περιφερειακό Νοσοκομείο  
Παθολογικός Τομέας, ΜΕΘ, Παθολογοανατομικό Εργαστήριο

terization was performed and the cardiac output was measured by the method of thermodilution. Bronchoalveolar Lavage (BAL) was obtained at bronchoscopy under mechanical ventilation. A culture and cytologic examination were made in BAL fluid. Transbronchial biopsy was attempted in three cases. All patients underwent an open lung biopsy because the transbronchial biopsies were not diagnostic. A specimen of lung tissue was cultured. Lung function tests were obtained upon admission to the hospital prior to admission to ICU. FVC, FEVi, FEVi/FVC ratio was measured in all 4 patients and a DLCO by single breath method was performed in 3 out of 4 patients. Lung function tests were repeated about one month after discharge.

## Results

Clinical and laboratory data are shown in tables 1-5.

### Clinical data

Dyspnea, cough and fever were the main symptoms. One patient had mild hemoptysis. Dyspnea was the most prominent presenting symptom and it was severe in all cases. The duration of the symptoms was less than 30 days (mean value  $18 \pm 9,5$ ). Cyanosis and crackles were present in all patients (Table 1).

Table 1. CLINICAL FEATURES OF PATIENT WITH BOOP

	1	2	3	4	Mean $\pm$ SD
Sex	F	M	M	M	
Age	38	62	65	48	$52 \pm 14$
Smoker (Pack years)	0	12	28	0	
Symptoms. Duration up to admission (days)					
Fever	+ (8)	+ (11)	+ (9)	—	$9 \pm 1,5$
Cough	+ (8)	+ (20)	+ (13)	+ (30)	$18 \pm 9,5$
Dyspnea	+ (8)	+ (20)	+ (10)	+ (20)	$13 \pm 6$
Hemoptysis	—	+ (7)	—	—	
Malaise	+ (8)	+ (11)	+ (9)	+ (15)	$10 \pm 3$
Duration of the initial symptoms. (Days)	8	20	13	30	$18 \pm 9,5$
Physical findings					
Crackles	+	+	+	+	
Cyanosis	+	+	+	+	
Treatment (Steroid)	+	+	+	+	
Mechanical ventilation	+	+	+	+	
PEEP (5-10 cm H <sub>2</sub> O)	+	+	+	+	
Improvement	+	—	+	+	
Death	—	+	—	—	

### Laboratory data

Diffuse alveolar opacities were observed on chest X-ray film; alveolar opacities and air bronchogram were best demonstrated by CT scan (Table 2).

Lung function tests revealed a moderate to severe restrictive pattern, DLCO was decreased in 2 out of 3 cases. The respiratory system compliance (Cst, rs) was decreased. The computation of Cst, rs was made according to the following formula<sup>5</sup>:

$$\text{Cst, rs: } \frac{\text{Expired volume} - 0.0007 \cdot P_{\text{plateau}}}{P_{\text{plateau}} - P_{\text{PEEP}}}$$

The BAL fluid showed an increased level of neutrophils and eosinophils (Table 4).

Arterial blood gases, PaO<sub>2</sub>/PAO<sub>2</sub> ratio and PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio showed severe hypoxemia (Table 4). PAO<sub>2</sub> was calculated according to the Campbell formula<sup>4</sup>. The hemodynamic parameters indicated an increase of MPAP. The WP, SVR, PVR and CI were within normal range (Table 5).

No known cause of pulmonary disease was found in any of the patients. Cultures and gram stain in sputum, bronchoalveolar lavage, in blood and pulmonary tissue were negative. Serologic tests for infectious agents such as Legionella, Chlamydia, Coxiella, Mycoplasma, Viruses and Parasites were also negative. Antibodies against DNA, ANA and rheumatoid factors were negative as were also antibodies to HIV and HBsAg.

Table 2. IMAGING IN PATIENT WITH BOOP

	1	2	3	4
Chest X-ray/CT scan on ADMISSION				
Diffuse alveolar opacities	+	+	+	+
Air bronchogram	+	+	+	+
One month AFTER discharge				
Interstitial opacities	+	0	-	-
Normal chest X-ray	-	0	+	+

### Pathologic data

Slides of pulmonary tissue obtained by open lung biopsy were stained by hematoxylin-eosin and Masson stain. Focally severe fibrosis of alveolar spaces and bronchioles was found in all cases. There were foamy macrophages, neutrophils, eosinophiles, lymphocytes, plasma cells and fibrin exudates were also found within the airspaces.

The connective tissue filling the alveoli was newly formed without collagen formation. Inflammatory cells were also observed in the interstitium.

The vascular walls were normal in all cases. The specimens of transbronchial biopsy were not diagnostic, although in one case BOOP was suspected. (Figure 1-3).

Table 3. PULMONARY FUNCTION TESTS

Lung function tests prior ADMISSION to ICU	1	2	3	4	Mean ± SD
FVC % pred	54	43	57	55	25,25 ± 6,3
FEV <sub>1</sub> % pred	61	43	50	60	35,5 ± 8,6
FEV <sub>1</sub> /FVC	88	89	75	85	84 ± 6
DLCO % pred	—	102	50	57	69 ± 27
Respiratory system compliance ml/CMH <sub>2</sub> O	44	35	47	28	38 ± 9
one month AFTER discharge					
FVC	72	—	69	76	72 ± 3,5
FEV <sub>1</sub>	75	—	62	77	71 ± 8
FVC/FEV <sub>1</sub>	84	—	76	79	79 ± 4
DLCO	68	—	54	64	62 ± 7

### Clinical course

After diagnosis of the disease, all patients received prednisone in a dose of 1 mg/Kgr=body weight daily. One patient died because of pneumonia 9 days after the initiation of therapy. Three out of four patients recovered completely with corticosteroid therapy. They were extubated in  $7 \pm 2$  days and discharged  $15 \pm 4$  after initiation of therapy.

The corticosteroids were continued for about one month after discharge a dose of 50 mg daily. Following that, one of three patients showed interstitial reticular opacities while two out of three had a normal chest X-ray. The lung function tests showed improvement but the values were still low in relation to predicted values. The dose of corticosteroids was eventually decreased to 10-20 mg daily and the therapy should be continued for a total of one year.

### Discussion

The four patients in this study had a similar clinical profile. The clinical course was generally acute. The interval between onset of the symptoms and the admission to ICU with respiratory failure ranged from 8 to 30 days (mean value:  $18 \pm 9.5$ ). Bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia is not a new lesion, but the idiopathic form of the disorder with acute clinical course has not been recognized as a cause of acute respiratory failure. In a recent report the clinical course was characterized as subacute and chronic<sup>3</sup>. In this series of cases the pro-

Table 4. THE DIFFERENTIATION OF CELLS IN BAL OF PATIENT WITH BOOP

	1	2	3	4	Mean $\pm$ SD
Macrophages %	50	80	63	81	$70 \pm 12$
Lymphocytes %	10	8	9	5	$8 \pm 2$
Neutrophils %	22	6	24	13	$16 \pm 8$
Eosinophils %	12	6	4	1	$6 \pm 4$

gress of the disease was unusually rapid. The reason for this acute and dramatic evolution is unknown. The systemic symptoms, i.e. fever and malaise may imply an undiagnosed viral or other type of infection. In these cases both clinical symptoms and findings were typical. Cough, dyspnea and malaise were common symptoms in all cases. Fever was frequently present and hemoptysis a rare manifestation. On clinical examination crackles and cyanosis were the principal findings.

The chest X-ray film showed diffuse alveolar opacities with air bronchogram which was more evident on CT scan. This diffuse alveolar pattern appears to be typical of an acute form of BOOP. By contrast, the chest X-ray of the chronic clinical course exhibits a predominantly interstitial pattern<sup>3</sup>. Multiple or solitary alveolar patterns are most characteristic in the case of patients with a subacute clinical course<sup>3</sup>.

Lung function tests showed a rather restrictive pattern distinguishing the BOOP from bronchiolitis obliterans in which airways obstruction with hyper-

Table 5. GAS EXCHANGE, HEMODYNAMIC PARAMETERS

	1	2	3	4	Mean $\pm$ SD
PaO <sub>2</sub> (FiO <sub>2</sub> :0.5)	48	32	44	60	$46 \pm 11$
PaO <sub>2</sub> / PAO <sub>2</sub>	0.15	0.1	0.14	0.19	$0.14 \pm 0.03$
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	96	64	88	120	$92 \pm 23$
CVP (mmGh)	17	8	12	13	$12.5 \pm 3.5$
WP (mmHg)	7	12	10	5	$8.5 \pm 3$
MPAP (mgHg)	21	24	22	18	
CI L/min/m <sup>2</sup>	3,2	3,9	3,8	3,5	$3.6 \pm 0.3$
PVR dyne. sec. cm <sup>2</sup>	218	150	163	231	$190 \pm 40$
SVR dyne. sec. cm <sup>2</sup>	1171	1193	926	847	$1034 \pm 137$
MAP (mmHg)	92	105	78	85	$89 \pm 14$

CVP: Central Venous Pressure

WP: Wedge Pressure

MPAP: Mean Pulmonary Artery Pressure

CI: Cardiac Index

SVR: Systemic Vascular Resistance

PVR: Pulmonary Vascular Resistance

MAP: Mean Arterial Pressures

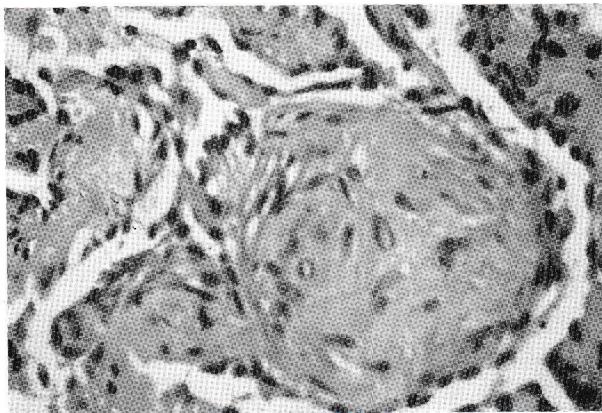


Figure 1: Intra - alveolar fibrosis with surface covering with proliferating pneumocyte type two (H and E, x 400)

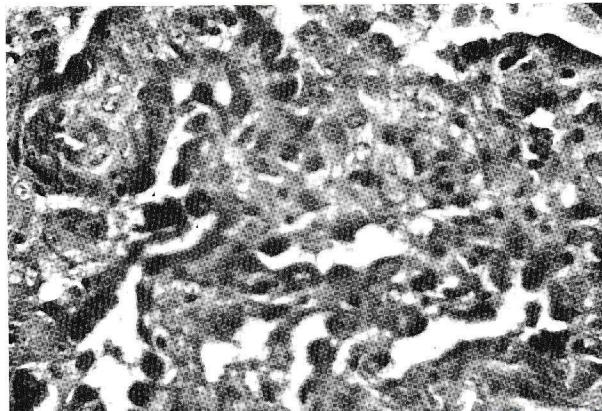


Figure 2: Development of newly formed connective tissue without collagen formation (Masson s trichrome x 400)

inflation of the lungs should be present<sup>10-12</sup>. The diffusing capacity (DLCO) was reduced in 3 out of 4 patients. In one case the DLCO was normal. The hemoptysis suggests that blood is present in the patients lungs, which could explain the normal value of DLCO. The profile of cells in BAL fluid was non-diagnostic. The BAL abnormalities consisted of an increased level of neutrophils and eosinophils. The lymphocytes were in normal percentages. The open lung biopsy is indispensable for accurate and specific diagnosis and is preferable to a transbronchial biopsy because the latter provides only a small amount of tissue. The diagnosis must be made as soon as possible because the prognosis of the disease changes dramatically with steroid therapy. In certain cases the diagnostic trial with corticosteroid may be used as suggested by Elper et al<sup>13</sup>. Patients treated with corticosteroids generally recover completely af-

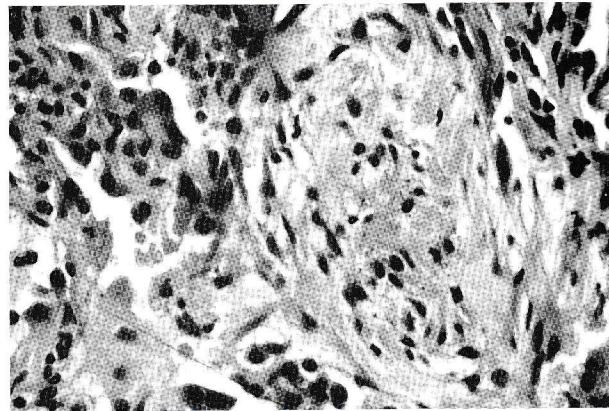


Figure 3: Fibrous tissue infiltrated by inflammatory cells filling an alveolar space (H and E, x 400)

ter a few days. The only diagnostic difficulty is the distinction between BOOP and eosinophilic pneumonia or pulmonary lymphoma<sup>3</sup>.

The pathogenesis of idiopathic BOOP is unknown. An unidentified infection agent possibly viral, could be either the initial cause of BOOP or simply the cause which accelerates the clinical course. A histopathologic pattern similar to that of BOOP has been reported in various conditions such as ARDS, rheumatic lung, renal failure, infection pneumonia due to legionella, coxiella, nocardia, or influenza, collagen vascular diseases, hypersensitivity pneumonitis, e.t.c. Nevertheless, intraluminal fibrosis of distal airspace is more prominent in idiopathic BOOP and in any case none of the above causes has been suspected in our patients.

Consequently, idiopathic BOOP could be expressed with an acute clinical entity, a diffuse alveolar pattern in chest X-ray and a good response to corticosteroid therapy.

## REFERENCE

1. Grinblant S., Mechlis S., Lewitns Z.: Organizing pneumonia - like process: an unusual observation of steroid responsive cases with features of chronic interstitial pneumonia. Chest; 1981, 80:259-65.
2. Epler GR., Colby TV., McLoud TC., Carrington CB., Gransler EA.: Bronchiolitis obliterans organizing Pneumonia. N Eng J Med 1985, 312:152-58.
3. Cordier JF., Loire R., Brune J.: Idiopathic Bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Definition of characteristic clinical profiles in a series of 16 patients. Chest 1989, 96:999-1004.
4. Campbell EJM.: The management of acute respiratory

- failure in chronic bronchitis and emphysema. *AM Rev Respir Dis* 1967, 96:626-39.
5. Bone RC.: Monitoring ventilatory mechanics in acute respiratory failure. *Respir. Care* 1983, 28:597-603.
  6. Wohl MEB., Vhernick V.: Bronchiolitis. *Am Rev Respir Dis* 1978, 118:759-81.
  7. Turton CW., Williams G., Green M.: Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981, 36:804-10.
  8. Geddes DM., Corrin B., Brewerton DA., Davies RJ., Turner-Warwick M.: Progessive airway obliteration in adults and in association with rheumatoid disease. *Q U Med* 1977, 184:427-44.
  9. Gosink BB., Friedman PJ., Liebow AA.: Bronchiolitis obliterans roentgenologic - pathologic correlation. *AJR* 1973, 117:816-31.
  10. Guerry-Force M., Muller N., Wright J., Wiggs B., Coppin C., Pare P., Hogg I.: A comparison of bronchiolitis obliterans with organizing pneumonia, usual interstitial pneumonia and small airways disease. *Am Rev Respir Des* 1987, 135:805-10.
  11. Turton CW., Williams G., Green M.: Cryptogenic obliterative bronchiolitis in adults. *Thorax* 1981, 36:804-10.
  12. Gosink BB., Friedman PJ., Liedom AA.: Bronchiolitis obliterans roengtenologic - pathologic correlation. *AJR* 1973, 117:816-31.
  13. Case report of the Massachusetts General Hospital. *N Eng J Med* 1986, 314:1627-35.
  14. Bassett F., Ferrans VJ., Soler P., Takemura T., Fukuda Y., Crystal RC.: Intraluminal fibrosis in interstitial lung disorders. *Am J Pathol* 1986, 122:443-61.

# αρθρο•ειδικό αρθρο•ειδικό αρθρο•ειδικό article•special article•special article•spec

## Η καλύτερη χρήση των βρογχοδιασταλτικών στην χρόνια αποφρακτική πνευμονική νόσο

N. GROSS

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ\*

Οι ασθενείς με COPD στην πλειονότητά τους εμφανίζουν μερικώς τουλάχιστον ανατρέψιμες βλάβες που αντιμετωπίζονται με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα ανάμεσα στα οποία πρωτεύουσα θέση κατέχουν οι β-διεγέρτες, οι μεθυλξανθίνες και αντιχολινεργικοί παράγοντες.

Οι β<sub>2</sub>-διεγέρτες έχουν ισχυρή βρογχοδιασταλτική δράση και ελάχιστες παρενέργειες. Τα αποτελέσματά τους είναι άμεσα, διαρκούν όμως λίγες ώρες. Τα νεο τερα φάρμακα της κατηγορίας αυτής (σαλμετερόλη, φορμοτερόλη κ.λπ.) είναι ακόμα δραστικότερα και έχουν πιο παρατεταμένη δράση. Οι μιθυλξανθίνες έχουν πολλαπλές δράσεις που δεν αφορούν μόνο τον πνεύμονα. Εμφανίζουν όμως σημαντικές παρενέργειες ενίστε και επικινδυνές καθώς και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Σήμερα η χρησιμότητά τους επαναξιολογείται και συχνά χορηγούνται για την πρόληψη των νυκτερικών παροξυσμών δύσποινας υπό μορφή δισκίων βραδείας αποδεύσμευσης.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες (π.χ. Iptatropium bromide) εφαρμόζονται κατ' εξοχήν σε COPD ασθενείς όπου η ανταπόκριση φαίνεται πως είναι καλύτερη σε σχέση με τους ασθματικούς. Οι συνιστώμενες δόσεις είναι σχετικά μικρές, οι παρενέργειες λίγες και το αποτέλεσμα σημαντική βελτίωση των σπιρομετρικών τιμών.

Σημαντική πρόοδος έχει επιτευχθεί τα τελευταία χρόνια στον τρόπο χορήγησης των ώς άνω φαρμάκων. Με τις διάφορες δοσιμετρικές συσκευές (MDI's) το φάρμακο απελευθερώνεται τυπικά και ο χρόνος δράσεως ελαχιστοποιείται. Πρόσφατα έχει δειχθεί ότι η κατ' επίκληση χρήση των β διεγερτών υπερτερεί της συνεχούς χορήγησης ιδίως σε ασθματικούς ασθενείς διότι η τελευταία φαίνεται πως σχετίζεται με αυξημένο αριθμό θανάτων και επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας. Χρειάζονται περαιτέρω μελέτες προκειμένου να διαπιστωθεί αν αυτό ισχύει και για όσους πάσχουν από COPD.

PNEUMON (1992)94-100

### Εισαγωγή

Άρρωστοι με χρόνια βρογχίτιδα ή/και εμφύσημα, καταστάσεις που αναφέρονται σαν χρονία αποφρακτική αναπνευστική νόσος (διεθνώς COPD), σχεδόν στα-

θερά έχουν περιορισμό στήν ροή του αέρα. Ο κλινικός γιατρός φυσικά επιθυμεί να ανακουφίσει τον άρρωστο με COPD, στο σημείο που αυτό είναι δυνατό, με την χρήση των βρογχοδιασταλτικών. Το κείμενο που ακολουθεί είναι μια σύντομη προσέγγιση στην ορθολογιστική χρήση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων στην

### Λέξεις κλειδιά:

- Χρονία αποφρακτική πνευμονική νόσος
- Χρήση βρογχοδιασταλτικών

\* Η περίληψη έχει συγγραφεί από την σύνταξη.

COPD. Πρέπει εξ αρχής να τονισθεί ότι υπάρχουν και άλλοι τρόποι θεραπευτικής προσέγγισης, όπως χρήση αντιβιοτικών και κορτικοειδών που επίσης είναι πιθανόν να χρειάζονται στους αρρώστους αυτούς. Η παράλειψή τους απ' αυτή τη συζήτηση δεν συνεπάγεται με κανένα τρόπο ότι δεν είναι σημαντικοί θεραπευτικοί παράγοντες.

### **Μπορεί άρρωστοι με COPD να ανταποκριθούν στα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα;**

Είναι συχνή η λάθος αντίληψη ότι άρρωστοι με COPD έχουν «μη αναστρέψιμη» απόφραξη των αεροφόρων οδών εξ ορισμού και κατά συνέπεια ότι οι βρογχοδιασταλτές δεν ενδείκνυνται γιατί δεν μπορεί να δράσουν σε μια τέτοια κατάσταση. Αυτή η αντίληψη ανάγεται σε περασμένες εποχές όταν ομάδες ειδικών συνήλθαν να ορίσουν την αποφρακτική αναπνευστική νόσο στις ΗΠΑ<sup>1</sup> και αλλού<sup>2</sup>. Το αναστρέψιμο της αποφρακτικής κατάστασης, που σημαίνει την απάντηση στα βρογχοδιασταλτικά, εσυζητείτο μόνο για την περίπτωση του άσθματος. Η χρονία βρογχίτιδα και το εμφύσημα ορίστηκαν, κλινικά και ιστολογικά σαν χρονία παραγωγή πτυέλων κ.λπ., με πολύ μικρή μνεία στην δυνητική απάντηση στα βρογχοδιασταλτικά. Σαν αποτέλεσμα πολλά σχετικά βιβλία αναφέρουν ότι επί απαντήσεως στα βρογχοδιασταλτικά αποκλείεται η διάγνωση της COPD. Το κατά πόσο αυτό ήταν λάθος, φυσικά, εξ ολοκλήρου εξαρτάται από το πως κανείς επιθυμεί να ορίσει το άσθμα και την COPD. Εν τούτοις, αν η απάντηση στα βρογχοδιασταλτικά παρθεί σαν βάση για αποκλεισμό της COPD, τότε η COPD θα ήταν πραγματικά μια σπάνια νόσος και όχι η 5η αιτία θανάτου στις Ηνωμένες Πολιτείες. Ήταν γνωστό από το 1966<sup>3</sup> ότι άρρωστοι οι οποίοι κλινικά αναγνωρίσθηκαν ως έχοντες COPD, σχεδόν πάντα εκδήλωναν απάντηση στα βρογχοδιασταλτικά — μια αύξηση της FEV<sub>1</sub> κατά 15% της βασικής τιμής και αυτό δείχθηκε πολλές φορές από τότε. Περαιτέρω απόδειξη σ' αυτό ήταν η κλινική μελέτη της IPPB στην δεκαετία του '80 στην οποία 1000 άρρωστοι που έλαβαν αδρενεργικό βρογχοδιασταλτικό παρακολουθήθηκαν για 3 χρόνια<sup>4</sup> και επί της οποίας μελέτης εμείς γράψαμε ένα Editorial<sup>5</sup>. Όλοι οι ασθενείς της μελέτης αυτής με COPD, σχεδόν ομοιόμορφα, ανταποκρίθηκαν στα βρογχοδιασταλτικά<sup>4</sup>, ένα εύρημα το οποίο επιβεβαιώσαμε με επανειλλημένους ελέγχους στους COPD αρρώστους<sup>6</sup>. Εάν υπήρχε κάποια διαφορά μεταξύ ασθματικών αρρώστων και αυτών με COPD, αυτή αναφερόταν στο μέγεθος της απαντήσεως, αλλά ακόμη και αυτό ήταν δύσκολο να τεκμηριωθεί στατιστικά<sup>7</sup> και ακόμη δυσκολότερο να χρησιμοποιηθεί κλινικά σε συγκεκριμένο άρρωστο<sup>8</sup>. Το συμπέρασμα πρέπει να είναι ότι η θεραπεία με βρογ-

χοδιασταλτικά είναι δραστική και πρέπει να επιδιώκεται σε κάθε άρρωστο με COPD.

### **Μέθοδοι χορηγήσεως**

Πριν συζητήσουμε τους διατιθέμενους θεραπευτικούς πράγοντες, μερικές γενικές απόψεις πρέπει να συζητηθούν σχετικά με την πολιτική που πρέπει να ακολουθείται στην χρήση των βρογχοδιασταλτικών σε αρρώστους με COPD.

Ποια είναι η καλύτερη οδός χορηγήσεως των βρογχοδιασταλτικών; Θεραπεύοντας νόσους των αεραγωγών, ο κλινικός έχει το προνόμιο της απ' ευθείας προσβάσεως στο όργανο που νοσεί. Τα φάρμακα μπορεί να χορηγηθούν με δοσιμετρικές συσκευές (MDI's), με νεφελοποίηση ενός διαλύματος ή με άλλους πρωτοποριακούς τρόπους εισπνοής: αυτή η μέθοδος ευνοείται σήμερα για όλες τις αποφρακτικές αναπνευστικές νόσους<sup>9</sup>. Η λογική για την προτίμηση της οδού αυτής χορηγήσεως είναι ότι η εισπνοή απελευθερώνει το φάρμακο απ' ευθείας στον τόπο δράσεως, γεγονός που ελαχιστοποιεί τον χρόνο δράσεως, την δόση και την πιθανότητα συστηματικών ανεπιθυμήτων ενέργειών. Μειονεκτήματα της μεθόδου είναι το αυξημένο κόστος σε σχέδη με τα δισκία, η απροθυμία πολλών αρρώστων να χρησιμοποιήσουν την μορφή αυτή θεραπείας δημόσια, επιπτώσεις στο περιβάλλον από την χρήση πρωθητήρων χλωροφθορίου του άνθρακος (CFC) και η τεχνική που απαιτείται για την ορθή χρήση, που αποτελεί πολύ σπουδαία παράμετρο. Οι MDI's είναι εύκολες, και όταν χρησιμοποιούνται ορθά, αποδίδουν σταγονίδια του φαρμάκου που μπορεί να διαπεράσουν το σύνολο της αναπνευστικής οδού. Λόγω της τεχνικής που απαιτούν, είναι βασικό να εκπαιδεύσουμε τους αρρώστους στην χρήση τους MDI's, που φαίνονται προφανή για τους γιατρούς αλλά τα αγνοούν οι άρρωστοι είναι και τα ακόλουθα (πρέπει να εξηγούνται με τρόπο που είναι κατανοητός από τον άρρωστο): Βγάλε το καπάκι από τον εισπνευστήρα, ανακίνησε καλά, κράτησέ τον 1-2 ίντζες μακριά από το ανοικτό στόμα με το κεφάλι προς τα πίσω, κλείσε τα μάτια, άρχισε να εισπνέεις αργά από κανονική αναπνευστική θέση (λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα και όχι υπολειπόμενος όγκος), ενεργοποίησε τον εισπνευστήρα μία φορά ενώ εισπνέεις, συνέχισε να εισπνέεις αργά μέχρις ότου οι πνεύμονές σου γεμίσουν (ολική χωρητικότητα πνευμόνων), κράτα την αναπνοή σου για μερικά δευτερόλεπτα, κάνε εκπνοή, μετά 1-2 κανονικές αναπνοές επανέλαβε τα παραπάνω. Οδηγίες σαν αυτές περιλαμβάνονται στην συσκευασία του φάρμακου, αλλά οι άρρωστοι σπάνια διαβάζουν τις οδηγίες αυτές χωρίς επιπλέον εξηγήσεις. Τίποτα δεν μπορεί να αντικαταστήσει την εκπαίδευση

του αρρώστου από τον γιατρό που πρέπει να επαναλαμβάνεται κατά διαστήματα.

Η πλειονότητα των αρρώστων είναι σε θέση να χρησιμοποιήσει αποτελεσματικά τους MDI'S μετά από οδηγίες. Εν τούτοις υπάρχει και ένα μικρό ποσοστό αρρώστων που δεν είναι σε θέση να τους χρησιμοποιήσει παρά την εκπαίδευση. Για το ποσοστό αυτό των αρρώστων υπάρχουν εναλλακτικές λύσεις όπως μία συσκευή ρύθμισης διαστημάτων. Η συσκευή αυτή κρατά τα αναπνεόμενα σταγονίδια σε ειδικό θάλαμο μέχρις ότου ο ασθενής εισπνεύσει, επιτρέποντας σε μεγαλύτερα μη αναπνεόμενα σταγονίδια να καθιζήσουν. Η νεφελοποίηση διαλύματος του φαρμάκου, εφ' όσον το φάρμακο κυκλοφορεί με την μορφή αυτή είναι μια άλλη εναλλακτική λύση. Αυτή η οδός χορηγήσεων είναι προτιμητέα για έντονα δυσπνοϊκούς αρρώστους. Η οδός αυτή χορηγήσεως είναι ακριβότερη σε σχέση με τους MDI's, δεν είναι φορητή και ουδέποτε απεδείχθη ότι υπερέχει των MDI's όσον αφορά την θεραπευτική επίδραση στο αναπνευστικό σύστημα. Εν τούτοις οι άρρωστοι μερικές φορές προτιμούν την οδό αυτή χορηγήσεως.

Υπήρχε μία μόδα στις Ηνωμένες Πολιτείες, την δεκαετία του '70, για την χορήγηση νεφελοποιημένων διαλυμάτων με διαλείπουσα εισπνοή θετικής πίεσης (IPPB), αλλά αυτό ουδέποτε απεδείχθη ότι βελτιώνει την απελευθέρωση του φαρμάκου και επί πλέον είναι ακριβότερη μέθοδος. Για τον λόγο αυτό δεν χρησιμοποιείται πια στις Ηνωμένες Πολιτείες.

Πρόσφατα νεότερες τεχνικές έχουν εισαχθεί που διαθέτουν μια συγκεκριμένη δόση φαρμάκου χωρίς την βοήθεια προωθητήρων και μερικές φορέας χωρίς μεταφορέα όπως η λακτόζη. Η απελευθέρωση του φαρμάκου ενεργοποιείται με την εισπνοή του αρρώστου. Αυτή η μεθοδολογία μπορεί να βελτιώσει πολλά από τα προβλήματα της χρήσεως των MDI's και έχει χρησιμοποιηθεί τα τελευταία χρόνια σε διάφορες χώρες των Η.Π.Α. με διάφορα εμπορικά ονόματα όπως Rotahaler, Diskhaler, Turbuhaler κ.λπ. Υπάρχουν δημοσιεύσεις<sup>10</sup> που εισηγούνται ότι οι συσκευές αυτές είναι τουλάχιστον λειτουργικώς ισοδύναμες με τους συμβατικούς MDI's. Δεν είναι σε ευρεία εφαρμογή στις Ηνωμένες Πολιτείες αλλά πιστεύεται ότι αυτό θα γίνει σύντομα.

Η περισσότερο αποδεκτή εναλλακτική λύση στην εισπνοή των βρογχοδιασταλτικών, είναι η από του στόματος χορήγηση. Πολλά βρογχοδιασταλτικά διατίθενται σαν δισκία ή ελιξήρια· η μορφή των δισκίων είναι γενικώς φθηνότερη, κοινωνικά αποδεκτή, εύκολη στη χρήση και με απλή κατανομή στους αεραγωγούς. Η χορήγηση από του στόματος επίσης προσφέρει την δυνατότητα της αργής απελευθέρωσης της δραστικής ουσίας που ελέγχει τα συμπτώματα επί 24ωρου βάσεως. Εναντίον των πλεονεκτημάτων αυτών είναι το

γεγονός ότι με την μορφή αυτή χορήγησης απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις φαρμάκου και πιθανόν να εμφανισθούν και ανεπιθύμητες ενέργειες. Προς το παρόν η από του στόματος χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών δεν ευνοείται πολύ, αλλά πιθανόν αυτό να είναι και θέμα μόδας.

Εκτός από την οδό χορηγήσης, πρέπει να ληφθεί υπ' όψη και η τακτική της δόσης, δηλαδή το πως θα πρέπει να χορηγηθεί το φάρμακο. Μερικές μελέτες υποστηρίζουν ότι τακτική θεραπεία συντηρήσεως έχει πλεονεκτήματα σε σχέση με την διαλείπουσα θεραπεία στους ενήλικες ασθματικούς<sup>11</sup>. Ωστόσο πρόσφατα προέκυψαν ερωτήματα σχετικά με την πρακτική αυτή. Σε 2 σημαντικές μελέτες, ασθματικοί έλαβαν β-αγωνιστάς, σε κανονική αδιάλειπτο χορηγηση, και είχαν χειροτέρευση του άσθματος<sup>12</sup>, και επίσης επιταχυνόμενη χειροτέρευση της πνευμονικής των λειτουργίας<sup>13</sup>. Επιπλέον μια σημαντική πρόσφατη επιδημιολογική μελέτη<sup>14</sup> έδειξε ότι η πιθανότητα αυξημένου κινδύνου για θάνατο στους ασθματικούς συσχετίζοταν με την κανονική αδιάλειπτη χρήση των β-αγωνιστών. Πρέπει να είμαστε προσεκτικοί στην εξαγωγή συμπερασμάτων από τις μελέτες αυτές. Εν τούτοις φαίνεται σωστό να υποθέσουμε ότι άρρωστοι με COPD ίσως απαντήσουν στους β-αγωνιστές με τρόπο παρόμοιο αυτού που απάντησαν οι ασθματικοί στις μελέτες αυτές και ότι οι φαρμακευτικές αυτές ουσίες βρίσκουν την καλύτερη εφαρμογή στην διαλείπουσα χορηγηση, όταν ο άρρωστος αισθάνεται την ανάγκη για επείγουσα βρογχοδιαστολή, παρά στην αδιάλειπτη τακτική χρήση.

## Εκλογή βρογχοδιασταλτικού στην COPD

Υπάρχουν 3 κατηγορίες βρογχοδιασταλτικών που χρησιμοποιούνται σήμερα στην COPD. Οι κατηγορίες αυτές θα συζητηθούν ιδιαίτερα, τονίζοντας τα πλεονεκτήματα και τους περιορισμούς πριν παρουσιάσουμε ένα σχέδιο θεραπείας της COPD με τα φάρμακα αυτά.

### B-αδρενεργικές ουσίες

Οι ουσίες αυτές αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας του βρογχοσπασμού στους ασθματικούς και επίσης χρησιμοποιούνται ευρέως στην θεραπεία της COPD. Η ισοπροτρεπενόλη, που κάποτε ήταν πολύ δημοφιλής, αν και πολύ ισχυρό φάρμακο, είναι σχετικά μη-εκλεκτική και έχει βραχεία περίοδο δράσης τόσο στου α όσο και στους β<sub>1</sub> υποδοχείς. Παρόμοια μειονεκτήματα παρουσιάζει και η εφεδρίνη. Κανένα από τα δύο αυτά φάρμακα δεν έχει θέσει στην σημερινή θεραπευτική προσέγγιση της COPD. Πολλές εξαιρετικής εκλεκτικής β<sub>2</sub> δράσεως ουσίες είναι σήμερα διαθέσιμες εκ των οποίων η αλμπουτερόλη, η μεταπροτρεπενόλη, η

τερβουταλίνη και η φενοτερόλη (δεν διατίθεται στις Ηνωμένες Πολιτείες) είναι μερικά γνωστά παραδείγματα. Η πρώτη των ουσιών αυτών χρησιμοποιείται ευρέως, αλλά όλες είναι περίπου ισοδύναμες από πλευράς δραστικότητος. Διατίθενται σε όλες τις μορφές και είναι σχετικά φθηνές. Με εξαίρεση τον τρόμο (μια  $\beta_2$  δράση), οι ουσίες αυτές είναι καλά ανεκτές και σπανίως έχουν ανεπιθύμητες ενέργειες ακόμη και επί καταχρήσεως. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η ταχεία δράση τους προσφέροντας ανακούφιση εντός ολίγων λεπτών. Εν τούτοις παρουσιάζουν μικρό χρόνο δράσεως μετά εισπνοή που είναι 4-6 ώρες. Συνεπώς για θεραπεία συντηρήσεως πρέπει να λαμβάνονται τουλάχιστον 4 φορές την ημέρα. Συχνά δεν παρέχουν ολονύκτια κάλυψη και πολλοί άρρωστοι υποφέρουν από νυκτερινή δύσπνοια. Στους περιορισμούς αυτούς έχουν προταθεί 3 προσεγγίσεις, η πρώτη είναι η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων, η δεύτερη να δοθεί το φάρμακο υπό μορφή πιο παρατεταμένης δράσης και η τρίτη η ανάπτυξη νέων παραγόντων. Το πρόβλημα της μεγαλύτερης δόσης είναι ο τρόμος και το αίσθημα προκαρδίων παλμών. Σχετικά με την δεύτερη προσέγγιση ήδη έχουν αναπτυχθεί μορφές φαρμάκων ελεγχόμενης απελευθέρωσης για χρήση από του στόματος<sup>15</sup>. Σχετικά με την ανάπτυξη νέων παραγόντων, ήδη βρίσκονται σε τελικό στάδιο αναπτύξεως τέτοιοι  $\beta_2$  παράγοντες, όπως η σαλμετερόλη<sup>16</sup> και η φορμοτερόλη<sup>17</sup>, στην Ευρώπη. Αμφότεροι είναι μέχρι 10 φορές πιο δραστικοί απ' ότι η αλμπουτερόλη και η δράση τους διαρκεί μέχρι 12 ώρες. Προς έκπληξη δεν φαίνεται να έχουν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τους συμβατικούς αδρενεργικούς παράγοντες. Τα  $\beta$ -αδρενεργικά φάρμακα συνεπώς, είναι εξαιρετικά χρήσιμα στις νόσους των αεροφόρων οδών και φαίνεται να υπόσχονται πολύ περισσότερα. Ωστόσο, επειδή δεν είναι δυνατά βρογχοδιασταλτικά στην COPD σε σύγκριση μετην αποτελεσματικότητά τους στο άσθμα, επιβάλλεται η διαρκής βιβλιογραφική ενημέρωση για αναζήτηση χειροτέρευσης αρρώστων με COPD από τακτική χορήγηση των φαρμάκων αυτών.

### Μεθυλξανθίνες

Η τρέχουσα χρήση της κατηγορίας των φαρμάκων αυτών περιορίζεται στην από του στόματος χορήγηση των μορφών βραδείας απελευθέρωσης<sup>18</sup>, από τις οποίες διατίθενται περί τις 50-60 και στην ενδοφλέβια χορήγηση της αμινοφιλλίνης.

Αυτή η σημαντική κατηγορία φαρμάκων, στις Ηνωμένες Πολιτείες στο παρελθόν εθεωρείτο θεραπεία πρώτης γραμμής για την αποφρακτική πνευμονική νόσο<sup>18</sup>, αλλά πρόσφατα επαναχιολογείται κυρίως για προβλήματα σχετιζόμενα με ανεπιθύμητες ενέργειες. Το θεραπευτικό τους φάσμα είναι μικρό σε σχέση με

τους βρογχοδιασταλτές και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με επίπεδα αίματος μόλις πάνω από τα θεραπευτικά, είναι αξιοσημείωτοι. Οι σημαντικότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι κοιλιακές αρρυθμίες και οι σπασμοί, που μπορεί να είναι και θανατηφόροι. Επιπλέον αυτών έχουν εκφρασθεί και επιφυλάξεις για ηπιώτερες ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την διάθεση, την μνήμη και τον ύπνο. Ο ρυθμός ελαττώσεως ή μεταβολισμού των φαρμάκων αυτών βρίσκεται σε στενή σχέση με τα επίπεδα του αίματος και είναι ευαίσθητος σε μεγάλο αριθμό παραγόντων. Τα επίπεδα του αίματος αυξάνονται από πολλά άλλα φάρμακα, τα κυριώτερα των οποίων είναι η σιμετιδίνη, η ερυθρομυκίνη και οι κινολόνες (π.χ. σιπροφλοξασίνη). Τα επίπεδα στο αίμα μπορεί επίσης να ανέλθουν από οξεία αναπνευστική λοίμωξη, καρδιακή και ηπατική ανεπάρκεια, όλες συχνές καταστάσεις σε αρρώστους με COPD. Κατά συνέπεια υπάρχει ανάγκη διαρκούς μετρησης των επιπέδων αίματος, που είναι ένα επιπρόσθετο πρόβλημα αυτού του τύπου θεραπείας. Σ' αυτά πρέπει να προστεθεί το γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά είναι τα ασθενέστερα στην κατηγορία των βρογχοδιασταλτικών που χρησιμοποιούνται στην COPD και έτσι γίνεται κατανοητό το γεγονός ότι η θέση τους στην θεραπεία της COPD βρίσκεται υπό επαναχιολόγηση. Εναντίον των προαναφερθέντων είναι το γεγονός ότι συχνά οι άρρωστοι αναγνωρίζουν την θεοφυλλίνη σαν το βασικό συστατικό της θεραπείας των, και αυτό έχει τεκμηριωθεί με μελέτη στους ασθματικούς<sup>19</sup>. Καθώς αυτό δεν μπορεί να αποδοθεί στην σχετικώς ασθενή βρογχοδιασταλτική δράση της θεοφυλλίνης, άλλες εξηγήσεις αναζητούνται. Μεταξύ αυτών μια ινότροπη δράση στην διαφραγματική συσταλτικότητα<sup>20</sup> έχει προταθεί, αλλά μια τέτοια δράση είναι δύσκολο να τεκμηριωθεί. Οι μεξυλεζανθίνες έχουν άλλες δράσεις εκτός της χαλάσσεως των λείων μυικών ινών και μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται αντιφλεγμονώδεις δράσεις, δράση στους διαύλους ασθεστίου, στη διαπερατότητα των τριχοειδών, διουρητική δράση κ.λπ.<sup>21</sup>. Ισως κάποια από τις δράσεις αυτές, ή ίσως κάποια δράση που ακόμη δεν είναι γνωστή ευθύνεται για τον υψηλό βαθμό αποδοχής της θεοφυλλίνης από τους αρρώστους.

Η χρήση της θεοφυλλίνης στις Ηνωμένες Πολιτείες, που υπήρξε μεγαλύτερη σε σχέση με άλλες χώρες, βρίσκεται τώρα σε πτωτική τάση. Ωστόσο κανείς πρέπει να επιχειρεί ισορροπημένη αξιολόγηση του ρόλου της. Μια λογική πολιτική σχετικά με την χρήση της, φαίνεται να είναι η χρήση της σαν μη βρογχοδιασταλτικού παράγοντα, παρ' όλο που δεν καταλαβαίνουμε τι ακριβώς είδους είναι αυτή η μη βρογχοδιασταλτική δράση. (Είναι ενδιαφέρον να θυμηθούμε ότι η θεοφυλλίνη αρχικά κυκλοφόρησε, 50 χρόνια πριν, σαν «καρδιοτονικός» παράγοντας και δεν γινόταν καθόλου

μνεία για τη βρογχοδιασταλτική δράση της). Μέτριες δόσεις με επίπεδα αίματος μέχρι 10 µg/ml, παρέχουν το μέγιστο της αφέλειας και το ελάχιστο του κινδύνου. Μια ενδιαφέρουσα νέα άποψη είναι η χρήση της θεοφυλλίνης σε μονή ημερήσια δόση προ της βραδυνής κατακλίσεως για κάλυψη νυκτερινών παροξυσμών<sup>22</sup>.

### Αντιχολινεργικοί παράγοντες

Αντιχολινεργικοί, αντιμουσκαρινικοί παράγοντες, όπως η ατροπίνη, αναστέλλουν τον βρογχοκινητικό τόνο, δηλαδή τον χαμηλού επιπέδου τόνο του παρασυμπαθητικού που προκαλεί την φυσιολογική συστολή των λείων μυϊκών ινών που αεροφόρων οδών. Προκαλούν έτσι βρογχοδιαστολή και ελαττώνουν τους όγκους πνεύμονα και την υπερδιάταση σε νοσήματα των αεραγωγών.

Η ατροπίνη, η σκοπολαμίνη και άλλα τεταρτογενή αμμωνιακά αντιχολινεργικά αλκαλοειδή, υπάρχουν σε αρκετά φυτά και έχουν χρησιμοποιηθεί για αναπνευστικές νόσους σε πολλές κοινωνίες για αιώνες<sup>23</sup>. Φυτά όπως η *Datura stramonium* και η *Atropa belladonna* φυτρώνουν σε ήπια κλίματα και έχουν χρησιμοποιηθεί για τις αναπνευστικές (και άλλες) δράσεις τους. Το κύριο μειονέκτημα της ατροπίνης ήταν πάντα το γεγονός ότι απορροφάται τόσο καλά και διανέμεται συστηματικά με αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες που πολλές φορές επισκιάζουν τις ευεργετικές δράσεις της. Για τον λόγο αυτό η ατροπίνη αντικαταστάθηκε σαν βρογχοδιασταλτικό όταν ανακαλύφθηκε η επινεφρίνη, την δεκαετία του 1920, και αργότερα από την εφεδρίνη τις μεθυλζανθίνες και τους β-αδρενεργικούς παράγοντες. Το ενδιαφέρον για τα αντιχολινεργικά ανανεώθηκε την δεκαετία του '60, όταν ρίχθηκε φως στον ρόλο του χολινεργικού συστήματος στον έλεγχο της λειτουργίας των αεραφόρων οδών και όταν ανακαλύφθηκαν συνθετικά ανάλογα της ατροπίνης που δεν είχαν τις συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες της ατροπίνης. Το καλύτερα μελετημένο τέτοιο συνθετικό παράγωγο είναι το *Ipratropium bromide* (Atrovent).

Συνθετικοί παράγοντες όπως είναι το *Ipratropium omioiázoum* με την ατροπίνη από κάθε άποψη εκτός από το γεγονός ότι στον δακτύλιο της τροπίνης το άτομο του αζώτου είναι πεντασθενές και φορτισμένο. Απορροφώνται έτσι ελάχιστα κατά μήκος της επιφανείας των βλεννογόνων και εξασκούν τοπική δράση. Για παράδειγμα όταν τοποθετηθεί στο μάτι, προκαλεί μυδρίαση αλλά δεν προκαλεί ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλα συστήματα λόγω πτωχής απορρόφησης. Το κύριο πεδίο εφαρμογής τέτοιων παραγόντων είναι το πεδίο της COPD<sup>24,25</sup>. Όταν συγκρίνονται με τυπικούς β<sub>2</sub> εκλεκτικούς αδρενεργικούς παράγοντες, όπως είναι η μεταπροτερενόλη<sup>26</sup>, η αλμπουτερόλη<sup>27</sup> ή η φενοτερό-

λη<sup>28</sup>, σε ασθενείς με COPD, οι αντιχολινεργικοί παράγοντες καταλήγουν σταθερά σε μεγαλύτερου βαθμού βρογχοδιαστολή<sup>29,30</sup>. Εμείς βρήκαμε ότι οι άρρωστοι με εμφύσημα που έλαβαν μεγάλες αθροιστικές δόσεις μεθονιτρικής ατροπίνης παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη αύξηση της FEV<sub>1</sub> (και ελάττωση στους πνευμονικούς όγκους) σε σχέση μ' εκείνους που έλαβαν μεγάλες αθροιστικές δόσεις της αλμπουτερόλης<sup>30</sup>. Επιπλέον η χορήγηση της αλμπουτερόλης μετά την μεθονιτρική ατροπίνη δεν βελτίωσε περαιτέρω την FEV<sub>1</sub>; όμως η χορήγηση της ατροπίνης μετά την αλμπουτερόλη αύξησε περαιτέρω την FEV<sub>1</sub>, μέχρι του επιπέδου που επιτεύχθηκε με την χορήγηση μόνο ατροπίνης.

Από τα παραπάνω συνάγεται ότι το καλύτερο βρογχοδιασταλτικό στην COPD είναι ένας αντιχολινεργικός παράγοντας, ενώ το καλύτερο βρογχοδιασταλτικό για την περίπτωση του άσθματος είναι ένας αδρενεργικός παράγοντας. Αυτό δείχθηκε με μελέτες στις οποίες έγινε σύγκριση των παραγόντων αυτών στις δύο ομάδες ασθενών (με άσθμα και COPD)<sup>28,31</sup>. Οι πιθανοί λόγοι για την διαφορετική απάντηση ασθματικών και βρογχιτιδικών στους θεραπευτικούς αυτούς παράγοντες έχουν συζητηθεί αλλαχού<sup>30</sup>, αλλά βρίσκονται εκτός του σκοπού της παρούσης εισηγήσεως. Τα ανωτέρω έχουν την κλινική τους εφαρμογή, δηλαδή τα αντιχολινεργικά δεν πρέπει να βρίσκονται ψηλά στον κατάλογο επιλογής σε αρρώστους με άσθμα και το αντίθετο σε ασθενείς με COPD.

\* Όπως είναι αναμενόμενο, από το γεγονός ότι είναι σχεδόν μη απορροφήσιμα, τα εισπνεόμενα τεταρτογενή αντιχολινεργικά έχουν πλατύ θεραπευτικό περιθώριο και το προφίλ τους σχετικά με τις παρενέργειες είναι εξαιρετικό. Για την περίπτωση του *Ipratropium bromide* η ασφάλεια έχει τεκμηριωθεί<sup>25</sup> μετά 4 χρόνια χρήσεως στις Ηνωμένες Πολιτείες και 15 χρόνια άλλες χώρες. Σε μικρό ποσοστό αρρώστων προκαλούνται επισόδια βήχα<sup>26</sup> και σπάνια παράδοξος βρογχόσπασμος<sup>32</sup> έχει αναφερθεί.

Μερικά πρακτικά σημεία, σχετικά με την χρήση των αντιχολινεργικών, πρέπει να αναφερθούν. Η συνιστώμενη δόση είναι πιθανότατα κάτω της Optimal δόσεως, σε ασθενείς με COPD, για τους εξής λόγους. Η διείσδυση των σταγονιδίων αεροσόλης στην αναπνευστική οδό περιορίζεται από την απόφραξη των αεραγωγών<sup>9</sup>. Οι άρρωστοι με COPD, έχουν γενικά, πιο έντονη απόφραξη από τους ασθματικούς, στους οποίους τα αρχικά δεδομένα δόσεως-απάντησης καθορίσθηκαν. Σε μια πρόσφατη δόσεως-απάντησης μελέτη<sup>33</sup>, σε αρρώστους με COPD, δείξαμε ότι η συνιστώμενη MDI δόση ήταν περίπου το 1/4 της optimal δόσεως. Κατά συνέπεια η δόση του εισπνεόμενου *Ipratropium*, μπορεί να διπλασιασθεί, τριπλασιασθεί ή τετραπλασιασθεί χωρίς φόβο, όπως δείχθηκε με μακρο-

χρόνιες μελέτες<sup>34</sup>. Ωστόσο χρησιμοποιώντας 8 εισπνοές αντί για 2, η δοσιμετρική συσκευή θα εξαντληθεί σε μία εβδομάδα, αντί για ένα μήνα, με τις ανάλογες οικονομικές επιπτώσεις. Ένας συνδυασμός MDI, που περιέχει διπλάσια δόση ipratropium κατά εισπνοή, με φενοτερόλη (Duovert R) διατίθεται από μερικών ετών στην Ευρώπη και είναι καλά αποδεκτός.

Ένα δεύτερο σημείο είναι ότι όπως προαναφέρθηκε, τα αντιχολινεργικά φθάνουν στο μέγιστο της δράσεως βραδέως χωρίς τις ανεπιθύμητες ενέργειες των αδρενεργικών. Οι άρρωστοι αναμένουν ταχεία δράση και συχνά υποθέτουν ότι αντιχολινεργικά, όπως το ipratropium, δεν είναι δραστικά. Ωστόσο, έχει δειχθεί ότι οι άρρωστοι αυτοί βελτίωσαν τις αναπνευστικές παραμέτρους (FEV<sub>1</sub>, κ.λπ.) με την χρήση των φαρμάκων αυτών<sup>35</sup>. Για τον προαναφερθέντα λόγο τα αντιχολινεργικά πρέπει να δίδονται σαν θεραπεία συντηρήσεως. Φυσικά είναι πάντα σημαντικό να διδάσκουμε στους COPD ασθενείς, ιδιαίτερα στους ηλικιωμένους, την σωστή χρήση των MDI's.

### Ορθολογικός προγραμματισμός θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά στην COPD

1. Για πρωτοδιαγνωσθέντες αρρώστους το πρώτο βρογχοδιασταλτικό μπορεί να είναι ένας αντιχολινεργικός παράγοντας, σε δόση συντηρήσεως, π.χ. ipratropium MDI, 2. Εισπνοές ανά θωρο, με ιδιαίτερη έμφαση στην ορθή χρήση του MDI.
2. Αν η δόση αυτή δεν αποδειχθεί επαρκής, τότε η δόση μπορεί να αυξηθεί στις 4-8 εισπνοές ανά θωρο.
3. Αν η δύσπνοια επιμένει, ένας εκλεκτικός  $\beta_2$ -αδρενεργικός MDI, μπορεί να χρησιμοποιηθεί επί πλέον του αντιχολινεργικού, με διαλείπουσα χρήση στις προσβολές δυσπνοίας.
4. Προσθήκη μιας μεθυλξανθίνης παρατεταμένης αποδέσμευσης και μακράς δράσεως, σε απλή ημερήσια δόση 250-350 mg, το απόγευμα (δεν είναι απαραίτητο να μετρηθούν επίπεδα αίματος με αυτόν τον τρόπο χορηγήσεως και ο άρρωστος βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση).
5. Προσθήκη μεθυλξανθίνης μακράς δράσεως σε συνολική ημερήσια δόση 10 mg/kg/day. Μέτρηση επιπέδων αίματος στις 2 και 5 ημέρες με σκοπό την επιτευξη επιπέδων της τάξεων 10 mg/ml, όχι υψηλοτέρων. Ενημέρωσε τους άρρωστους να μην υπερβούν την δόση αυτή και επίσης για τις πιθανές αλληλεπιδράσεις του φαρμάκου με άλλα φάρμακα και για τις επιδράσεις των αναπνευστικών λοιμώξεων και της καρδιακής και ηπατικής ανεπάρκειας. Μέτρηση επιπέδων θεοφυλλίνης αίματος για έλεγχο συμμορφώσεως αρρώστου στην λήψη του φαρμάκου.
6. Πιθανή προσθήκη κορτικοστεροειδών.

Υπάρχουν πολλά σημεία της θεραπείας της COPD με βρογχοδιασταλτικά που δεν αναφέρθηκαν στο παραπάνω πρόγραμμα θεραπείας: ωστόσο το πρόγραμμα αυτό δίδει την βάση για την αντιμετώπιση των περισσότερων ασθενών. Για μια φορά ακόμη πρέπει να τονισθεί, ότι υπάρχουν και άλλα θεραπευτικά σχήματα που θα μπορούσαν να περιληφθούν στην θεραπεία τέτοιων αρρώστων και δεν περιλήφθηκαν στην παρούσα εισήγηση.

### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. Am Rev Respir Dis 1962; 85:762-8.
2. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 28:6-99.
3. Curtis J.K., Liska P.A., Asmussen H.H., Cree E.M.: The bronchospastic component in patients with chronic bronchitis and emphysema. JAMA 1966; 197:693-6.
4. Anthonisen N.R., Wright E.C., IPPB Trial Group: Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133:814-9.
5. Gross J.J.: COPD, - a disease of reversible airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1986; 133:725-6.
6. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S.: Cholinergic bronchomotor tone in COPD, estimates of its amount in comparison to normal. Chest 1989; 96:984-7.
7. Elliasson O., DeGraff A.C.: The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. Am Rev Respir Dis 1985; 132:858-64.
8. Gross N.J.: Asthma or COPD, - should diagnosis affect therapy? (in press).
9. Newhouse M.T., Dolovich M.B.: Control of asthma by aerosols. N Engl J Med 1986; 15:870-874.
10. Svendsen U.G., Hyldebrandt N.: A multicenter comparison of the Diskhaler inhaler with the Rotahaler inhaler for the administration of albuterol. Am Rev Respir Dis 1988; 137:437.
11. Sheperd G.L., Hetzel M.R., Clark JTH.: Regular versus symptomatic bronchodilator treatment of asthma. Br J Dis Chest 1981; 75:215.
12. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G., et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990; 336:1391-96.
13. van Schayck C.P., Dompeling E., van Herwaarden C.L., et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. MBJ 1991; 303:1426-31.
14. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P., et al. The use of be-

- ta-agonists and the risk of death and near death from asthma. *N Engl J Med* 1992; 326:501-6.
15. Measen F.V., Smets J.J. Comparison of a controlled release tablet of salbutamol given twice daily with a standard tablet given 4 times daily in the management of chronic obstructive diseases. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31:431-436.
  16. Ullman A., Svedmur N., Salmeterol - an new long-acting inhaled beta-2 adrenoceptor agonist, comparison with salbutamol in adult asthmatic patients. *Thorax* 1988; 43:674-8.
  17. Wallin A., Melander B., Rosenhall L., Sandstrom T., Wahlander L.: Formoterol, a new long acting beta-2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. *Thorax* 1990; 45:259-61.
  18. Hendeles L., Weinberger M.: Slow-release theophylline, rationale and basis for product selection. *N Engl J Med* 1983; 308:760-4.
  19. Brenner M., Berkowitz R., Marshall N., Strunk R.C.: Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. *Clin Allergy* 1988; 18:143-150.
  20. Aubier M. De Troyer A., Sampson M., et al.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. *N Engl J Med* 1981; 305:249-52.
  21. Miller W.F., Geumee A.M.: Respiratory and pharmacological therapy in COPD. In "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" Ed TL Petty. Lung Biology in Health and Disease, vol 28, 1985. Marcel Dekker Inc, New York. pp 205-338.
  22. D'Alonzo G.E., Smolensky M.H., Feldman S., et al. Twenty four hour lung function in adult patients with asthma: chronoptimized theophylline therapy once daily dosing in the evening versus conventional twice daily dosing. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:84-90.
  23. Gandevia B.: Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. *Postgrad Med J* 1975; 51 (Suppl 7):13-20.
  24. Gross N.J., Skorodin M.S.: Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. *Am Rev Respir Dis* (1984) 129:856-870.
  25. Gross N.J.: Ipratropium bromide. *N Engl J Med* 1988; 319:486-94.
  26. Tashkin D.P., Ashutosh K., Bleeker E., Britt J., Cugell D., Dummiskey J., et al: Comparison of the anticholinergic ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease, a 90 day multicenter study. *Am J Med* (1986) (Suppl 5A) 81:81-86.
  27. Braun S.R., McKenzie W.N., Copeland P., Knight L., Ellerstein M.: A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. *Arch Int Med* 1989; 149:544-547.
  28. Lefcoe N.M., Toogood J.H., Blennerhassett G., Patterson NAM: The addition off an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis. *Chest* (1982) 82:300-305.
  29. Eston P.A.M Jadue C., Dhingra S., Anthonisen N.R.: A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* (1986) 315:735-9.
  30. Gross N.J., Skorodin M.S.: Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. *N Engl J Med* 1984; 311:421-6.
  31. Marlin G.E., Bush D.E., Berend N.: Comparison of ipratropium bromide and fenoterol in asthma and chronic bronchitis. *Br j Clin Pharmacol* 1978; 6:547-9.
  32. Connolly C.K., Adverse reaction to ipratropium bromide. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139:1188-1191.
  34. Leak A., O'Connor T.: High dose ipratropium, - is it safe? *Practitioner* (1988) 232:9-10.
  35. Leitch A.G., Hopkin J.M., Ellis D.A., Merchant S., McHardy G.J.R.: The effect of aerosol ipratropium bromide and salbutamol on exercise tolerance in chronic bronchitis. *Thorax* (1978) 33:711-3.

# ***Optimal bronchodilator usage in COPD***

N. GROSS

## **Introduction**

Patients with chronic bronchitis and/or emphysema, commonly denoted as Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), almost invariably have airflow limitation. The clinician will naturally want to relieve this to the extent that is possible with bronchodilator agents. What follows is a brief outline for a rational approach to bronchodilator use in this condition. It should be emphasized that many other modalities of treatment, like antibiotics and corticosteroids, may also be required in these patients; their omission from this discussion does not imply they are not important.

## **Can Patients with COPD Respond to Bronchodilators?**

It is a common misconception that patients with COPD have "fixed" or "irreversible" airways obstruction by definition, and that bronchodilators are therefore not indicated because they are not likely to be effective. This notion goes back to the time when authoritative groups set out to define the obstructive airways diseases in this country<sup>1</sup> and elsewhere<sup>2</sup>. Reversibility of airflow limitation, ie bronchodilator responsiveness, was discussed in these reports only in the context of asthma. Chronic bronchitis and emphysema were defined in clinical and histologic terms, -chronic sputum production etc, with very little mention of their potential to respond to bron-

chodilators.

The result of this was that many medical texts stated that bronchodilator responsiveness excluded a diagnosis of COPD. Whether this was incorrect depends, of course, entirely on how one wishes to define asthma and COPD, a nosological cul-de-sac that cannot profitably be re-explored here. However, if bronchodilator responsiveness were taken to exclude COPD then COPD would be a rare disease indeed, rather than the 5th leading cause of death in the US. It was known in that era<sup>3</sup> that patients whom clinicians recognize as having COPD almost always manifest a bronchodilator response, -an increase in FEV<sub>1</sub> of 15% of the baseline at some time following administration of a bronchodilator. This has been shown many times since. If further proof was needed it was supplied by the IPPB trial of the 1980's in which nearly 1,000 patients receiving an adrenergic bronchodilator were followed for 3 years<sup>4</sup>, and on which we editorialized<sup>5</sup>. These patients with COPD almost invariably responded to bronchodilators, if not on one occasion then on another<sup>4</sup>, a finding we have confirmed by repeated testing of COPD patients<sup>6</sup>. If there is any difference between asthmatic and COPD patients in this respect, it is in the magnitude of the response, but even this is hard to show statistically<sup>7</sup>, and even harder to make use of clinically in the individual patient<sup>8</sup>. The working assumption should be that bronchodilator therapy is effective and should be pursued in every patient with COPD.

## **Methods of Administration**

Before discussing the available agents some general aspects of bronchodilator policy in COPD will be considered.

---

### **Key Words:**

- *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*
- *Bronchodilator usage*

What is the best route by which to administer bronchodilators? In treating airways diseases the physician has the advantage of having direct access to the diseased organ. Drugs can be administered by metered dose inhalers (MDI's), by nebulization of a solution, or by other, innovative inhalational methods; this route is currently favored for all obstructive airways diseases<sup>9</sup>. The rationale is that inhalation delivers the drug directly to the site of action; this minimizes the time to onset of action, the dose, and the potential for systemic side-effects. Against these advantages are the increased cost as compared to tablets, the embarrassment many patients feel in using this form of therapy in public, the possible adverse patient and environmental effects of chlorofluorocarbon (CFC) propellants, and the requirement for an effective inhalational technique, the last being a most important consideration. MDI's are convenient and, when properly used, deliver droplets of the drug that can penetrate the entire respiratory tract. They are, however, the most demanding in terms of technique. It is essential to provide patients with coaching in their use. Elements of correct MDI use, which may seem obvious to the physician but which are very commonly neglected by patients, include the following points (in language that patients can understand): take the cap off the inhaler; shake it; hold it 1-2 inches in front of the open mouth with the head tilted back; close the eyes; start breathing in slowly from a normal breathing position (functional residual capacity, and not residual volume); activate the inhaler once while breathing in; continue breathing in slowly until your lungs are full (total lung capacity); hold your breath for a few seconds; exhale; after 1-2 normal breaths take another puff the same way. Instructions like these are included in the package insert but rarely followed correctly by patients without additional instruction. Nothing can replace the individual coaching in a doctor-patient or nurse-patient session, which should be repeated from time to time.

The majority of patients can learn to use an MDI effectively with instruction. However, there are a few who cannot master an acceptable technique despite coaching. A spacer devise is one way to overcome this problem. The spacer holds the respirable aerosol droplets in the spacer chamber until the patient inspires, allowing the larger non-respirable droplets to precipitate. The best such devices are large and, therefore, less convenient to carry, but any spacer is better than none for the patient who lacks the coordination to use an MDI correctly. Another alternative is to nebulize a solution of the drug (if a nebulizable solution is available) in one of

the many nebulizers that are commercially available. This route is preferred for patients who are severely dyspneic as it does not require coordination of inhalation with activation of the MDI, deep inspiration, or breath holding, any of which may not be feasible for the dyspneic patient. This form of administration is more expensive than an MDI, not portable, and requires extra equipment for delivery. Nor has it ever been shown that nebulizers have a better therapeutic effect than MDI's. However, patients sometimes prefer them.

There was a vogue in the 1970's for delivery of nebulized solutions by intermittent positive pressure breathing (IPPB), but this has never been shown to improve delivery, is yet more expensive and is not much used now in the USA.

Recently, newer delivery methods have been introduced, -methods that dispense a measured dose of the drug in micronized, dry powder form without propellants and sometimes without any carrier such as lactose. Delivery is activated by the patient's inspiration. This methodology may obviate many of the problems inherent in current MDI usage, and has been in use outside the USA for a few years under trade names such as Rotahaler, Diskhaler, and Turbuhaler. Reports (eg ref 10) suggest these devices are at least equivalent to more conventional MDI's. They have yet to gain wide acceptance in USA, but seem likely to do so shortly.

The most acceptable alternative to inhalation is oral administration of bronchodilators. Tablet and elixir forms are available for many bronchodilators; tablets are much less expensive in general, socially acceptable, very easily taken at any time and make no technical demands on the patient, and (in theory) may exert effects on small airways that inhaled medication may not reach. Oral administration also offers the potential for slow-release formulations that may abate symptoms for 24 hours. Against these advantages is the fact that a much larger dose is required and that systemic effects will probably occur.

At present, oral administration of bronchodilators is not much favored, but this may to some extent be a matter of fashion.

Apart from the route of administration, one must consider the dosing policy, -whether to administer the bronchodilator on a prn or maintenance basis. Some studies suggested that regular, maintenance bronchodilator treatment may show benefits over intermittent treatment in adult asthmatics<sup>11</sup>. This practice has been seriously questioned more recently. In 2 important studies, asthmatics who took beta-agonists on a regular basis experienced worsening

control of their asthma<sup>12</sup>, and accelerated decline in their pulmonary function<sup>13</sup>. Furthermore, an important recent epidemiologic study<sup>14</sup> raises the possibility that an increased risk of death in asthmatics is associated with regular beta-agonist use. We are still uncertain what these results mean and how to modify our treatment. However, it seems prudent to assume that patients with COPD may respond to beta-agonists in the same way that asthmatics did in these studies, and secondly that these agents are best used only when the patient feels the need for rapid bronchodilation and not on a regular basis.

### Bronchodilator Options in COPD

Three classes of bronchodilators are currently used in COPD. These will be discussed individually, emphasizing their advantages and limitations, before presenting a plan for the bronchodilator treatment of this disease.

#### *Beta-Adrenergic Agents*

The mainstay of the treatment of bronchospasm in asthmatics, beta adrenergic agents are also widely used for the treatment of COPD. The once popular isoproterenol, although extremely potent, is relatively non-selective and has alpha- as well as beta-1 actions, and is of quite short duration. Ephedrine has similar drawbacks. Neither has any place in the current therapy of COPD. Many excellent beta-2 selective agents are available, of which albuterol, metaproterenol, terbutaline, and fenoterol (not available in USA) are a few examples. The first is the most widely used, but they are all more or less equivalent in clinical efficacy. They are available in all the forms one needs, and clinical efficacy. They are available in all the forms one needs, and relatively inexpensive. With the exception of tremor (a beta-2 action), they are very well tolerated by patients, and rarely give rise to troublesome side-effects even if abused. Tachyphylaxis or subsensitivity has sometimes been shown in the laboratory, but is not considered to be of clinical relevance. An important feature is that these agents are very quick acting, providing relief in a few minutes. However, they have a relatively brief duration of action following inhalation, 4-6h at most. For maintenance use, therefore, they must be taken at least 4 times daily. They often do not provide cover for a full night's sleep in those patients who experience nocturnal dyspnea.

Three approaches to this limitation have been advanced, one is to give larger doses, the second is to

provide the drug in a longer-acting form, the third is the development of new agents. Larger doses of conventional agents produce greater and more prolonged action but tremor and palpitations limit the extent to which the dose can be raised in practice. Controlled release forms for oral administration have also been developed<sup>15</sup>.

The third innovation is the development of beta-2 agents that are inherently of much longer duration of action. Two such agents, salmeterol<sup>16</sup> and formoterol<sup>17</sup>, are in an advanced stage of development in Europe. Both are up to 10 times more potent bronchodilators than albuterol, and significant bronchodilatation persists for as long as 12h. Surprisingly, neither tachyphylaxis nor side-effects appear to be more troublesome than with conventional adrenergic agents. Beta-adrenergic drugs are therefore extremely useful in all airways diseases, and promise to become more so. However, they are not potent bronchodilators in COPD by comparison with their efficacy in asthma, and one should keep abreast of the literature concerning possible clinical deterioration from their regular use.

#### *Methylxanthines*

Current use of this class of drugs is largely confined to the slow release oral forms<sup>18</sup> of which some 50-60 proprietary forms are available, plus aminophylline which is used intravenously.

This important group of drugs, once regarded as first-line therapy for obstructive lung diseases in USA<sup>18</sup>, is currently undergoing re-evaluation mainly because of concerns regarding their side effects. Their therapeutic margin is small compared to other bronchodilators, and the risks associated with blood levels only slightly above their therapeutic range are considerable. The most dramatic side effects, ventricular arrhythmias and seizures, can be fatal. However, concerns have also been raised about more subtle effects such as those on mood, memory and sleep pattern. The rate of elimination or metabolism of the drug has a close relation to blood levels, and is sensitive to a large number of factors. Blood levels are raised by many other drugs, the most important being cimetidine, erythromycin, and quinolone antibiotics (eg ciprofloxacin), as well as by acute respiratory infections, cardiac and hepatic failure, -all common intercurrent events in patients with COPD. There is thus a constant need to measure blood levels, which contributes to the cost and complexity of this form of therapy. Add to these the fact that they are probably the weakest of the bronchodilator classes used in COPD and it becomes un-

derstandable why their place in the treatment of COPD is being re-considered.

Against these is the fact that patients often identify theophylline as being an important, possibly essential, component of their therapy. This effect has been documented in asthmatics<sup>19</sup>. As this partiality to theophylline can hardly be attributed to its relatively weak bronchodilator action, it may be due to other effects which have come under scrutiny. Among these has been an inotropic effect on diaphragmatic contractility<sup>20</sup>, however this effect has been difficult to confirm. Methylxanthines have numerous other effects apart from smooth muscle relaxation; these include anti-inflammatory effects, effects on calcium channels, capillary permeability, diuretic effects, etc<sup>21</sup>. One of these, or an as yet unidentified action, may well account for theophylline's high degree of patient acceptability.

The use of theophylline in the USA, which has been much higher than in other countries, is now declining. However, one should strive for a balanced appraisal of its role. A reasonable policy seems to be to use it as a non-bronchodilator agent, although we do not understand what its useful non-bronchodilator action is. (It is interesting to recall that theophylline was first marketed, 50 years ago, as a "ardiotonic", agent without mention of its bronchodilator action). Moderate doses, -to a blood level of 10 mgm/ml, provide most of the benefit and little of the risk of theophylline therapy. An interesting innovation is the use of theophylline by single daily dose given at bedtime to cover the nocturnal dip in airways function<sup>22</sup>.

#### *Anticholinergic agents*

Anticholinergic, antimuscarinic, agents such as atropine inhibit bronchomotor tone, the low level of parasympathetic drive that results in normal, physiologic contraction of airway smooth muscle. They thus produce bronchodilatation and reduce lung volumes and hyperinflation in airways diseases.

Atropine, scopolamine and other tertiary ammonium anticholinergic alkaloids occur in many plants and have been used for respiratory disorders in many traditional medical cultures for centuries<sup>23</sup>. Plants such as *Datura stramonium* and *Atropa belladonna* grow wild in temperate climates, and were exploited for their respiratory (and other) effects. If one consulted a medical text of a century ago, such agents would be the only ones one would recognizes today as being bronchodilators. Although atropine was identified as their active agent in the middle of the last century, the herbal forms were also

widely used (and continue to be used today in some places, often in the form of fuming powders or cigarettes made from these herbal sources).

A major drawback of atropine has always been that it is so well absorbed and distributed systemically that it counteracts many important physiologic functions, resulting in widespread side-effects. Largey for this reason, atropine was supplanted as a bronchodilator when epinephrine was discovered in the 1920's, soon to be followed by ephedrine, the methylxanthines, and beta-adrenergic agents. Interest in anticholinergics was revived when the role of the cholinergic system in controlling airways function was elucidated in the 1960's, and when pharmaceutical chemists synthesized quaternary analogs of atropine that lacked its systemic actions. The best studied of these synthetic agents is ipratropium bromide (Atrovent).

Synthetic agents such as ipratropium are quaternary ammonium congeners of atropine that resemble atropine in every respect except that the nitrogen atom in the tropine ring is 5-valent and carries a charge. They are thus poorly absorbed across mucosal surfaces. When given topically, ipratropium is fully anticholinergic. It dilates the pupil if placed in the eye, for example, but is not sufficiently absorbed from this site to produce any systemic effects. It can thus be regarded as a topical form of atropine. This allows one to exploit its anticholinergic bronchodilator actions by giving it by inhalation without the drawbacks of systemic absorption.

The principal use of such agents is in the management of COPD<sup>24,25</sup>. When compared to typical beta-2 selective adrenergic agents such as metaproterenol<sup>26</sup>, albuterol<sup>27</sup>, or fenoterol<sup>28</sup> in patients with COPD, they almost invariably result in more bronchodilatation. Even when each class of bronchodilator is given in maximal doses the anticholinergic agent emerges as equally potent<sup>29</sup> or the more potent agent<sup>30</sup> in patients with COPD. We found, for example, that when patients with emphysema received large cumulative doses of atropine methonitrate (a quaternary ammonium agent), they obtained significantly more increase in their FEV<sub>1</sub> (and decrease in their lung volumes) than when they received large cumulative doses of albuterol<sup>30</sup>. Furthermore, administration of albuterol after atropine methonitrate did not improve the FEV<sub>1</sub> further; but administration of atropine after albuterol raised the FEV<sub>1</sub> further, - to the level obtained with atropine alone. Data such as these suggest that an anticholinergic agent alone results in all the achievable bronchodilatation in emphysema.

Thus, the optimal bronchodilator in COPD appears

to be an anticholinergic agent, while the optimal bronchodilator in asthma is an adrenergic agent. This is well borne out in studies that compare the response of both classes of patients to each agent in turn<sup>28,31</sup>. Possible reasons for the difference in response of asthmatics and bronchitics are outside the scope of this paper but have been suggested<sup>30</sup>. This has clinical implications, - anticholinergics will not be high on the list of bronchodilator options if one feels the patient has asthma, but will be at or close to the top if one feels the patient has COPD.

As expected from the fact they are virtually non-absorbable, inhaled quaternary anticholinergics have a very wide therapeutic margin and their side effect profile is excellent. This has been shown in a large volume of literature on the first such agent to be released, ipratropium bromide, and the extensive clinical experience from 4 years of general use in this country and about 15 years of general use in many other countries<sup>25</sup>. Unlike atropine itself, ipratropium has negligible effects on airway mucus, the urinary sphincter, the pupil (care must be taken that it is not inadvertently sprayed directly into the eye), or the cardiovascular system. In a small percentage of patients it may trigger a short bout of coughing<sup>26</sup>. Very rarely, paradoxical bronchoconstriction has been reported<sup>32</sup>. No other adverse effects have been reported and no detrimental interactions with other drugs are known.

Some practical points regarding anticholinergic use in COPD should be mentioned. The currently recommended dose is probably suboptimal for patients with COPD for the following reason. Penetration of aerosol droplets into the respiratory tract is limited by airways obstruction<sup>9</sup>. Patients with COPD generally have more severe airways obstruction than asthmatics, in whom the original dose-response data were obtained. The amount of ipratropium delivered to the important parts of the respiratory tract is, therefore, probably less than that delivered in asthmatic airways. In a recent dose-response study in patients with COPD<sup>33</sup>, we showed that the recommended MDI dose was about one quarter of the potential optimal effect. In view of the safety of inhaled ipratropium, the dose can be doubled, tripled or quadrupled without fear of untoward reactions, as has been shown in a large long-term study<sup>34</sup>. However, using 8 puffs instead of 2 will exhaust the inhaler in a week, instead of a month, with consequent expense. A combination MDI that contains twice the dose of ipratropium per puff plus fenoterol (Duovent R) has been generally available in Europe for some years and is well accepted.

A second point is that, as stated above, anticholi-

nergics are slow to reach peak action and do not produce tremor, palpitations or any of the other somatic cues that adrenergic agents provide. Patients often expect the rapid onset of such effects in a bronchodilator and, when they do not experience them with ipratropium, assume the drug is not working. However, one can easily show in the laboratory that these patients have obtained increases in their FEV<sub>1</sub> and that their effort tolerance has increased<sup>35</sup>. For these reasons, the anticholinergic agent is best given on a maintenance rather than prn basis, and it is necessary to reassure patients that they will not be aware that the drug is acting by any sensation other than the relief of dyspnea.

It is, of course, always important to instruct patients in the optimal method of use of MDI's, particularly the older, COPD population who are not as well co-ordinated as the younger asthmatic population.

#### **Step-care program for bronchodilator therapy in COPD**

1. For new patients the first bronchodilator might be an anticholinergic agent administered on a maintenance basis, eg ipratropium MDI 2 puffs q6h, with appropriate attention to MDI technique.
2. If this does not provide adequate relief, the dose can be increased to 4-8 puffs q6h.
3. If dyspnea persists, one of the previously mentioned beta-2 selective adrenergic MDI's can be given in addition to the above on a prn basis to treat attacks of dyspnea.
4. Add a long-acting (sustained-release) methylxanthine in a single daily dose of 250-350 mg given in the evening (Not necessary to measure blood levels if used this way and the patient is stable).
5. Add a long-acting methylxanthine in a total daily dose of about 10 mg/kg/day. Measure blood levels at 2 and 5 days and titrate to a blood level of about 10 mgm/ml, not higher. Warn patients not to exceed this dose and advise them of possible drug interactions and the effects of acute infections and heart or liver failure. Measure theophylline blood levels regularly to assure compliance.
6. Consider a trial of corticosteroids.

There are many refinements in the bronchodilator treatment of COPD that have not been mentioned; however, this program will provide a basis for the care of most patients. Again, it should be stated that other treatment modalities should be included in their care; these have not been addressed in this paper.

## REFERENCE

1. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma, and pulmonary emphysema. A statement by the committee on diagnostic standards for non-tuberculous respiratory diseases. Am Rev Respir Dis 1962; 85:762-8.
2. Ciba Guest Symposium. Terminology, definitions and classifications of chronic pulmonary emphysema and related conditions. Thorax 1959; 28:69-99.
3. Curtis J.K., Liska P.A., Asmussen H.H., Cree E.M.: The bronchospastic component in patients with chronic bronchitis and emphysema. JAMA 1966; 197:693-6.
4. Anthonisen N.R., Wright E.C., IPPB Trial Group: Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1986; 133:814-9.
5. Gross J.J.: COPD, - a disease of reversible airflow obstruction. Am Rev Respir Dis 1986; 133:725-6.
6. Gross N.J., Co E., Skorodin M.S.: Cholinergic bronchomotor tone in COPD, estimates of its amount in comparison to normal. Chest 1989; 96:984-7.
7. Elliasson O., DeGraff A.C.: The use of criteria for reversibility and obstruction to define patient groups for bronchodilator trials. Influence of clinical diagnosis, spirometric, and anthropometric variables. Am Rev Respir Dis 1985; 132:858-64.
8. Gross N.J.9 Asthma or COPD, - should diagnosis affect therapy? (in press).
9. Newhouse M.T., Dolovich M.B.: Control of asthma by aerosols. N Engl J Med 1986; 15:870-874.
10. Svendsen U.G., Hyldebrandt N.: A multicenter comparison of the Diskhaler inhaler with the Rotahaler inhaler for the administration of albuterol. Am Rev Respir Dis 1988; 137:437.
11. Sheperd G.L., Hetzel M.R., Clark JTH.: Regular versus symptomatic bronchodilator treatment of asthma. Br J Dis Chest 1981; 75:215.
12. Sears M.R., Taylor D.R., Print C.G., et al. Regular inhaled beta-agonist treatment in bronchial asthma. Lancet 1990; 336:1391-96.
13. van Schayck C.P., Dompeling E., van Herwaarden C.L., et al. Bronchodilator treatment in moderate asthma or chronic bronchitis: continuous or on demand? A randomised controlled study. MBJ 1991; 303:1426-31.
14. Spitzer W.O., Suissa S., Ernst P., et al. The use of beta-agonists and the risk of death and near death from asthma. N Engl J Med 1992; 326:501-6.
15. Measen F.V., Smets J.J. Comparison of a controlled release tablet of salbutamol given twice daily with a standard tablet given 4 times daily in the management of chronic obstructive diseases. Eur J Clin Pharmacol 1986; 31:431-436.
16. Ullman A., Svedmur N., Salmeterol - an new long-acting inhaled beta-2 adrenoceptor agonist, comparison with salbutamol in adult asthmatic patients. Thorax 1988; 43:674-8.
17. Wallin A., Melander B., Rosenhall L., Sandstrom T., Wahlander L.: Formoterol, a new long acting beta-2 agonist for inhalation twice daily, compared with salbutamol in the treatment of asthma. Thorax 1990; 45:259-61.
18. Hendeles L., Weinberger M.: Slow-release theophylline, rationale and basis for product selection. N Engl J Med 1983; 308:760-4.
19. Brenner M., Berkowitz R., Marshall N., Strunk R.C.: Need for theophylline in severe steroid-requiring asthmatics. Clin Allergy 1988; 18:143-150.
20. Aubier M. De Troyer A., Sampson M., et al.: Aminophylline improves diaphragmatic contractility. N Engl J Med 1981; 305:249-52.
21. Miller W.F., Geumei A.M.: Respiratory and pharmacological therapy in COPD. In "Chronic Obstructive Pulmonary Disease" Ed TL Petty. Lung Biology in Health and Disease, vol 28, 1985. Marcel Dekker Inc, New York. pp 205-338.
22. D'Alonzo G.E., Smolensky M.H., Feldman S., et al. Twenty four hour lung function in adult patients with asthma: chronotimized theophylline therapy once daily dosing in the evening versus conventional twice daily dosing. Am Rev Respir Dis 1990; 142:84-90.
23. Gandevia B.: Historical review of the use of parasympatholytic agents in the treatment of respiratory disorders. Postgrad Med J 1975; 51 (Suppl 7):13-20.
24. Gross N.J., Skorodin M.S.: Anticholinergic, antimuscarinic bronchodilators. Am Rev Respir Dis (1984) 129:856-870.
25. Gross N.J.: Ipratropium bromide. N Engl J Med 1988; 319:486-94.
26. Tashkin D.P., Ashutosh K., Bleeker E., Britt J., Cugell D., Dummiskey J., et al: Comparison of the anticholinergic ipratropium bromide with metaproterenol in chronic obstructive pulmonary disease, a 90 day multicenter study. Am J Med (1986) (Suppl 5A) 81:81-86.
27. Braun S.R., McKenzie W.N., Copeland P., Knight L., Ellerstein M.: A comparison of the effect of ipratropium and albuterol in the treatment of chronic obstructive airway disease. Arch Int Med 1989; 149:544-547.
28. Lefcoe N.M., Toogood J.H., Blennerhassett G., Patterson NAM: The addition off an aerosol anticholinergic to an oral beta agonist plus theophylline in asthma and bronchitis. Chest (1982) 82:300-305.
29. Eston P.A.M Jadue C., Dhingra S., Anthonisen N.R.: A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. N Engl J Med (1986) 315:735-9.
30. Gross N.J., Skorodin M.S.: Role of the parasympathetic system in airway obstruction due to emphysema. N Engl J Med 1984; 311:421-6.
31. Marlin G.E., Bush D.E., Berend N.: Comparison of ipratropium bromide and fenoterol in asthma and chronic bronchitis. Br j Clin Pharmacol 1978; 6:547-9.
32. Connolly C.K., Adverse reaction to ipratropium bromide.89(1) 139:1188-1191.
33. Leak A., O'Connor T.: High dose ipratropium, - is it safe? Practitioner (1988) 232:9-10.
34. Leitch A.G., Hopkin J.M., Ellis D.A., Merchant S., McHardy G.J.R.: The effect of aerosol ipratropium bromide and salbutamol on exercise tolerance in chronic bronchitis. Thorax (1978) 33:711-3.

# **Μεταβολές του μεταβολικού, Θερμιδικού και αζωτικού ισοζυγίου ασθενών με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια: Η συμβολή της σύγχρονης τεχνητής διατροφής**

Σ.Ν. ΓΕΩΡΓΙΑΝΝΟΣ, A.W. GOODE\*

## **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Οι διαταραχές θρέψεως είναι ένα συχνό πρόβλημα σε αρρώστους με χρονία αποφρακτική αναπνευστική νόσο και σχετίζονται με πτωχή πρόγνωση. Έχει αποδειχθεί ότι η απώλεια του βάρους είναι παρόύσα στο 40 έως 50% των αρρώστων με προχωρημένη νόσο. Η αιτιολογία της απώλειας βάρους είναι άγνωστη. Εν τούτοις, έχει προταθεί ότι η απώλεια βάρους αντιπροσωπεύει ένα αντιρροπιστικό μηχανισμό στην ελλατωμένη κατανάλωση οξυγόνου, τις λιγότερες μεταβολικές ανάγκες και αερισμό. Μία εναλλακτική υπόθεση είναι ότι η διαταραχή θρέψης είναι το αποτέλεσμα μιας υπερμεταβολικής κατάστασης που μερικά οφείλεται στο αυξημένο έργο της αναπνοής.

Δεν υπάρχουν προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν ότι η θρεπτική υποστήριξη είναι δραστική στο να ελλατώνει την νοσηρότητα και θυνητότητα ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια. Παρά ταύτα, η θρεπτική υποστήριξη συχνά χορηγείται σε τέτοιους ασθενείς όταν βρίσκονται σε κρίσιμη κατάσταση να διατηρήσουν ή να βελτιώσουν το ισοζύγιο αζώτου και την καθαρή μάζα σώματος. Διάφορες ομάδες ερευνητών έχουν αποδείξει βελτιωμένη ισχύ αναπνευστικών μυών μετά από θρεπτική υποκατάσταση. Η κόπωση των αναπνευστικών μυών είναι σημαντική στην παθογένεση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και της εξάρτησης από αναπνευστήρα.

Λόγω του ότι η ηυξημένη πρόσληψη υδατανθράκων μπορεί να αυξήσει την κατανάλωση οξυγόνου και την παραγωγή διοξειδίου του άνθρακος, που καταλήγει σε μεγαλύτερο κυψελιδικό αερισμό (αυξημένη καταβολή προσπάθειας από τους αναπνευστικούς μυς) με σκοπό να διατηρηθεί το αρτηριακό  $\text{PCO}_2$  και  $\text{pH}$  σταθερά, και επειδή όταν οι υδατάνθρακες χορηγούνται σε περίσσεια σε σχέση με τον μεταβολικό ρυθμό του ασθενούς συνήθως βελτιώνουν την πρωτεΐνική κατακράτηση μόνο ελαφρά, σκόπιμο θα ήταν να χορηγούνται λίπη που να καλύπτουν το 60 με 70% του συνόλου των θερμίδων μη πρωτεΐνικής προέλευσης.

ΠΝΕΥΜΩΝ (1992)107-115

## **Εισαγωγή**

Το 40%-50% των ασθενών με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια παρουσιάζει διαταραχές του θρεπτικού ι-

οιζυγίου. Διάφοροι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η απώλεια σωματικής μάζας αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό, με σκοπό τη μείωση του μεταβολικού ρυθμού, της κατανάλωσης οξυγόνου και επομένως των αναγκών έναρξης μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής,

Λέξεις Κλειδιά:  
Θρεπτική υποστήριξη, Βαριά Αναπνευστική ανεπάρκεια.

\* The Royal London Hospital Medical College, University of London, surgical unit., London E1 1B, U.K.

„φείλεται στις υψηλές μεταβολικές απαιτήσεις, λόγω της παρουσίας εργάδους αναπνοής και συνεπώς αυξημένου μηχανικού έργου.

Παρότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν αναφέρονται σημαντικές προοπτικές μελέτες της αξίας της θρεπτικής υποστήριξης στη μείωση των ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, φαίνεται ότι η άμεση έναρξη Τεχνητής Διατροφής σε βαριά πάσχοντες είναι απολύτως απαραίτητη, τουλάχιστον στα πλαίσια βελτίωσης του αζωτικού ισοζυγίου, του μεγέθους της καθαρής σωματικής μάζας (LBM) και της άμυνας του οργανισμού. Εξάλλου, διάφορες ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν τη βελτίωση της ισχύος και της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, μετά την ανάκτηση των θρεπτικών ελλειμμάτων. Σημειώνεται, ότι ο κάματος των αναπνευστικών μυών συντελεί άμεσα στην παθογένεια της αναπνευστικής ανεπάρκειας και συνεπάγεται την έναρξη μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης.

#### 1.1. ΕΝΕΡΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΓΚΕΣ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια, συνήθως, αναπτύσσουν διαταραχές της θρέψης. Η μείωση του σωματικού βάρους οφείλεται στην πλημμελή πρόσληψη τροφής (ανορεξία, διασωληνωμένοι ασθενείς κ.λ.π.) ή αποτελεί προσαρμοστικό μηχανισμό, με σκοπό την ελάττωση της κατανάλωσης  $O_2$ , των μεταβολικών αναγκών και του αερισμού. Επιπρόσθετα, οι διαταραχές του θρεπτικού ισοζυγίου είναι συνέπεια των υπερμεταβολικών συνθηκών, λόγω του αυξημένου αναπνευστικού έργου (εργάδης αναπνοής)<sup>1,2</sup>.

Ο Driver αναφέρει ότι οι τιμές του σωματικού βάρους (ποσοστό του ιδανικού σωματικού βάρους), των ανθρωπομετρικών παραμέτρων και των σπλαχνικών πρωτεΐνων, ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονόπαθεια και αναπνευστική ανεπάρκεια ήταν μικρότερες των αντιστοίχων της ομάδας ελέγχου 18 ασθενών χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια<sup>3</sup>. Οι Pingleton και Eulberg αξιολόγησαν το θρεπτικό ισοζύγιο 80 διαδοχικών ασθενών της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας, με διαφόρους αιτιολογίας οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Το σωματικό βάρος στο 24% των ασθενών ήταν μικρότερο από το 80% του ιδανικού, ενώ οι τιμές του πάχους της δερματικής πτυχής του τρικεφάλου και της περιφέρειας των μυών του βραχίονα ήταν παθολογικές, σχεδόν, στο 50% των ασθενών. Οι υποθρεμένοι ασθενείς, οι οποίοι χρειάσθηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, παρουσίασαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, σε σύγκριση με την αντίστοιχη ομάδα φυσιολογικής θρέψης, η οποία επίσης υποβλήθηκε σε μηχανικό αερισμό<sup>4</sup>. Εξάλλου, σύμφωνα με

μελέτες από τον Ελληνικό χώρο, το 25% περίπου των ασθενών της ΜΕΘ του Κέντρου Αναπνευστικής Ανεπάρκειας του Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακα Αθηνών παρουσιάζουν κατά την εισαγωγή τους μέτριους ή σημαντικού βαθμού διαταραχές του θρεπτικού ισοζυγίου<sup>5</sup>. Οι Driver και LeBrun ανέφεραν πλημμελή θρέψη σε 23 από 26 ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο της μίας εβδομάδας<sup>6</sup>. Επίσης, ο Harmon, σε μια αναδρομική μελέτη του θρεπτικού ισοζυγίου ασθενών με αναπνευστικές παθήσεις, παρουσίασε ότι κατά τη διάρκεια της νοσηλείας στη ΜΕΘ οι ενεργειακές απαιτήσεις και οι ανάγκες σε πρωτεΐνες και υδατάνθρακες εξασφαλίσθηκαν μόνο κατά 70%, 26% και 51% αντίστοιχα<sup>7</sup>.

Οι ενεργειακές Δαπάνες Ηρεμίας (REE) κλινικά σταθερών υποθρεμένων ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), όπως προσδιορίσθηκαν με τη βοήθεια της Έμμεσης Θερμιδομετρίας, ήταν σημαντικά υψηλότερες του αναμενόμενου Βασικού Μεταβολικού Ρυθμού (BMR), όπως υπολογίζεται από τις εξισώσεις των Harris-Benedict ( $REE/BMR=1,15 \pm 0,02$ ). Αντίθετα, δεν διέφεραν σημαντικά στους φυσιολογικής θρέψης ασθενείς με COPD ( $0,99 \pm 0,03$ ) και στην ομάδα ελέγχου ( $0,93 \pm 0,02$ ). Η αναλογία  $REE/BMR$  στην πρώτη ομάδα ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερη των αντιστοίχων των υπολοίπων ομάδων ( $p < 0,001$ ). Κατά συνέπεια, επειδή στην καθημερινή κλινική πράξη για τον υπολογισμό των REE χρησιμοποιούνται τα νομογράμματα των Harris-Benedict, για την επιτυχή θρεπτική υποστήριξη υποθρεμένων ασθενών με COPD είναι απαραίτητος ο προσυπολογισμός του αυξημένου ενεργειακού κόστους (περίπου 15% υψηλότερο του BMR)<sup>2</sup>. Επίσης, οι ενεργειακές ανάγκες 19 μετεγχειρητικών ασθενών, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας, ήταν κατά 17% υψηλότερες των Βασικών Ενεργειακών Δαπανών (BEE)<sup>8</sup>. Ο Roulet ανέφερε αύξηση κατά 13% του μεταβολικού ρυθμού<sup>3</sup>, ενώ οι Harmon και Pingleton υποστήριξαν ότι σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και μηχανικό αερισμό, οι ενεργειακές απαιτήσεις είναι μεγαλύτερες κατά 29-54% των BEE<sup>10</sup>. Κατά συνέπεια, όπως προκύπτει από τις παραπάνω μελέτες, οι ημερήσιες θερμιδικές ανάγκες των περισσοτέρων ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια είναι μικρότερες από 2.500 Kcal και μόνο σε ορισμένες επιπεπλεγμένες περιπτώσεις (τραύμα, σήψη) το ενεργειακό κόστος είναι υψηλότερο.

Η κόπωση των αναπνευστικών μυών αποτελεί σημαντικό αιτιολογικό παράγοντα εκδήλωσης οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η εμφάνιση παράδοξης κινητικότητας του διαφράγματος και οξείας αναπνευστικής οξεώσης συνηγορούν υπέρ της άμεσης ανάπausης

των αναπνευστικών μυών, με την εφαρμογή μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης υπό θετική πίεση, συνήθως, για τις επόμενες 8-48 h. Η κόπωση συνήθως οφείλεται στην παρουσία εργάδους αναπνοής (βρογχόσπασμος, πνευμονικό οίδημα κ.λ.π.), ταχύπνοιας λόγω υπερκαπνίας (χορήγηση υψηλών ποσών υδατανθράκων κ.λ.ο.) ή στην ατροφία των αναπνευστικών μυών, λόγω της υποκείμενης υποθρεψίας. Ο ρυθμός μείωσης της διαφραγματικής μάζας είναι μεγαλύτερος του αντίστοιχου της μάζας του μυοκαρδίου, ενώ είναι σχέδον ίσος του ρυθμού ελάττωσης της υπόλοιπης κυτταρικής σωματικής μάζας. Η αξιολόγηση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών υποθρεμένων ασθενών με συγκεντρώσεις αλβουμίνης στον ορό  $3,1 \pm 0,5$  gm/dl και σωματικό βάρος κατά 29% μικρότερο του ιδανικού, οι οποίοι δεν είχαν στοιχεία αναπνευστικής, καρδιακής ή νευρομυϊκής νόσου, παρουσίασε μέγιστη αρνητική εισπνευστική πίεση  $35 \pm 14$  cm H<sub>2</sub>O, ενώ η αντίστοιχη τιμή στην ομάδα των υγιών εθελοντών αναλόγων χαρακτηριστικών ήταν  $95 \pm 31$  cm H<sub>2</sub>O. Ομοίως, ο μέγιστος εθελοντικός αερισμός ήταν κατά 50% μικρότερος του φυσιολογικού και η ζωτική χωρητικότητα κατά 40% κατώτερη των φυσιολογικών ορίων. Η συσχέτιση του σωματικού βάρους και της μέγιστης εκπνευστικής πίεσης, όλων των ασθενών οι οποίοι μελέτηθκαν, ήταν υψηλή ( $p = 0,804$ )<sup>11</sup>. Επίσης, ο Kelly ανέφερε στατιστικά σημαντική συσχέτιση της σωματικής κυτταρικής μάζας και της μέγιστης αρνητικής εισπνευστικής πίεσης, κατά την ελεύθερη αναπνοή, χειρουργικών ασθενών. Η μέγιστη αρνητική εισπνευστική πίεση ασθενών φυσιολογικής κυτταρικής μάζας ήταν  $45,3 \pm 4,8$  cm H<sub>2</sub>O, ενώ των ασθενών μειωμένης κυτταρικής μάζας  $33,5 \pm 2,8$  cm H<sub>2</sub>O<sup>12</sup>.

Η εμφάνιση στοιχείων καμάτου των αναπνευστικών μυών αποτελεί απόλυτη ένδειξη έναρξης μηχανικής αναπνευστικής υποστήριξης, ενώ είναι εξίσου σημαντική η κατά το δυνατόν πρωιμότερη αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα. Ο Anzueto ανέφερε ότι ο μηχανικός αερισμός υγιών πιθήκων (Baboons) για 11 ημέρες συνοδεύθηκε από σημαντική μείωση της ισχύος των αναπνευστικών μυών και του χρόνου αντοχής, κατά την αναπνοή μέσω κάποιας αναπνευστικής αντίστασης<sup>13</sup>. Τα αποτελέσματα φαίνεται ότι είναι δραματικότερα στους ασθενείς με βαριές διαταραχές της θρέψης. Οι Bassili και Deitel μελέτησαν το χρόνο απογαλακτισμού ασθενών με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 3 ημερών. Ο απογαλακτισμός ολοκληρώθηκε μόνο στο 55% των ασθενών πλημμελούς θρέψης σε σύγκριση με το 93% της ομάδας κατάλληλης θρεπτικής υποστήριξης<sup>14</sup>. Ομοίως, οι Larca και Greenbaum ανέφεραν ότι σε μια σειρά 14 ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, η αποσύνδεση από τον αναπνευστήρα κατέστη δυνατή, όταν οι συγκεντρώσεις της αλβουμίνης στον ό-

ρο αυξήθηκαν, μετά από κατάλληλη θρεπτική υποστήριξη ( $p = 0,05$ )<sup>15</sup>.

Συμπερασματικά, η πρόληψη εκδήλωσης κάματου των αναπνευστικών μυών έχει ιδιαίτερη σημασία κατά τη θεραπευτική αντιμετώπιση ασθενών με αναπνευστική δυσλειτουργία. Κατά συνέπεια, η κλινική πρόσγγιση πρέπει να αποσκοπεί στην καταστολή της εργάδους αναπνοής, με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, όταν συνυπάρχει βρογχόσπασμος, και διουρητικών σε ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πνευμονικό οίδημα, τη μείωση του σχηματισμού CO<sub>2</sub> περιορίζοντας το προσλαμβανόμενο ποσό υδατανθράκων, και τη μηχανική υποστήριξη της αναπνοής σε οριακές συνθήκες οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ο Askanazi περιέγραψε την εκδήλωση δυσπνοϊκών φαινομένων σε ένα ασθενή, κατά τη χορήγηση παρεντερικής διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε γλυκόζη,<sup>16</sup> ενώ ο Covelli ανέφερε τη διακεκομένη μηχανική αναπνευστική υποστήριξη τριών ασθενών, οι οποίοι ανέπτυξαν αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω της υψηλής παραγωγής CO<sub>2</sub> εντός ωρών από την έναρξη της παρεντερικής διατροφής.<sup>17</sup>

Η περιορισμένη εξωγενής χορήγηση γλυκόζης (300-400 Kcal/ημέρα) συνοδεύεται από χρησιμοποίηση του ενδογενούς λίπους ως πρωταρχικού ενεργειακού υποστρώματος, η οξείδωση του οποίου δημιουργεί αναπνευστικό πηλικό (RQ) 0,7. Αντίθετα, η χορήγηση μεγαλύτερου ποσού γλυκόζης (920 Kcal) σε υγιείς συνεπάγεται τη χρησιμοποίησή της ως βασικής ενεργειακής πηγής (RQ = 1,0), με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής CO<sub>2</sub> κατά 43%, της κατανάλωσης O<sub>2</sub> κατά 13% και του κυψελιδικού αερισμού κατά 47%, με σκοπό τη διατήρηση σταθερών αρτηριακών τιμών PCO<sub>2</sub> και pH<sup>18</sup>. Η αυξημένη παραγωγή CO<sub>2</sub> οφείλεται στο υψηλό αναπνευστικό πηλικό της καύσης της γλυκόζης, στην απόσπαση 2 από τα 6 άτομα άνθρακα κατά τη διαδικασία μετατροπής της γλυκόζης σε λίπος, και στην υψηλή κατανάλωση O<sub>2</sub> για το μεταβολισμό της γλυκόζης και επομένως αύξηση του σχηματισμού CO<sub>2</sub>. Η αύξηση της παραγωγής CO<sub>2</sub> στους σηπτικούς ή με βαρύ μεταβολικό «stress» ασθενείς πραγματοποιείται κυρίως μέσω των δύο τελευταίων μηχανισμών.<sup>19</sup>

Η χορήγηση υψηλών ποσών γλυκόζης (μεγαλύτερων των ενεργειακών αναγκών) σε υγιείς συνεπάγεται τη μετατροπή της περίσσειας της γλυκόζης σε γλυκογόνο και λίπος. Ο μεταβολισμός των υδατανθράκων σε λίπος συνοδεύεται από RQ ≈ 8,0, με συνέπεια την αύξημένη απελευθέρωση CO<sub>2</sub>. Οι υποθρεμένοι ασθενείς φαίνεται ότι έχουν ανάλογη απάντηση, παρουσιάζοντας ελάχιστη αύξηση της κατανάλωσης O<sub>2</sub> (VO<sub>2</sub>) και των Ενεργειακών Δαπανών Ηρεμίας (REE), προφανώς λόγω του ενεργειακού κόστους της λιπογένεσης, και σημαντική αύξηση της παραγωγής CO<sub>2</sub> (VCO<sub>2</sub>) με μη

πρωτεϊνικό  $RQ > 1$ . Αντίθετα, οι υπερμεταβολικοί ασθενείς παρουσιάζουν αύξηση της έκκρισης νορεπινεφρίνης, των REE και της οξειδώσης του λίπους<sup>20</sup>, με αποτέλεσμα την υψηλή αύξηση σχηματισμού  $CO_2$  και κατανάλωσης  $O_2$ , ενώ το ολικό και το μη πρωτεϊνικό  $RQ$  παραμένει μικρότερο της μονάδας. Η αυξημένη κατανάλωση  $O_2$  φαίνεται ότι οφείλεται στην αυξημένη απελευθέρωση νορεπινεφρίνης. Ο Elwyn παρατήρησε γραμμική συσχέτιση του ρυθμού έγχυσης της δεξτρόζης και της έκκρισης νορεπινεφρίνης στα ούρα.<sup>21</sup> Επειδή οι κατεχολαμίνες ίσως επηρεάζουν μέσω ανεξαρτήτων μηχανισμών το μεταβολικό ρυθμό<sup>22,23</sup>, η υψηλή κατανάλωση  $O_2$  μερικών ερμηνεύεται από την αυξημένη δραστηριότητα του συμπαθητικού νευρικού συστήματος. Η παράταση της υπερκαταβολικής φάσης συνεπάγεται την προοδευτική αδυναμία χρησιμοποίησης της γλυκόζης ως ενεργειακού υποστρώματος, λόγω ανάπτυξης αντίστασης στη δράση της ινσουλίνης και της μείωσης της μεταβολικής δραστηριότητας της πυροσταφυλικής δεϋδρογενάσης, με αποτέλεσμα την αδυναμία περαιτέρω οξειδώσης του πυροσταφυλικού και την αύξηση του ρυθμού λιπογένεσης.<sup>24</sup> Επίσης εκδηλώνεται προϊούσα αδυναμία χρησιμοποίησης του λίπους στις οξειδωτικές διεργασίες, λόγω της συνοδού ανεπάρκειας της καρνιτίνης που αναπτύσσεται<sup>25</sup> και της αναστολής της δράσης της λιποπρωτεΐνικής λιπάσης<sup>26</sup>, με αποτέλεσμα την προοδευτική αύξηση του  $RQ$ .

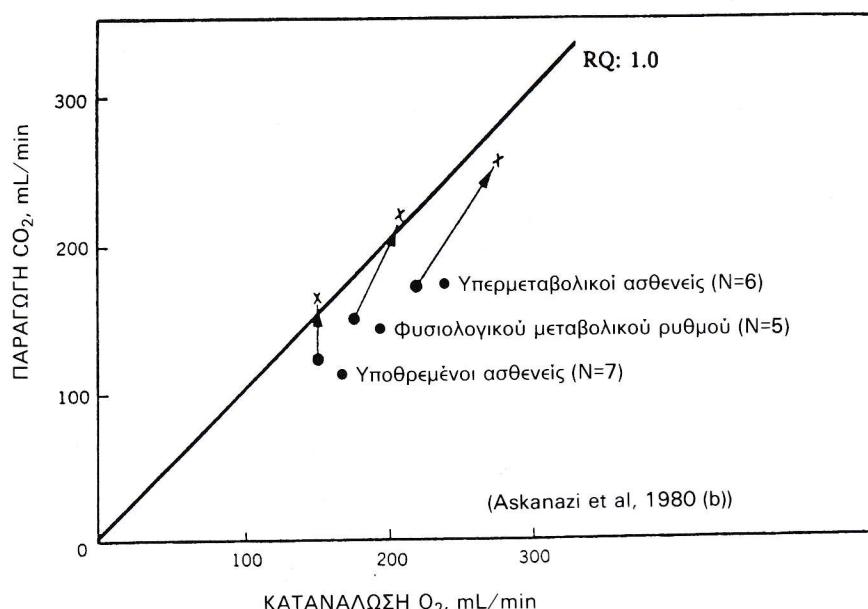
Ο Askanazi υποστήριξε ότι η χορήγηση υψηλών ποσοτήτων γλυκόζης σε υποθρεμένους ασθενείς προ-

κάλεσε ελάχιστη αύξηση του  $VO_2$ , αύξηση κατά 23% του  $VCO_2$  και κατά 32% του κατά λεπτό αερισμού ( $V_E$ ). Οι αντίστοιχες αυξήσεις στην ομάδα των ασθενών με βαρύ τραύμα ή σήψη ήταν 30%, 57% και 71%, ενώ στους σχεδόν φυσιολογικού μεταβολικού μοντέλου ασθενείς με ελαφρύ ή μέσου βαθμού τραυματικές βλάβες (REE = ± 15% φυσιολογικών) ήταν 21%, 53% και 121% αντίστοιχα.<sup>27</sup> Κατά συνέπεια, το υψηλό φορτίο υδατανθράκων προκάλεσε αύξηση της παραγωγής  $CO_2$  και στις τρεις ομάδες των ασθενών, ενώ αύξηση του ρυθμού κατανάλωσης  $O_2$  παρατηρήθηκε κυρίως στους υπερκαταβολικούς ασθενείς (Σχήμα 1).

Σημειώνεται, ότι το μέγεθος αύξησης της παραγωγής  $CO_2$ , ώστε να επηρεασθεί ο κατά λεπτό αερισμός ( $V_E$ ), εξαρτάται από την αναλογία του νεκρού χώρου ( $V_D$ ) προς τον αναπνεόμενο όγκο αέρα ( $V_T$ ) ( $V_D/V_T$ ) και την αναπνευστική ικανότητα του οργανισμού να διατηρήσει την ομοιοστασία του  $CO_2$ . Οι ασθενείς με υψηλή αναλογία  $V_D/V_T$  χρειάζονται μετακίνηση μεγαλύτερου όγκου αέρα για την εκπνοή του πλεονάζοντος  $CO_2$ .<sup>18</sup> Η μειωμένη ευαισθησία στο  $CO_2$ <sup>28</sup> ή η επιβαρυμένη πνευμονική λειτουργία εγκυμονούν υψηλό κίνδυνο κατακράτησης  $CO_2$ .

## 1.2. ΒΑΣΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΤΗΣ ΤΕΧΝΗΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Παρότι στη διεθνή βιβλιογραφία δεν αναφέρονται σημαντικές προοπτικές μελέτες των ευεργετικών αποτελεσμάτων της θρεπτικής υποστήριξης στη μείωση



Σχήμα 1: Ανταλλαγή αερίων πριν (.) και κατά τη διάρκεια (X) της Ολικής Παρεντερικής Διατροφής.

των ποσοστών νοσηρότητας και θνησιμότητας ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, υποστηρίζεται ότι η άμεση έναρξη Τεχνητής Διατροφής σε βαριά πάσχοντες ασθενείς είναι απόλυτα σκόπιμη, τουλάχιστον στα πλαίσια της βελτίωσης του αζωτικού ισοζυγίου, του μεγέθους της καθαρής σωματικής μάζας (LBM) και της άμυνας του οργανισμού<sup>30</sup>.

O Garibaldi ανέφερε την ανάπτυξη πνευμονίας στο 44% μίας ομάδας χειρουργικών ασθενών με συγκεντρώσεις αβλουμίνης στον ορό μικρότερες από 3,0 gm/dl κατά την άμεση προεγχειρητική φάση και στο 16% των ασθενών με τιμές μεγαλύτερες από 4,0 gm/dl.<sup>31</sup> Επίσης, η άθροιση βακτηριδίων στα τραχειακά κύτταρα ασθενών με τραχειοστομία φαίνεται ότι συσχετίζεται τόσο με το θρεπτικό ισοζύγιο όσο και με το μικροβιακό αποκισμό του ανώτερου αναπνευστικού.<sup>32</sup>

Άλλες ερευνητικές ομάδες υποστηρίζουν τη βελτίωση της ισχύος των αναπνευστικών μυών, μετά την ανάκτηση των θρεπτικών ελλειμμάτων. O Kelly ανέφερε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ( $r = 0,44$ ,  $p < 0,01$ ) των μεταβολών της σωματικής κυτταρικής μάζας (BCM) και της μέγιστης αρνητικής εισπνευστικής πίεσης, σε μία ομάδα χειρουργικών ασθενών μετά τη χορήγηση TPN. Σε 8 ασθενείς η BCM μειώθηκε στη διάρκεια της θρεπτικής υποστήριξης και ταυτόχρονα παρατηρήθηκε αντίστοιχη έκπτωση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών.<sup>12</sup> Η χορήγηση σε υποθρεμένους ασθενείς με πνευμονικό εμφύσημα δίαιτας θερμιδικής αξίας υψηλότερης των ενεργειακών δαπανών ηρεμίας είχε ως αποτέλεσμα τη βελτίωση των ανθρωπομετρικών παραμέτρων και τη σημαντική αύξηση της ισχύος των αναπνευστικών μυών.<sup>33</sup> Επίσης, οι Larcia και Greenbaum ανέφεραν τη δυνατότητα απογαλακτισμού από τον αναπνευστήρα ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, όταν αυξήθηκαν οι συγκεντρώσεις της αλβουμίνης στον ορό, μετά από κατάλληλη θρεπτική υποστήριξη.<sup>15</sup>

Κατά συνέπεια, η άμεση έναρξη θρεπτικής υποστήριξης αποσκοπεί στην αύξηση της καθαρής σωματικής μάζας και επομένως της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, τη βελτίωση της ανοσοβιολογικής λειτουργίας και την πρόληψη εκδήλωσης αναπνευστικών λοιμώξεων ή στη διατήρηση τουλάχιστον του υπάρχοντος θρεπτικού ισοζυγίου.

Επειδή η παρατεταμένη πρόσληψη πλεονάζοντος ποσού υδατανθράκων σε σχέση με τον υπάρχοντα μεταβολικό ρυθμό έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη υπερκαπνίας και την αύξηση του  $V_E$  με σκοπό τη διατήρηση σταθερών αρτηριακών τιμών  $PCO_2$  και  $pH$ , με τελική συνέπεια τον πρώτο αναπνευστικό κάματο, χωρίς ταυτόχρονα να συμβάλλει στην μεγαλύτερη κατακράτηση αζώτου και την περαιτέρω αύξηση της LBM,<sup>34</sup> συνιστάται η εξασφάλιση του 60-70% των μη

πρωτεινικών θερμίδων από λίπος. Όμως επιβάλλεται η συστηματική παρακολούθηση των τιμών των αερίων του αίματος, ώστε να διασφαλίζεται ο ικανοποιητικός κορεσμός σε  $O_2$ .

Οπως προκύπτει από διάφορες μελέτες, η ταχεία έγχυση διαλυμάτων μακράς αλύσσου τριγυκεριδίων (LCT) προκαλεί πρόσκαιρη αλλά σημαντικού βαθμού μείωση του κορεσμού σε  $O_2$  του αρτηριακού αίματος, τόσο σε υγιείς εθελοντές<sup>35,36</sup>, όσο και σε ασθενείς<sup>37,38</sup>. Η διαταραχή αυτή φαίνεται ότι σχετίζεται με τη μείωση της πνευμονικής διαχυτικής χωρητικότητας για το μονοξείδιο του άνθρακα ( $\cong 15\%$ ) (επανέρχεται στα φυσιολογικά όρια 45 min μετά τη διακοπή της έγχυσης)<sup>35</sup>. Τα λιπίδια ίσως δημιουργούν κάποιο φραγμό στη διάχυση του οξυγόνου στο πνευμονικό παρέγχυμα<sup>39</sup>. Επίσης έχει αναφερθεί εναπόθεση σφαιροειδών λίπους στα κυψελιδικά μακροφάγα και τα πνευμονικά τριχοειδή σε δύο νήπια, κατά την ενδοφλέβια έγχυση λίπους<sup>40</sup>. Η καθίζηση των προϊόντων λίπους ίσως είναι αποτέλεσμα του σχηματισμού προϊόντων οξείδωσης των πολυακορέστων λιπαρών οξέων, τα οποία στη συνέχεια σχηματίζουν συμπλέγματα λιποπρωτεΐνων που προσλαμβάνονται από τα μακροφάγα<sup>41</sup>. Σημειώνεται, ότι τα LCT διαλύματα περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις λινολεϊκού οξέος, το οποίο αποτελεί πρόδρομο μόριο του αραχιδονικού. Προσφάτως, οι Lindh και Rössner ανέφεραν αυξημένη κατακράτηση LCT στο πνευμονικό παρέγχυμα βαρέως πασχόντων ασθενών, μετά την ενδοφλέβια έγχυση διαλυμάτων λίπους, αλλά όχι σε υγιείς εθελοντές<sup>42</sup>.

Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική επιδείνωση της αρτηριακής οξυγόνωσης κατά τη βραδεία έγχυση διαλυμάτων LCT σε νεογόνα<sup>43,44</sup>, σε ασθενείς με πολλαπλά τραύματα<sup>45</sup>, σε εγκαυματίες ασθενείς<sup>46</sup>, σε βαριά πάσχοντες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια<sup>45</sup>. Κατά συνέπεια, η παρουσία αναπνευστικής ανεπάρκειας προληπτικά ίσως συνηγορεί υπέρ της χορήγησης του λίπους εντός 12-24 ωρών, ενώ στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια επιβάλλεται η στενή παρακολούθηση των αερίων του αίματος<sup>38,48</sup>. Στους ασθενείς με άλλες συνοδές παθήσεις εκτός της αναπνευστικής δυσλειτουργίας (καρδιακή, νεφρική, ηπατική, παγκρεατική ανεπάρκεια κ.λ.π.) απαιτούνται κατάλληλες τροποποιήσεις της σύστασης και του ρυθμού χορήγησης των θρεπτικών διαλυμάτων, ώστε να αποφευχθεί η εκδήλωση επιπλοκών (πνευμονικό οίδημα, υπεραζωθαιμία, υπερφωσφαταιμία κ.λ.π.).

Η τεχνητή θρεπτική υποστήριξη μέσω της εντερικής οδού αποτελεί τη μέθοδο εκλογής, εφόσον διατηρείται σε ικανοποιητικό βαθμό η ανατομική και λειτουργική ακεραιότητα του πεπτικού σωλήνα, γιατί είναι ασφαλέστερη (λιγότερες συνοδές μεταβολικές και σηπτικές επιπλοκές), φθηνότερη, εξίσου αποτελεσματική με την παρεντερική σίτιση ως προς το βαθμό και το ρυθμό

βελτίωσης του αζωτικού ισοζυγίου και της ανοσοβιολογικής λειτουργίας<sup>49</sup>, έχει λιγότερες νοσηλευτικές φροντίδες, ενώ γίνεται ιδιαίτερα καλά ανεκτή από τους ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια<sup>5</sup>.

Επίσης, η κυκλική σίτιση (νυκτερινή σίτιση) 10 ασθενών με κυστική ίνωση, ηλικίας 17-24 ετών, και με μέτρια (2 ασθενείς) ή βαριά (8 ασθενείς) χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (COPD), προσφέροντας 1000 Kcal/M<sup>2</sup> και χρησιμοποιώντας τρία διαφορετικής σύνθεσης εμπορικά σκευάσματα (χαμηλής, μέτριας και υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες) δεν προκάλεσε σημαντική αύξηση της κατακράτησης CO<sub>2</sub> ή διαταραχές του κορεσμού του O<sub>2</sub>, παρά την αύξηση του VCO<sub>2</sub>, του VO<sub>2</sub>, του κατά λεπτό αερισμού (V<sub>E</sub>) και των BEE. Συγκεκριμένα, ενώ οι μεταβολικές δαπάνες υγίων ενηλίκων αυξάνονται μόνο κατά 10%, ακόμη και όταν ο ρυθμός χορήγησης των εντερικών διαλυμάτων είναι σχεδόν τριπλάσιος των BEE<sup>50</sup>, στην παραπάνω μελέτη, η εξασφάλιση ρυθμού θερμιδικής προσφοράς τριπλάσιου των BEE είχε ως αποτέλεσμα την αύξηση κατά 25-30% των μεταβολικών δαπανών κατά τη διάρκεια της νυκτερινής σίτισης, σε σύγκριση με τις BEE, κατά 21-27% του VO<sub>2</sub> (δε διέφερε σημαντικά στις τρεις διαιτες), κατά 29-53% του VCO<sub>2</sub> και κατά 25-41% του V<sub>E</sub> (ανάλογα με την περιεκτικότητα των διαλυμάτων σε υδατάνθρακες). Γενικά, οι διαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος και χαμηλής σε υδατάνθρακες προκάλεσαν τη μικρότερη αύξηση του VCO<sub>2</sub> και του V<sub>E</sub>. Επομένως, οι ασθενείς με κυστική ίνωση και κλινικά σταθερή, μέτρια ή βαριά COPD είναι σε θέση να αυξήσουν σε ικανοποιητικό βαθμό τον κατά λεπτό αερισμό, στη διάρκεια του νυκτερινού ύπνου, ακόμη και κατά τη χορήγηση εντερικών διαιτών υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, ώστε να εμποδίσουν την επιδείνωση της υποξίας ή του βαθμού κατακράτησης CO<sub>2</sub>.<sup>51</sup>

Ιδιαίτερη μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται κατά την τεχνητή γαστρική σίτιση διασωληνωμένων ασθενών της ΜΕΘ, επειδή λόγω της οριζόντιας κατάκλισης και της καταστολής του αντανακλαστικού του βηχός είναι συχνή η γαστροϊσοφαγική παλινδρόμηση και η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου.<sup>52</sup> Κατά συνέπεια, τα ενδοτραχειακά cuffs φαίνεται ότι δεν αποτελούν αποτελεσματικό φραγμό στη εισρόφηση του περιεχομένου του στόματος ή του στομάχου. Ο Pingleton πρόσφατα ανέφερε ότι ο στόμαχος ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε εντερική διατροφή ή αντιόξηνη αγωγή αποτέλεσε την πηγή αποικισμού της τραχείας σε 5 από 18 ασθενείς με μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Οι συγγραφείς υπέθεσαν, ότι η προοδευτική αύξηση του γαστρικού pH, λόγω της δράσης των αντιόξινων ή της παρουσίας των εντερικών διαλυμάτων, ίσως επέτρεψε την ανάπτυξη μικροβιακών πληθυσμών στη φυσιολογικά άσηπτη αυτή περιοχή<sup>53</sup>. Ο αποικι-

σμός της τραχείας, κυρίως από gram (—) οργανισμούς, σε συνδυασμό με την έκπτωση της ανοσοβιολογικής λειτουργίας, λόγω της υποκείμενης υποθρεψίας, συνεπάγεται τη συχνή εκδήλωση αναπνευστικών λοιμώξεων<sup>54,55</sup>.

Επομένως, κατά τη διάρκεια της γαστρικής σίτισης συνιστάται η ανύψωση της κεφαλής της κλίνης (30°) και ο συχνός έλεγχος, κάθε 2-4 ώρες, του όγκου του γαστρικού υπολείμματος. Εφόσον το γαστρικό υπόλειμμα υπερβαίνει τα 100 ml ή είναι μεγαλύτερο του χορηγούμενου όγκου υγρών στο παραπάνω διάστημα επιβάλλεται η προσωρινή διακοπή της έγχυσης. Η δωδεκαδακτυλική σίτιση περιορίζει τον κίνδυνο εισροφήσεων, όχι όμως του αποικισμού του ανώτερου αναπνευστικού, όταν υπάρχει ταυτόχρονη χορήγηση αντιόξινων και/ή H<sub>2</sub> αναστολέων<sup>56</sup>.

Συμπερασματικά, η μείωση της σωματικής κυτταρικής μάζας συνοδεύεται από ατροφία και έκπτωση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, ενώ η διόρθωση των θρεπτικών ελλειμμάτων έχει ως αποτέλεσμα τη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η επιτυχής όμως θρεπτική υποστήριξη είναι αδύνατη σε ορισμένες περιπτώσεις βαριά πασχόντων ασθενών. Σύμφωνα με την προσωπική μας εμπειρία, από μία σειρά 120 διαδοχικών ασθενών της ΜΕΘ με συνοδό οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, το 73,3% των ασθενών μέτριου ή μεγάλου βαθμού υποθρεψίας κατά την εισαγωγή τους, βελτίωσε το θρεπτικό ισοζύγιο ενώ το 26,6% παρουσίασε στασιμότητα ή επιδείνωση, παρά την εντατική τεχνητή θρεπτική υποστήριξη. Επίσης, το 12,2% των ασθενών καλής θρέψης κατά την εισαγωγή ανέπτυξη ποικίλου βαθμού υποθρεψία<sup>5</sup>. Στους υπερκαταβολικούς ασθενείς με σημαντικά επηρεασμένη την αναπνευστική λειτουργία συνιστάται η περιορισμένη χορήγηση υδατανθράκων (30-40% των μη πρωτεΐνικών βαθμίδων), για την αποφυγή ανάπτυξης υπερκαπνίας και υψηλής κατανάλωσης O<sub>2</sub>. Οι υψηλές συγκεντρώσεις CO<sub>2</sub> είναι δυνατό να προκαλέσουν αναπνευστική δυσχέρεια, ενώ η αυξημένη κατανάλωση O<sub>2</sub> αιμοδυναμικές διαταραχές.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meguid M.M., Campos A.C. and Hammond W.G.: Nutritional support in surgical practice: Part II. Am J Surgery 1990; 159:427-443.
2. Wilson D.O., Donahoe M., Rogers R.M. and Pennock B.E.: Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. J Parent Enter Nutr 1990; Vol 14, No 1:7-11.
3. Driver A.G., McAlevy M.T., Smith J.L.: Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmo-

- nary disease and acute respiratory failure. *Chest* 1982; 568-71.
4. Pingleton S.K., Eulberg M.: Nutritional analysis of acute respiratory failure patients (abstr). *Chest* 1983; 84(A):343.
  5. Βελδέκης Δ., Γεωργιάννος Σ.Ν., Γρηγοράκος Λ. και συν.: Θρεπτική υποστήριξη σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, Πάτρα, Πρακτικά 1987: 189-193.
  6. Driver A.G., LeBrun M.: Iatrogenic malnutrition in patients receiving ventilatory support. *JAMA* 1980; 244:2195-6.
  7. Harmon G.S., Pingleton S.K., Hanson F.N., Schloerb P.K., Kerby G.R.: Computer assisted nutritional therapy (CANT) in the intensive care unit (abstr). *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:A152.
  8. Weissman C., Kemper M., Elwyn D., Askanazi J., Hyman A.I., Kinney J.M.: The energy expenditure of the mechanically ventilated critically ill patient. *Chest* 1986; 89:254-9.
  9. Roulet M., Detsky A.S., Marliss E.B. et al: A controlled trial of the effect of parenteral nutritional support on patients with respiratory failure and sepsis. *Clin Nutr* 1983; 2:97-105.
  10. Harmon G.S., Pingleton S.K.: Energy (calorie) requirements in mechanically ventilated COPD patients (abstr). *Am Rev Respir Dis* 1986; 131:A203.
  11. Arora N.S., Rochester D.F.: Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in undernourished patients. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:5-8.
  12. Kelly S.M., Rosa A., Field S. et al: Inspiratory muscle strength and body composition in patients receiving total parenteral nutrition therapy. *Am Rev Respir Dis* 1984; 130:33-37.
  13. Anzueto A., Tobin M.J., Moore G. et al: Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragmatic function: A preliminary study of a baboon model. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:A201.
  14. Bassili H.R., Deital M.: Effect of nutritional support on weaning patients off mechanical ventilators. *JPEN* 1981; 5:161-163.
  15. Larca L., Greenbaum D.M.: Effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who fail to wean from mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1982; 10:297-300.
  16. Askanazi J., Elwyn D.H., Silverberg P.A., Rosenbaum S.H., Kinney J.M.: Respiratory distress secondary to a high carbohydrate load: a case report. *Surgery* 1980 (a); 87:596-598.
  17. Covelli H.D., Balck J.W., Olasen M.W., Beekman J.F.: Respiratory failure precipitated by high carbohydrate loads. *Ann Intern Med* 1981; 95:579-87.
  18. Salzman M.A., Salzano J.V.: Effect of carbohydrate metabolism upon respiratory gas exchange in normal man. *J Appl Physiol* 1971; 30:228-231.
  19. Schlichtig R. and Ayres S.M.: Fuel and oxygen metabolism during health and critical illness, in Schlichtig R and Ayres SM (eds): *Nutritional Support of the Critically Ill*. Year Book Medical Publishers, INC, USA, 1988 (a): pp 49-74.
  20. Shaw J.H.G. and Wolfe R.R.: Free fatty acid and glycerol Kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer: The response to glucose infusion and parenteral feeding. *Ann surg* 1987; 205:368-376.
  21. Elwyn D.H., Kinney J.M., Malayappa J. et al: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose Kinetics in injured patients. *Ann Surg* 1979 (a); 190:117-127.
  22. Wilmore D.W., Long J.M., Mason A.D. et al: Catecholamines: Mediators of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg* 1974; 180:653-668.
  23. Bessey P.Q., Watters J.M., Aoki T.T. et al: Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. *Ann surg* 1984; 200:264-281.
  24. Vary T.C., Siegal J.H., Wakatani T. et al: Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. *Am J Physiol* 1986; 13:634-640.
  25. Tao R.C. and Yoshimura N.N.: Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. *J Parent Enter Nutr* 1980; 4:469-485.
  26. Robin A.P., Askanazi J., Greenwood M.R.C., et al: Lipoprotein lipase activity in surgical patients: influence of trauma and infection. *Surgery* 1981; 90:401-408.
  27. Askanazi J., Rosenbaum S.H., Hyman A.I., Silverberg P.A., Milic-Emili J., Kinney J.M.: Respiratory chance induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. *JAMA* 1980(b); 242:1444-1447.
  28. Rhoads G.C., Brody J.S.: Idiopathic alveolar hypoventilation: Clinical spectrum. *Ann Intern Med* 1969; 71:271-278.
  29. Campbell E.J.M.: The Amerson Lecture: The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1968; 96:626-639.
  30. Βελδέκης Δ., Γεωργιάννος Σ.Ν., Γρηγοράκος Λ. και συν.: Προβλήματα θρέψης και σύγχρονη θρεπτική υποστήριξη ασθενών σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (εμπειρία τριών ετών) 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 1990.
  31. Garibaldi R.A., Britt M.R., Coleman M.L., et al: Risk factors for postoperative pneumonia. *Am J Med* 1981; 70:677-680.
  32. Niederman M.S., Merrill W.W., Ferranti R.D. et al: Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. *Ann Intern Med* 1984; 100:795-800.
  33. Wilson D.D., Rogers R.M., Sanders M.H. et al: Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134:672-677.
  34. Elwyn D.H., Gump F.E., Munro H.N. et al: Changes in nitrogen balance of depleted patients with increasing infusions of glucose. *Am J Clin Nutr* 1979(b);

- 32:1597-1611.
35. Sundström G., Zauner C.W., Mans A.: Decrease in pulmonary diffusion capacity during lipid infusion in healthy men. *J Appl Physiol* 1973; 34:816-320.
  36. Greene H.L., Hazlett D., Demaree R.: Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. *Am J Clin Nutr* 1976; 29:127-135.
  37. Kuo T.P., Wherat A.F.: Lipemia as a cause of arterial oxygen unsaturation, and the effect of its control in patients with atherosclerosis. *Circulation* 1957; 16:493.
  38. Patel C.B., Mathru M., Sandoval E.D.: Pulmonary effects of lipid infusion in patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 1984; 12:293.
  39. Talbott G.D. and Frayser R.: Hyperlipidaemia: a cause of decreased oxygen saturation. *Nature* 1963; 200:684.
  40. Friedman Z., Marks K.H., Maisels J.M., et al: Effect of parenteral fat emulsion on the pulmonary and reticuloendothelial systems in the newborn infant. *Pediatrics* 1978; 61:694.
  42. Lindh A., Rössner S: Immediate Intralipid clearance from plasma in critically ill patients after a single-dose injection. *Crit Care Med* 1987; 15:826-831.
  43. Schreiner R.L., Glick M.R., Nordschow C.D., et al: An evaluation of methods to monitor infants receiving intravenous lipids. *J Pediatr* 1979; 94:197-200.
  44. Adamkin D.H., Gelke K.N., Wilkerson S.A.: Influence of intravenous fat therapy on tracheal effluent phospholipids and oxygenation in severe respiratory distress syndrome. *J Pediatr* 1985; 106:122-124.
  45. Van Deyk K., Hempel V., Munch F.: Influence of parenteral fat administration on the pulmonary vascular system in man. *Intensive Care Med* 1983; 9:73-77.
  46. Wilmore D.W., Moylan J.A., Heimkamp G.M. et al: Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in thermally injured patients. *Ann Surg* 1973; 178:503-513.
  47. Jarnberg P.O., Lindholm M., Eklund J.: Lipid infusion in critically ill patients: Acute effects on hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Crit Care Med* 1981; 9:27-31.
  48. Hageman J.R., Hunt C.E.: Fat emulsions and lung function. *Clin Chest Med* 1986; 7:69-77.
  49. Γεωργιάννος Σ.Ν.: Εντερική ή Παρεντερική Διατροφή: Απόπειρα συγκριτικής αξιολόγησης των δύο μεθόδων τεχνητής θρεπτικής υποστήριξης βαρέως πασχόντων ασθενών. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1990.
  50. Heymsfield S.B., Hill J.O., Evert M. et al: Energy expenditure during continuous intragastric infusion of fuel. *Am J Clin Nutr* 1987; 45:526-533.
  51. Kane R.E., Hobbs P.J. and Black P.G.: Comparison of low, medium, and high carbohydrate formulas for nighttime enteral feedings in cystic fibrosis patients. *J Parent Enter Nutr* 1990; Vol 14, No 1: 47-52.
  52. Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. et al: Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981; 95:67-68.
  53. Pingleton S.K., Hinthon D.R. Chien L.: Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80:827-832.
  54. Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V. et al: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792-796.
  55. Van Uffelen R., Rommes J.H., Saene H.K.E.: Preventing lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1987; 15:99-102.
  56. Schlichtig R. and Ayres S.M.: Nutritional considerations for specific disease states, in Schlichtig R. and Ayres SM (eds): *Nutritional Support of the Critically Ill*. Year Book Medical shers, INC, USA 1988(b); 199-201.

# ***Nutritional intervention in malnourished patients with severe respiratory failure: effectiveness of nutritional support***

S.N. GEORGIANNOS, A.W. GOODE\*

## **SUMMARY**

Malnutrition is a common problem in patients with chronic obstructive pulmonary disease and is associated with a poor prognosis. Weight loss has been shown to be present in 40% to 50% of patients with advanced disease. The etiology of weight loss is unknown. However, it has been proposed that weight loss represents an adaptive mechanism to decrease O<sub>2</sub> consumption and lessen metabolic demands and ventilation. An alternative hypothesis is that the malnutrition results from a hypermetabolic state, due in part to the increased work of breathing.

No prospective randomized controlled trials exist that demonstrate an effect of nutritional support in reducing morbidity and mortality in patients with respiratory failure. Despite this, nutritional support is frequently given in such patients when critically ill to maintain or improve nitrogen balance and lean body mass. Several groups of investigators have demonstrated improved respiratory muscle strength following nutritional repletion. Respiratory muscle fatigue is important in the pathogenesis of respiratory failure and ventilator dependence.

Due to a high carbohydrate intake O<sub>2</sub> consumption and CO<sub>2</sub> production may increase which results in a greater alveolar ventilation (increased respiratory muscle effort) in order to maintain arterial Pco<sub>2</sub> and pH constant, and since carbohydrate administered in excess of the patient's metabolic rate usually improves protein retention only slightly, it may be wise to substitute lipid for 60% to 70% of the total nonprotein calories. While the CO<sub>2</sub> load could precipitate respiratory distress, the increase in O<sub>2</sub> consumption could prove to be a circulatory stress.

PNEUMON (1992)115-121

## **Introduction**

40-50% of patients with severe respiratory failure have disturbances of nutritional balance. Various investigators support that loss of body mass is an adaptive mechanism which aims at reduction of metabolic rate and oxygen consumption and therefore

the lessening of the need for mechanical ventilation. Another proposed explanation is that this reduction is due to high metabolic requirements because of difficulty in breathing and therefore increased mechanical effort.

Despite the fact that in the international literature no prospective randomised control trial exists to demonstrate the effect of nutritional support on reducing morbidity and mortality in patients with res-

Key Words:

Nutritional support, Malnourished patients, Severe respiratory failure

\* The Royal London Hospital Medical College, University of London, surgical unit., London E1 1B, U.K.

piratory failure, it seems that immeidated nutritional support is absolutely necessary in critically ill patients to maintain or improve nitrogen balance and lean body mass. Several groups of investigators have demonstrated improved respiratory muscle strength following nutritional repletion. Respiratory muscle fatigue is important in the pathogenesis of respiratory failure and ventilator dependence.

#### 1.1. ENERGY REQUIREMENTS - METABOLIC DISTURBANCES

Patients with severe respiratory failure, usually develop nutritional disturbances. Body weight reduction is either due to reduced food intake (anorexia, intubated patients etc.), or is part of an adaptive mechanism which aims at reducing O<sub>2</sub> consumption, metabolic needs and ventilation. In addition, nutritional balance disturbances are a consequence of hypermetabolic conditions due to increased respiratory effort<sup>1,2</sup>. Driver mentions that body weight values, anthropometric parameters and splachnic proteins in patients with chronic pulmonary obstructive disease and respiratory failure were lower than those in 18 controls without respiratory failure<sup>3</sup>. Pingleton and Eulberg evaluated nutritional balance in 80 successive Intensive Care Unit (ICU) patients and found that values of triceps skin fold thickness and arm muscle circumfrence were pathological in almost 50% of all patients. Undernourished patients who needed mechanical ventilation presented significantly higher mortality percentages than normally nourished patients who also underwent mechanical ventilation. On the other hand Greek studies showed that approximately 25% of respiratory ICU patients has nutritional balance disturbances at admission<sup>5</sup>. Driver and LeBrun reported malnutrition in 23 out of 26 patients receiving ventilation support for more than one week<sup>6</sup>. In addition Harmon showed in patients with respiratory diseases who were treated in ICUs that energy requirements in proteins, carbohydrates and lipids were satisfied by only 70, 26, and 51% respectively<sup>7</sup>. Rest energy expenditure (REE) of clinically stable undernourished patients with COPD measured by indirect thermometry, was statistically higher than the expected basic metabolic rhythm (BMR). As calculated by the Harris-Benedict equation (REE/MBR = 1.15 0.02). Conversely, there were no differences in COPD patients with normal nutrition ( $0.99 \pm 0.03$ ) and in controls ( $0.93 \pm 0.02$ ). The REE/BMR ratio in the first group was statistically higher than in the other groups ( $p < 0.001$ ). Therefore, as in daily practice the REE calculation is made by using Harris-Ben-

nedict nomograms, for successful nutritional support of undernourished COPD patients, a percentage of increased energy cost must be added (usually 15% higher than MBR)<sup>2</sup>. In 19 operated patients, who underwent mechanical ventilation support, energy requirements were higher by 17% than BEE due to respiratory failure. Roulet showed an increase in metabolic rhythm by 13%, whereas Harmon and Pingleton supported that in patients with COPD and mechanical ventilation, energy requirements are higher than BEE by 29-54%<sup>10</sup>. Therefore, as derived from the above studies, the daily calorie requirements in most patients with acute respiratory failure are less than 2,500 KCal and only in some special cases (trauma, sepsis) is the energy cost higher.

Respiratory muscle fatigue is an important causal factor of acute respiratory failure. Paradoxical diaphragm movement and acute respiratory acidosis herald the need for immediate muscle rest by using positive pressure mechanical ventilation support for 8-48 hours. This fatigue is usually due to difficult respiratory effort (bronchospasm, pulmonary - oedema etc.), tachypnea because of hypercapnia (administration of high quantities of carbohydrates etc.) or to respiratory muscle atrophy because of malnutrition. The evaluation of respiratory muscle function in undernourished patients with serum albumin levels of 3.1 0.5 g/dl and body weight less than the ideal by 29% who did not have respiratory or cardiovascular disease, showed maximal negative inhaling pressure  $35 \pm 14$  cm H<sub>2</sub>O, whereas the respective values in controls was  $95 \pm 31$  cm H<sub>2</sub>O. Similarly maximal ventilation was lower than normal by 50% and in the vital capacity by 40%. The correlation between body weight and the maximal inhaling pressure in all patients studied was high ( $r = 0.804$ )<sup>11</sup>. In addition Kelley studied inspiratory muscle strength and body composition in patients receiving total parenteral nutrition therapy and found statistically significant correlation between cell body mass and the maximal negative inhaling pressure in operated patients. This pressure in patients with normal cell mass was  $45.3 \pm 4.8$  cm H<sub>2</sub>O whereas in patients with reduced cell mass it was  $33.5 \pm 2.8$  cm H<sub>2</sub>O<sup>12</sup>.

The appearance of respiratory muscle fatigue is an absolute indication for mechanical ventilation whereas early weaning from the ventilator is equally important. Anzueto studied the effect of prolonged mechanical rest on diaphragmatic function in a baboon model and showed that mechanical rest for 11 days was accompanied by significant reduction of the diaphragmatic strength<sup>13</sup>. It seems that these results are more dramatic in patients with severe nutritional disturbances. Bassili and Deitel studied

the effect of nutritional support on women patients off mechanical ventilation for more than 3 days and showed that weaning was achieved in only 55% of patients with nutritional disorders in comparison to 93% of controls with suitable nutritional support<sup>14</sup>. Larca and Greenbaum studied the effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who failed to wean from mechanical ventilation and showed that weaning was possible when the serum albumin concentrations were increased after suitable nutritional support ( $P = 0.05$ )<sup>15</sup>. In conclusion the prevention of respiratory muscle fatigue is of great significance in patients with respiratory dysfunction. Therefore the clinical approach must aim at improving difficult breathing, giving bronchodilators when there is a bronchospasm, diuretics when there is congestive heart failure and oedema, reducing  $\text{CO}_2$  creation by restricting carbohydrate consumption and initiating mechanical ventilation in borderline conditions of acute respiratory failure. Thus, Askenazi et al reported a case of respiratory distress secondary to a high carbohydrate load, whereas Kovalli et al reported that respiratory failure was precipitated by high carbohydrate loads. Restricted exogenous glycose administration (300-400 Kcal/day) is accompanied by endogenous fat usage as primary energy source; oxydation of which creates an RQ of 0.7. Conversely, the administration of large doses of glycose (920 Kcal/day) in healthy subjects means its utilisation as the main energy source (RQ = 11). The result is the increase of  $\text{CO}_2$  production by 43%,  $\text{O}_2$  consumption by 13% and alveolar ventilation by 47% in order for  $\text{PCO}_2$  and pH to remain steady<sup>18</sup>. The raised  $\text{CO}_2$  production is due to high RQ of glycose utilisation, detachment of two of the six carbon atoms during the conversion of glycose to fat and to high  $\text{O}_2$  consumption for glycose metabolism. The increased  $\text{CO}_2$  production in septic patients or in patients with severe metabolic "stress" is achieved mainly through the last two mentioned mechanisms<sup>19</sup>. The administration of high quantities of glycose in healthy subjects results in conversion of spare glycose to glucagon and fat. The conversion of carbohydrates to fat is accompanied by RQ = 8 and results in raised liberation of  $\text{CO}_2$ . Undernourished patients seem to behave similarly showing slight increase of  $\text{VO}_2$  and RE and significant increase of  $\text{CO}_2$  with  $\text{RQ} < 1$ . Conversely hypermetabolic patients show an increase of norepinephrin secretion and also increased REE and fat oxydation<sup>20</sup> which results in a significant increase of  $\text{CO}_2$  production and  $\text{O}_2$  consumption, whereas both total and non-protein RQ remain less than 1. The increased  $\text{O}_2$  consumption is due to increased norepinephrin secretion. Thus, Elwyn et al studied the influence of

increasing carbohydrate intake of glycose kinetics in injured patients and showed a linear relationship between quantity of IV dextrose administration and norepinephrin secretion in urine<sup>21</sup>. Since catecholamines may influence metabolic rate through independent mechanisms<sup>22,23</sup>, the high  $\text{O}_2$  consumption is partially explained through increased activity of the sympathetic nervous system. The prolongation of the hypercatabolic nervous phase results in progressive inability to use glycose as an energy source because of metabolic activity of pyruvate dehydrogenase complex which in turn results in inability to further oxygenate pyruvate and in increased lypogenesis rate<sup>24</sup>. In addition a progressive inability to use fat in oxidative reactions appears because of the accompanying carnitine failure which develops<sup>25</sup> and the inhibition of lipoprotein lipase activity<sup>26</sup> resulting in progressive increase of RQ.

Askenazi et al supported that administration of large glycose loads resulted in minimal  $\text{VO}_2$ , increase of  $\text{VCO}_2$  by 23% and  $\text{V}_\text{E}$  by 32%. The respective increases in septic patients were 30%, 57% and 71% whereas in controls (REE = 15% of normals) were 21%, 53% and 121%<sup>27</sup>. Therefore the large glycose loads created an increase in  $\text{CO}_2$  production in all three groups of patients whereas increase in  $\text{O}_2$  consumption rate was observed mainly in hypercatabolic patients (Fig. 1). It must be noted that in order to influence  $\text{V}_\text{E}$ , the size of  $\text{CO}_2$  production increase depends on the ratio  $\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$ . Patients with high  $\text{V}_\text{D}/\text{V}_\text{T}$  ratio require the movement of larger volumes of air for the exhalation of excess  $\text{CO}_2$ <sup>28</sup> and defective pulmonary function constitute high risk situations for  $\text{CO}_2$  retention<sup>29</sup>.

## 1.2. PRINCIPLES OF NUTRITIONAL SUPPORT

Despite the fact that in the international literature there are no prospective studies on the effect of nutritional support on reducing morbidity and mortality of patients with respiratory failure, it seems that immediate initiation of nutritional support in severely ill patients is absolutely necessary to improve the protein balance, the LBM and the body defences<sup>30</sup>.

Garibaldi reported the development of pneumonia in 44% of operated patients with serum albumin of less than 3 g/dl during the immediate pre-operative period as opposed to 16% of patients with values greater than 4 g/dl<sup>31</sup>. On the other hand other researchers supported that bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy is related to nutritional balance<sup>32</sup>.

Researchers support an improvement of the

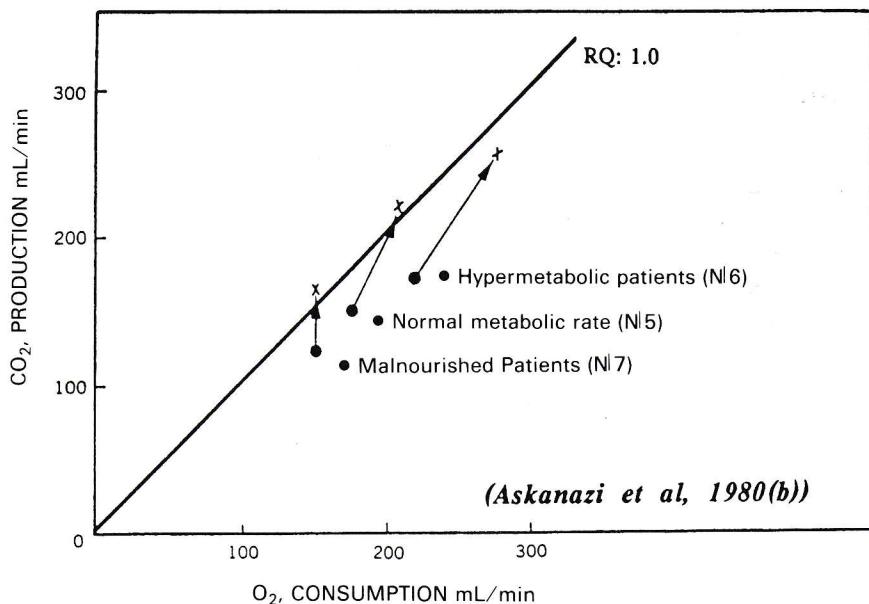


Fig. 1: Gas exchange before (.) and during (X) TPN.

strength of respiratory muscles after correcting nutritional defects. Kelly reported the statistically significant correlation ( $r = 0.44$ ,  $P < 0.01$ ) between changes of BCM and maximal negative inhaling pressure in a group of operated patients after receiving TPN<sup>12</sup>. Wilson et al<sup>33</sup> studied the effects of nutritional intervention in malnourished patients with emphysema and reported an improvement in all anthropometric parameters and a significant increase of respiratory muscle function.

Since the prolonged intake of excessive CO<sub>2</sub> in relation to the existing metabolic rate results in hypercapnia and greater V<sub>E</sub>, in order to maintain arterial PCO<sub>2</sub> and pH constant since carbohydrate administered in excess usually improves protein retention only slightly, it may be wise to substitute lipids for 60-70% of the total non-protein calories. As reported in various studies infusion of long chain triglycerides (LCT) results in transient but significant decrease in pulmonary diffusion capacity both in healthy subjects<sup>35,36</sup> and in patients<sup>37,38</sup>. This disturbance seems to be related to the decrease of pulmonary diffusion capacity for CO (= 15%) (return to normal 45 minutes after diffusion is stopped)<sup>35</sup>. Some researchers<sup>39</sup> support that hyperlipidaemia creates a barrier for O<sub>2</sub> diffusion in pulmonary parenchyma. On the other hand Friedmen et al<sup>40</sup> reported the effect of parenteral fat emulsion on the pulmonary and reticuloendothelial systems in the newborn infant in two new born infants. The precipitation of fat product is perhaps the result of crea-

tion of products from the oxydation of polyunsaturated fatty acids which in turn, with lipoproteins, create complexes which are digested by microphages<sup>41</sup>. Recently, Lindh and Rössner reported increased LCT retention in pulmonary parenchyma of severely ill patients, after intravenous lipid infusion in comparison to healthy controls<sup>42</sup>. On the contrary no significant deterioration of arterial oxygenation was observed during slow LCT infusion in infants<sup>43,44</sup>, in multiply injured patients<sup>45</sup>, in patients with burns<sup>46</sup> and in critically ill patients with COPD<sup>45</sup>. Therefore the presence of respiratory failure indicates the administration of fat within 12-24 hours, whereas in patients with acute respiratory failure the close monitoring of blood gases is mandatory<sup>38,48</sup>. In patients with other accompanying diseases, apart from respiratory malfunction (cardiac, renal, liver, pancreatic failure etc.) suitable modification of the composition and the infusion rate is necessary in order to avoid complications such as pulmonary oedema etc. Antral nutrition is the method of choice, provided that anatomy and function of the GI tract is satisfactory, because it is safer, cheaper and as equally effective as parenteral nutrition and in addition it is very well tolerated, especially in patients with severe respiratory failure<sup>5</sup>.

Cyclic enteral feeding (nocturnal feeding) in 10 patients with cystic fibrosis, (age range 17-24 yrs) with moderate (2 patients) or severe (8 patients) COPD offering 1,000 Kcal/m<sup>2</sup> and using three different composition preparations (low, medium and

high carbohydrate concentration) did not create a significant increase in  $\text{CO}_2$  retention and disturbances of  $\text{O}_2$  concentration despite the increase of  $\text{VCO}_2$ ,  $\text{VO}_2$ ,  $V_E$  and BEE. In detail, while the metabolic expenditure of healthy adults was increased by only 10%, even when the infusion rate was almost three times the BEE (50), the result was an increase in metabolic expenditure by 25-30% during nocturnal feeding in comparison to BEE, by 21-27% of  $\text{VO}_2$ , by 29-53% of  $\text{VOC}_2$  and by 27-41% of  $V_E$  (according to the solution concentration in carbohydrate). Generally, diets containing high concentrations of fat and low carbohydrate created smaller increases of  $\text{VCO}_2$  and  $V_E$ . Therefore, patients with cystic fibrosis and clinically stable, moderate and/or severe COPD are able to increase ventilation per minute to a satisfactory degree during nocturnal sleep and even during the administration of enteric diets containing high concentrations of carbohydrate in order to prevent the deterioration of hypoxaemia or the degree of  $\text{CO}_2$  retention<sup>51</sup>.

Special care must be taken during artificial gastric feeding of intubated ICU patients as reflex gastroesophageal reflux is very frequent because of supine position and suppression of coughing<sup>52</sup>. Therefore endotracheal cuffs do not seem to be a preventive barrier in aspirating the contents of the stomach or mouth. Pingleton recently reported that in patients who were receiving enteral feeding, antacid treatment was the main source of trachea colonisation by bacteria in 5/18 patients with mechanical respiratory support. In this study the authors hypothesised that the progressive increase of gastric pH, due to the presence of enteric solutions, may allow the development of bacterial colonies in this area<sup>53</sup>, which under normal conditions is aseptic. Tracheal colonisation, mainly by gram negative bacteria in conjunction with the reduction of immunological systems due to malnutrition, results in frequent manifestation of respiratory infections<sup>54,55</sup>. Therefore during gastric feeding the head of the bed must be raised (= 30) and monitoring of the volume of gastric secretion must be frequent (every 2-4 hours). When gastric secretion is more than 100 ml or < than the administered fluid volume during the time of monitoring, transient interruption of infusion is mandatory. Duodenal feeding reduces the possibility of aspiration, but not the colonisation of the upper respiratory airways, when the patient takes antacids and/or  $\text{H}_2$  receptor antagonists<sup>56</sup>. In conclusion the reduction of body cell mass is accompanied by atrophy and malfunction of respiratory muscles whereas nutritional support results in amelioration of respiratory function. Successful nutritional

support is impossible in certain cases or in critically ill patients. According to our personal experience in a series of 120 successive ICU patients accompanied by acute respiratory failure, 73.3% of patients with moderate to high malnutrition on admission to hospital saw improvement of their nutritional balance whereas the remaining 26.6% failed to improve despite intensive nutrition developed a varying degree of malnutrition<sup>5</sup>. In hypercatabolic patients carbohydrate administration is indicated (30-40% of non-protein Kcal) to avoid hypercapnia and high  $\text{O}_2$  consumption. High  $\text{CO}_2$  concentration may produce respiratory difficulty whereas increased  $\text{CO}_2$  consumption may produce haemodynamic disturbances.

## REFERENCE

- Meguid M.M., Campos A.C. and Hammond W.G.: Nutritional support in surgical practice: Part II. Am J Surgery 1990; 159:427-443.
- Wilson D.O., Donahoe M., Rogers R.M. and Pennock B.E.: Metabolic rate and weight loss in chronic obstructive lung disease. J Parent Enter Nutr 1990; Vol 14, No 1:7-11.
- Driver A.G., McAlevy M.T., Smith J.L.: Nutritional assessment of patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure. Chest 1982; 568-71.
- Pingleton S.K., Eulberg M.: Nutritional analysis of acute respiratory failure patients (abstr). Chest 1983; 84(A):343.
- Βελδέκης Δ., Γεωργιάννος Σ.Ν., Γρηγοράκος Λ. και συν.: Θρεπτική υποστήριξη σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια. 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντερικής και Παρεντερικής Διατροφής, Πάτρα, Πρακτικά 1987: 189-193.
- Driver A.G., LeBrun M.: Iatrogenic malnutrition in patients receiving ventilatory support. JAMA 1980; 244:2195-6.
- Harmon G.S., Pingleton S.K., Hanson F.N., Schloerb P.K., Kerby G.R.: Computer assisted nutritional therapy (CANT) in the intensive care unit (abstr). Am Rev Respir Dis 1985; 131:A152.
- Weissman C., Kemper M., Elwyn D., Askanazi J., Hyman A.I., Kinney J.M.: The energy expenditure of the mechanically ventilated critically ill patient. Chest 1986; 89:254-9.
- Roulet M., Detsky A.S., Marliss E.B. et al.: A controlled trial of the effect of parenteral nutritional support on patients with respiratory failure and sepsis. Clin Nutr 1983; 2:97-105.
- Harmon G.S., Pingleton S.K.: Energy (calorie) requirements in mechanically ventilated COPD patients (abstr). Am Rev Respir Dis 1986; 131:A203.
- Arora N.S., Rochester D.F.: Respiratory muscle strength and maximal voluntary ventilation in under-

- nourished patients. Am Rev Respir Dis 1982; 126:5-8.
12. Kelly S.M., Rosa A., Field S. et al: Inspiratory muscle strength and body composition in patients receiving total parenteral nutrition therapy. Am Rev Respir Dis 1984; 130:33-37.
  13. Anzueto A., Tobin M.J., Moore G. et al: Effect of prolonged mechanical ventilation on diaphragmatic function: A preliminary study of a baboon model. Am Rev Respir Dis 1987; 135:A201.
  14. Bassili H.R., Deital M.: Effect of nutritional support on weaning patients off mechanical ventilators. JPEN 1981; 5:161-163.
  15. Larca L., Greenbaum D.M.: Effectiveness of intensive nutritional regimes in patients who fail to wean from mechanical ventilation. Crit Care Med 1982; 10:297-300.
  16. Askanazi J., Elwyn D.H., Silverberg P.A., Rosenbaum S.H., Kinney J.M.: Respiratory distress secondary to a high carbohydrate load: a case report. Surgery 1980 (a); 87:596-598.
  17. Covelli H.D., Balck J.W., Olasen M.W., Beekman J.F.: Respiratory failure precipitated by high carbohydrate loads. Ann Intern Med 1981; 95:579-87.
  18. Salzman M.A., Salzano J.V.: Effect of carbohydrate metabolism upon respiratory gas exchange in normal man. J Appl Physiol 1971; 30:228-231.
  19. Schlichtig R. and Ayres S.M.: Fuel and oxygen metabolism during health and critical illness, in Schlichtig R and Ayres SM (eds): Nutritional Support of the Critically Ill. Year Book Mecdal Publishers, INC, USA, 1988 (a): pp 49-74.
  20. Shaw J.H.G. and Wolfe R.R.: Free fatty acid and glycerol Kinetics in septic patients and in patients with gastrointestinal cancer: The response to glucose infusion and parenteral feeding. Ann surg 1987; 205:368-376.
  21. Elwyn D.H., Kinney J.M.', Malayappa J. et al: Influence of increasing carbohydrate intake on glucose Kinetics in injured patients. Ann Surg 1979 (a); 190:117-127.
  22. Wilmore D.W., Long J.M., Mason A.D. et al: Catecholamines: Mediators of the hypermetabolic response to thermal injury. Ann Surg 1974; 180:653-668.
  23. Bessey P.Q., Watters J.M., Aoki T.T. et al: Combined hormonal infusion simulates the metabolic response to injury. Ann surg 1984; 200:264-281.
  24. Vary T.C., Siegal J.H., Wakatani T. et al: Effect of sepsis on activity of pyruvate dehydrogenase complex in skeletal muscle and liver. Am J Physiol 1986; 13:634-640.
  25. Tao R.C. and Yoshimura N.N.: Carnitine metabolism and its application in parenteral nutrition. J Parent Enter Nutr 1980; 4:469-485.
  26. Robin A.P., Askanazi J., Greenwood M.R.C., et al: Lipoprotein lipase activity in surgical patients: influence of trauma and infection. Surgery 1981; 90:401-408.
  27. Askanazi J., Rosenbaum S.H., Hyman A.I., Silverberg P.A., Milic-Emili J., Kinney J.M.: Respiratory chance induced by the large glucose loads of total parenteral nutrition. JAMA 1980(b); 242:1444-1447.
  28. Rhoads G.C., Brody J.S.: Idiopathic alveolar hypoventilation: Clinical spectrum. Ann Intern Med 1969; 71:271-278.
  29. Campbell E.J.M.: The Amerson Lecture: The management of acute respiratory failure in chronic bronchitis and respiratory failure. Am Rev Respir Dis 1968; 96:626-639.
  30. Βελδέκης Δ., Γεωργιάννος Σ.Ν., Γρηγοράκος Λ. και συν.: Προβλήματα θρέψης και σύγχρονη θρεπτική υποστήριξη ασθενών σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (εμπειρία τριών ετών) 1ο Πανελλήνιο Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας, Αθήνα, 1990.
  31. Garibaldi R.A., Britt M.R., Coleman M.L., et al: Risk factors for postoperative pneumonia. Am J Med 1981; 70:677-680.
  32. Niederman M.S., Merrill W.W., Ferranti R.D. et al: Nutritional status and bacterial binding in the lower respiratory tract in patients with chronic tracheostomy. Ann Intern Med 1984; 100:795-800.
  33. Wilson D.D., Rogers R.M., Sanders M.H. et al: Nutritional intervention in malnourished patients with emphysema. Am Rev Respir Dis 1986; 134:672-677.
  34. Elwyn D.H., Gump F.E., Munro H.N. et al: Changes in nitrogen balance of depleted patients with increasing infusions of glucose. Am J Clin Nutr 1979(b); 32:1597-1611.
  35. Sundström G., Zauner C.W., Mans A.: Decrease in pulmonary diffusion capacity during lipid infusion in healthy men. J Appl Physiol 1973; 34:816-320.
  36. Greene H.L., Hazlett D., Demaree R.: Relationship between Intralipid-induced hyperlipemia and pulmonary function. Am J Clin Nutr 1976; 29:127-135.
  37. Kuo T.P., Wherat A.F.: Lipemia as a cause of arterial oxygen unsaturation, and the effect of its control in patients with atherosclerosis. Circulation 1957; 16:493.
  38. Patel C.B., Mathru M., Sandoval E.D.: Pulmonary effects of lipid infusion in patients with acute respiratory failure. Crit Care Med 1984; 12:293.
  39. Talbott G.D. and Frayser R.: Hyperlipidaemia: a cause of decreased oxygen saturation. Nature 1963; 200:684.
  40. Friedman Z., Marks K.H., Maisels J.M., et al: Effect of parenteral fat emulsion on the pulmonary and reticuloendothelial systems in the newborn infant. Pediatrics 1978; 61:694.
  42. Lindh A., Rössner S: Immediate Intralipid clearance from plasma in critically ill patients after a single-dose injection. Crit Care Med 1987; 15:826-831.
  43. Schreiner R.L., Glick M.R., Nordschow C.D., et al: An evaluation of methods to monitor infants receiving intravenous lipids. J Pediatr 1979; 94:197-200.
  44. Adamkin D.H., Gelke K.N., Wilkerson S.A.: Influence of intravenous fat therapy on tracheal effluent phospholipids and oxygenation in severe respiratory dis-

- low, medium, and high carbohydrate formulas for nighttime enteral feedings in cystic fibrosis patients. *J Parent Enter Nutr* 1990; Vol 14, No 1: 47-52.
52. Winterbauer R.H., Durning R.B., Barron E. et al: Aspirated nasogastric feeding solution detected by glucose strips. *Ann Intern Med* 1981; 95:67-68.
53. Pingleton S.K., Hinthon D.R. Chien L.: Enteral nutrition in patients receiving mechanical ventilation: Multiple sources of tracheal colonization include the stomach. *Am J Med* 1986; 80:827-832.
54. Craven D.E., Kunches L.M., Kilinsky V. et al: Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:792-796.
55. Van Uffelen R., Rommes J.H., Saene H.K.E.: Preventing lower airway colonization and infection in mechanically ventilated patients. *Crit Care Med* 1987; 15:99-102.
56. Schlichtig R. and Ayres S.M.: Nutritional considerations for specific disease states, in Schlichtig R. and Ayres SM (eds): *Nutritional Support of the Critically Ill*. Year Book Medical shers, INC, USA 1988(b); 199-201.
- tress syndrome. *J Pediatr* 1985; 106:122-124.
45. Van Deyk K., Hempel V., Munch F.: Influence of parenteral fat administration on the pulmonary vascular system in man. *Intensive Care Med* 1983; 9:73-77.
46. Wilmore D.W., Moylan J.A., Heimkamp G.M. et al: Clinical evaluation of a 10% intravenous fat emulsion for parenteral nutrition in thermally injured patients. *Ann Surg* 1973; 178:503-513.
47. Jarnberg P.O., Lindholm M., Eklund J.: Lipid infusion in critically ill patients: Acute effects on hemodynamics and pulmonary gas exchange. *Crit Care Med* 1981; 9:27-31.
48. Hageman J.R., Hunt C.E.: Fat emulsions and lung function. *Clin Chest Med* 1986; 7:69-77.
49. Γεωργιάννος Σ.Ν.: Εντερική ή Παρεντερική Διατροφή: Απόπειρα συγκριτικής αξιολόγησης των δύο μεθόδων τεχνητής θρεπτικής υποστήριξης βαρέως πασχόντων ασθενών. Διδακτορική Διατριβή, Πανεπιστήμιο Αθηνών, 1990.
50. Heymsfield S.B., Hill J.O., Evert M. et al: Energy expenditure during continuous intragastric infusion of fuel. *Am M Clin Nutr* 1987; 45:526-533.
51. Kane R.E., Hobbs P.J. and Black P.G.: Comparison of

# ωσεις●ενδιαφερουσες περιπτωσεις●ενδιαφ reports●case reports●case reports●case rep

## Παραγωγικός βήχας με αιμόφυρτα πτύελα και δύσπνοια σε ασθενή με παθολογική ακτινογραφία θώρακα

Γ. ΚΡΙΜΠΕΝΗ, Μ. ΝΤΑΓΑΝΟΥ, Α. ΣΑΜΑΚΟΒΛΗ, Χ. ΓΙΑΝΝΑΚΟΠΟΥΛΟΥ, Δ. ΜΠΟΦΟΣ, Μ. ΤΟΥΜΠΗΣ,  
Β. ΚΟΤΣΟΒΟΥΛΟΥ

### Ιστορικό

Ασθενής ηλικίας 49 ετών, κάτοικος Αθηνών, παντρεμένη, μητέρα τριών υγιών τέκνων ασχολούμενη με τα οικιακά.

Συνήθειες: Καπνίστρια 15 Ρ/Υ. Δεν πίνει οινοπνευματώδη.

Κληρονομικό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Ατομικό αναμνηστικό:

- Αμυγδαλεκτομή σε νεαρά ηλικία.
- Από τον Σεπτέμβριο του 1988 μέχρι τον Φεβρουάριο του 1989 επεισόδια, κυρίως νυκτερινού, βήχα με λίγη απόχρεμψη και ελαφρά δύσπνοια. Κατά τα επεισόδια αυτά παρουσίαζε επίσης δεκατική πυρετική κίνηση και καταρροή. Η όλη συμπτωματολογία αποδόθηκε σε ιγμορίτιδα και αντιμετωπίζόταν με αντιβίωση. Ο απλός ακτινογραφικός και ο τομογραφικός έλεγχος του θώρακα ήταν τότε αρνητικός.
- Τον Μάρτιο του 1989 επανάληψη του ίδιου επεισοδίου, μεγαλύτερης τάρα διάρκειας με την προσθήκη αιμοφύρτων πτυέλων, εξαιτίας των οποίων εισάγεται σε κλινική του νοσοκομείου μας. Λόγω της θετικής MANTOUX, αυξημένης TKE και ακτινολογικών ευρημάτων (α/φία και CT θώρακα) συμβατών με TBC, τίθεται σε αντι-TBC αγωγή. Ένα μήνα μετά την έναρξη της αγωγής, οι περισσότερες ακτινογραφικές αλλοιώσεις υποχώρησαν.
- Κατά τον επανέλεγχο της ασθενούς, το Σεπτέμβριο του 1989, υπήρχε βήχας με άφθονη βλεννοπύωδη απόχρεμψη, ελαφρά δύσπνοια και δεκατική πυρετική κίνηση. Η ακτινογραφία παρουσίαζε νέα ακτινολογικά ευρήματα, γι' αυτό και εισάγεται στην κλινική μας. Γίνεται τότε, νέα αξονική τομογραφία, στην οποία οι αλλοιώσεις της δεξιάς υποκλειδίου

χώρας και των κορυφών είχαν υποχωρήσει, αλλά υπήρχαν οζώδεις σκιάσεις, με συμμετοχή του διάμεσου ιστού, κατά τα μέσα πνευμονικά πεδία άμφω. Έγινε επίσης βρογχοσκόπηση, στην οποία διαπιστώθηκε διάχυτο ήπιο οιδήμα του βλεννογόνου και βρέθηκαν άφθονες παχύρρευστες, βλεννοπύωδεις εκκρίσεις. Η ασθενής τίθεται από εμάς, εκτός της αντι-TBC αγωγής και σε κοινή αντιβίωση ξαί εξέρχεται.

- Το Νοέμβριο του 1989, λόγω των ενοχλημάτων και επανεμφάνισης αιμοφύρτων πτυέλων, η ασθενής επανεισάγεται στην κλινική μας για περαιτέρω έλεγχο και θεραπεία.

### Φυσική εξέταση

· Ατομο αρτιμελές, με όψη και θρέψη καλή.

Αναπνοή: 18/ΜΙΝ. Θερμοκρασία 37<sup>0</sup> C.

Αναπνευστικό: Διάχυτοι μουσικοί ρόγχοι άμφω και λεπτοί μη μουσικοί στα μέσα πνευμονικά πεδία άμφω.

Κυκλοφορικό: σφύξεις 70/min, ΑΠ: 110/70 mmHg. Τόνοι κ.φ.

Πεπτικό και λοιπά συστήματα: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Λεμφαδένες τραχήλου: δεν ψηλαφήθηκαν.

### Εργαστηριακά ευρήματα

Γενική αιματος: Ht = 47,5, Hb = 14,4 gr/dl, Λ = 7.100/ mm<sup>3</sup>, (Π = 60, Λ = 34, Η = 3, Βασ. = 1, ΜΜ = 2) αιμοπετάλια 296.000/mm<sup>3</sup>, TKE = 25 mm/1h.

Ουρία: 0,17 mg/dl, σάκχαρο: 1.08 mg/dl, κρεατινίνη:

1, mg/dl, K: 4,8 mEq/l.

Γενική ούρων: κ.φ. SGOT:10IU (φ.τ., 13-33., SGPT: 26IU (φ.τ. 12-30), ΑΦ: 73 (φ.τ. 37-147).

Αυστριαλιανό αντιγόνο: αρνητικό. Χρόνος προθρομβίνης: 12' /13' .

R. Mantoux PPD-RT 23 21IU: θετική (15 mm).

ΗΚΓφημα: κ.φ.

Απλές εξετάσεις πτυέλων για β-KOCH: αρνητικές<sup>2</sup>.

Καλλιέργειες πτυέλων για κοινά μικρόβια: κοινή χλωρίδα στοματοφάρυγγα<sup>2</sup>.

Κυτταρολογική πτυέλων: αρνητική<sup>1</sup>.

Αέρια αρπηριακού αίματος: (σε ηρεμία, FIO<sub>2</sub>:21) PO<sub>2</sub>: 81, PCO<sub>2</sub>: 42, pH: 7,38.

Απλή σπιρομέτριση: VC προβλ.: 2,680 lit, FV ευρ.: 3,030 lit (105% προβλ.), FEV<sub>1</sub>: 2,050 lit, FEV<sub>1</sub> / FVC%: 67%.

## Ακτινογραφίες θώρακα

Επιδεικνύονται.

## Διάγνωση ακτινογραφιών

### Διαφορική διάγνωση

#### Φυματίωση

Υπέρ: κλινική εικόνα, Θετική φυματινοαντίδραση Mantoux, ακτινολογική εικόνα.

Κατά: αρνητικές εξετάσεις πτυέλων για β-Kock.

#### Εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα

Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: ιστορικό

#### Κοκκιωμάτωση του Wegener

Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: κλινική εικόνα (απουσία εκδηλώσεων από άλλα συστήματα).

#### Σύνδρομο Loeffler - Χρόνια ηωσινοφιλική πνευμονία

Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: εργαστηριακά ευρήματα, κλινική εικόνα.

#### Οζώδης πολυαρτηρίτιδα

Υπέρ: κλινική εικόνα. Κατά: εργαστηριακά ευρήματα.

#### Σαρκοείδωση

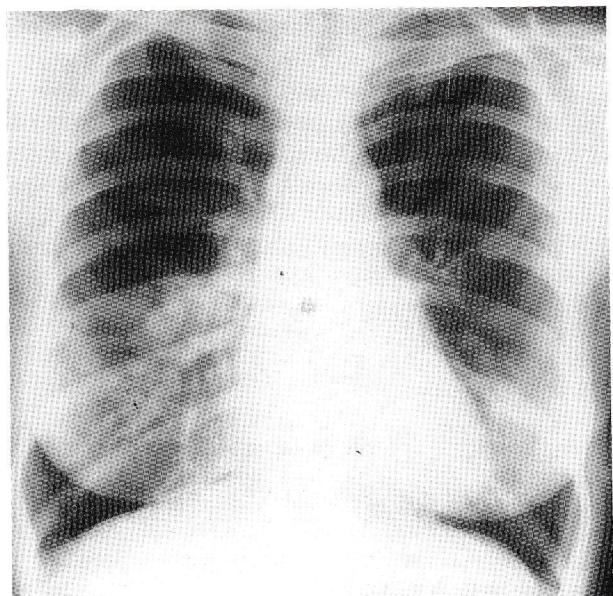
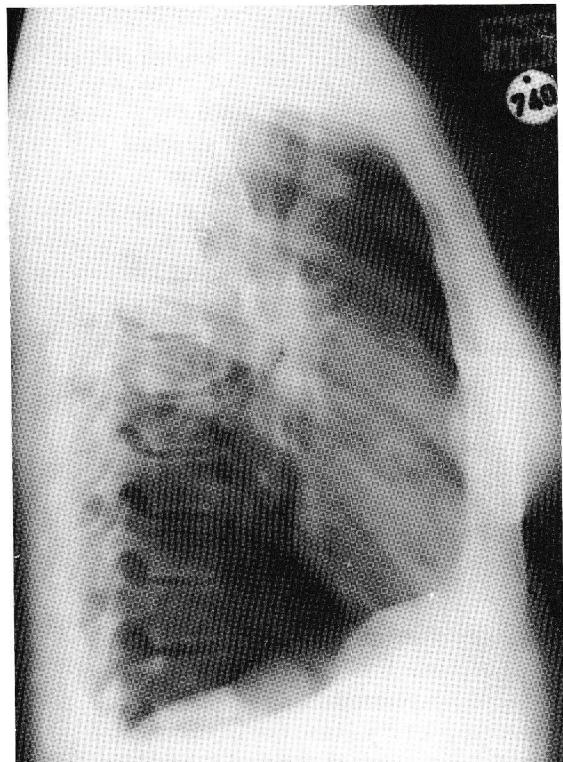
Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: κλινική εικόνα, Θετική φυματινοαντίδραση Mantoux.

#### Βρογχικό άσθμα

Υπέρ: κλινική εικόνα. Κατά: ακτινολογική εικόνα.

#### Βρογχεκτασίες

Υπέρ: ιστορικό, κλινική εικόνα. Κατά: ακτινολογική εικόνα.



**Εικόνα 1:** Δικτυοζιδικές σκιάσεις, κατά τόπους εικόνα μελικηύθρας και κατά τόπους συσσώρευση στοιχείων και δημιουργία διηθημάτων στα μέσα και λιγότερο στα κάτω πνευμονικά πεδία, κυρίως δεξιά.

**Νεόπλασμα πνευμονία**

Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: κλινική εικόνα.

**Μεταστατικό νεόπλασμα πνευμονία**

Υπέρ: ακτινολογική εικόνα. Κατά: ιστορικό.

**Διαγνωστικοί χειρισμοί**

1. CRP: αρνητική - Ra-test: αρνητικό - Ca<sup>++</sup> ούρων 24ώρου: 156 mg/24ωρο (φ.τ. 150-250) - Ca<sup>++</sup> ορού: 9,3 mg/100 ml - αντιπυρηνικά αντισώματα: αρνητικά - ολικές πρωτεΐνες: 7,20 gr% (φ.τ. 6-8) - αλβουμίνες: 4,07 gr% (φ.τ. 3,3-5,0) - α<sub>1</sub> σφαιρίνες: 0,19 (φ.τ. 0,2-0,4) - α<sub>2</sub>: 0,81 (φ.τ. 0,6-1,0) - β-σφαιρίνες: 0,97 (φ.τ. 0,6-1,2) - γ-σφαιρίνες: 1,16 (φ.τ. 0,7-1,3) - IgA: 103 mg/dl (φ.τ. 85-385) - IgG: 1150 mg/dl (φ.τ. 564-1765) - IgM: 134 (φ.τ. 45-250).
2. Παρασιτολογική κοπράνων: αρνητική.
3. Καλλιέργεια πτυέλων για κοινά μικρόβια: κοινή χλωρίδα στοματοφάρυγγα.
4. Ηωσινόφιλα πτυέλων: δεν ανευρέθησαν.
5. Ινοβρογχοσκόπηση: Λάρυγξ - τραχεία - τρόπιδα τραχείας: κ.φ. Αριστερό και δεξιό βρογχικό δένδρο: άφθονες βλεννοπυσώδεις εκκρίσεις και ήπια οιδηματικός βλεννογόνος. Όλα τα στόμια ανοικτά μέχρι και των υπο-υποτμηματικών.
6. Κυτταρολογική - Μικροβιολογική εξέταση για β-Koch: αρνητικές.
7. Βιοψία βρογχικού βλεννογόνου: (από την τροπίδα του άνω δεξιά). Υποεπιθηλιακό οίδημα και ήπιου βαθμού αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής. Στοιχεία ειδικής φλεγμονής ή κακοήθειας δεν βρέθηκαν.
8. Διαβρογχική βιοψία: (από τους βασικούς του κάτω λοβού δεξιά). Ένα τμήμα πνευμονικού παρεγχύματος με αλλοιώσεις αρχόμενης διάμεσης ίνωσης.
- Δύο τμήματα βρογχικού παρεγχύματος με ήπιες αλλοιώσεις χρόνιας φλεγμονής.
9. Lavage (στο μέσο λοβό)
 

Δείγμα	Ογκος	Τύπος κυττάρων
Πολυμ.	Λεμφοκ.	Μακρο.

 Ήωσ.

1o	2,5 ml	→ δεν υπήρχαν κύτταρα
2o	13,5 ml	
3o	26 ml	3      29      78      -
4o	49 ml	1      31      68      -

10. Καλλιέργεια πτυέλων για ασπέργιλλο: θετική
11. Total IgE >> 1000 IU/ml  
δερματικά test: Aspergillus (+ +)  
 $m_3 = 1,71$  Class 2M
12. Αξονική τομογραφία θώρακα: Πολλαπλές σκιάσεις ποικίλης μορφολογίας και κυρίως υπό μορ-

φήν πνευμονικών διηθημάτων ή μικροοζωδών σκιάσεων, οι οποίες εντοπίζονται στον κορυφαίο και έξω τμηματικό του κάτω λοβού του δεξιού πνεύμονα, στον πρόσθιο του άνω λοβού του δεξιού πνεύμονα και σε περιορισμένη έκταση στον οπισθοκορυφαίο τμηματικό του άνω λοβού του αριστερού πνεύμονα. Σε σύγκριση με την προηγούμενη υπολογιστική τομογραφία οι παρατηρούμενες αλλοιώσεις έχουν σαφώς υποχωρήσει στον αριστερό πνεύμονα, δεν έχουν περιοριστεί σε σημαντικό βαθμό στην έκταση πλην όμως δίδουν την εντύπωση μετατοπίσεως-μεταναστεύσεις αυτών σε παρακείμενες περιοχές του πνευμονικού παρεγχύματος.

Ο υπόλοιπος έλεγχος του θώρακα είναι αρνητικός.

**Συζήτηση**

Η πνευμονική ασπεργίλλωση (Π.Α.) είναι νόσος που ανήκει στις μικητιάσεις και οφείλεται στην ανάπτυξη, μέσα στο αναπνευστικό σύστημα, ορισμένων από τα 300 είδη ασπεργίλλου.

Το αναπνευστικό σύστημα είναι εύκολο να μολυνθεί με τον μικροοργανισμό αυτό, διότι και πολύ διαδεδομένος στο περιβάλλον είναι, (έδαφος, νερό, μαραμένα φύλλα, αποθηκευμένα σιτηρά, σωρούς χόρτων και κοπριάς) και ο αριθμός των μεταφερομένων με τον αέρα σπόρων του είναι μεγάλος.

Η κλινική μορφή της Π.Α. που θα αναπτυχθεί μετά τη μόλυνση, είναι συνάρτηση της συχνότητας και της έντασης της έκθεσης του αναπνευστικού συστήματος στο μύκητα, των παθογόνων ιδιοτήτων του ασπέργιλλου, της ανοσολογικής κατάστασης του οργανισμού μας και της υποκείμενης αρχιτεκτονικής του πνευμονικού παρεγχύματος<sup>1</sup>.

Έτσι, σε αυξημένη ανοσολογική απάντηση, αναπτύσσονται αντιδράσεις υπερευαισθησίας, που εκδηλώνονται ως άσθμα, εξωγενής αλλεργική κυψελιδιτίδα, αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση (Α.Β.-Π.Α.) και βρογχοκεντρική κοκκιωμάτωση.

Όταν η ανοσολογική κατάσταση είναι φυσιολογική έχουμε ή σαπροφυτικό αποικισμό ή εμφάνιση μυκητώματος.

Τέλος, σε ελαττωμένη ανοσολογική απάντηση, εμφανίζεται διεισδυτική νόσος εκδηλούμενη ως ημιδιεισδυτική και διεισδυτική Π.Α.

**Α.Β.Π.Α.**

Είναι η πλέον πολύπλοκη μορφή Π.Α. Τα άτομα που

την παρουσιάζουν έχουν ιστορικό βρογχικού άσθματος. Η νόσος εκδηλώνεται με διαλείπουσα χαμηλή πυρετική κίνηση (σε ποσοστό 30-70%)<sup>2</sup>, συρίττουσα αναπνοή, βήχα με αυξημένη απόχρεψη (σε ποσοστό 50-70%)<sup>2</sup> και υπόφαισα βύσματα βλέννης στα πτύελα (σε ποσοστό 30-70%)<sup>2</sup>, αιμόπτυση (σε ποσοστό 30-80%)<sup>2</sup> και πλευριτικό άλγος (σε ποσοστό 50%). Η ηωσινοφιλία είναι χαρακτηριστική και στο περιφερικό αίμα (ηωσινόφιλα > 1000/mm<sup>3</sup> σε ποσοστό 90-100% των ασθενών) και στα πτύελα (σε ποσοστό 90-100%)<sup>2</sup>, απ' όπου απομονώνεται ο ασπέργιλλος.

Η ακτινογραφία θώρακα παρουσιάζει παροδικές και μεταναστευτικές διηθήσεις, ιδιαίτερα στους άνω λοβούς, που αντιστοιχούν συχνά σε ατελεκτασικές περιοχές (σε ποσοστό 20-40%)<sup>2</sup> από την απόφραξη βρόγχων, τμηματικών ή υποτυμηματικών, με βύσματα βλέννης. Οι σκιάσεις είναι γενικά παροδικές, αλλά μπορεί να παραμείνουν για 6 ή περισσότερες εβδομάδες, να υποτροπιάσουν ή να τακούν. Δυνατόν να αυξήσουν έντονα τις διαστάσεις τους και άλλες φορές να μοιάζουν με λεμφαδένες (ψευδολεμφαδενοπάθεια πυλών σε ποσοστό 30%)<sup>2</sup> ή νεοπλασία.

Η παθογένεση της A.B.P.A. περιλαμβάνει την εισπνοή σπόρων και την εγκατάσταση και πολλαπλασιασμό του μύκητα στις αεροφόρους οδούς, με συνεχή παραγωγή αντιγόνων.<sup>3</sup> Τα αντιγόνα αυτά αντιδρούν με IgE αντισώματα, ευρισκόμενα στην επιφάνεια ήδη ευαισθητοποιημένων σιτευτικών κυττάρων του βλεννογόνου των αεροφόρων οδών και απελευθερώνουν χημικούς μεσολαβητές, προκαλώντας βρογχόσπασμο.<sup>4,5,6</sup>

Οι ασθενείς με A.B.P.A. εμφανίζουν αυξημένο τίτλο αντισωμάτων τύπου ίζηματινών (ανοσοσφαιρίνες IgG) έναντι της υπεύθυνης εκάστοτε εισπνευσθείσης σκόνης. Οι ίζηματινές αυτές με τα αντιγόνα δημιουργούν ανοσοσυμπλέγματα<sup>6</sup>, ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και απελευθερώνουν, περαιτέρω, παράγοντες φλεγμονής οι οποίοι, στην συνέχεια, οδηγούν σε καταστροφή του βρογχικού τοιχώματος, κεντρικές κυστικές βρογχεκτασίες, πνευμονική ίνωση και εμφυσηματικές κύστεις (bullae)<sup>7</sup>.

Η διάγνωση της A.B.P.A. βασίζεται στην κλινική εικόνα και στα ανοσολογικά και μικροβιολογικά ευρήματα. Η απομόνωση του ασπέργιλλου από ασθματικό, ο οποίος αποβάλλει φαιόχροα βύσματα βλέννης και εμφανίζει αυξημένο τίτλο ίζηματινών στο αίμα, είναι πολύ ενδεικτική της νόσου.

Η αξονική τομογραφία θώρακα και η βρογχογραφία είναι χρήσιμες για την εκτίμηση της έκτασης της προσβολής και για την διάγνωση, εκείνου του 30% των περιπτώσεων, που η ακτινογραφία θώρακα είναι αρνητική.<sup>8</sup>

Η θετική δερμοαντίδραση, με ισχυρό αντιγόνο α-

σπεργίλλου, επιβεβαιώνει την διάγνωση.<sup>9</sup>

Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα ολικής IgE στον ορό περισσότερο από 1000 mg/ml εμφανίζονται σε ποσοστό 80-100%.

Θεραπεία με αντιμυκητιασικά φάρμακα δεν αφελεί. Αντίθετα τα κορτικοστεροειδή βελτιώνουν την κλινική συμπτωματολογία και ελαττώνουν την στάθμη των IgE ανοσοσφαιρινών στο αίμα,<sup>6,10,11</sup> (πτώση των IgE τουλάχιστον κατά 35%, μέσα σε δύο μήνες θεραπείας σε ποσοστό 100%)<sup>2</sup>.

Στη θεραπεία εφόδου μεθυλπρεδνιζολόνη 0,5-1 mg/kg ημερησίως για ένα μήνα και στην συνέχεια η ίδια δόση κάθε δεύτερη μέρα για τους επόμενους τρεις μήνες. Αν η τιμή των IgE ανοσοσφαιρινών μειώνεται και η ακτινογραφία θώρακα βελτιώνεται, μειώνομε σταδιακά τα στεροειδή κατά 5mg κάθε μήνα, μέχρι οριστικής διακοπής τους. Η θεραπεία με κορτικοειδή είναι απαραίτητη για την καταστολή της νόσου και την πρόληψη των βρογχεκτασιών και της πνευμονικής ίνωσης.<sup>12</sup>

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Albeda M.S. et al: In Fishman Pulm. Dis. and Disorders 1990.
2. Ομιλία κ. Σ. Παπίρη στο μετεκπαιδευτικό σεμινάριο του πνευμονολογικού τμήματος του πανεπιστημίου Ιωαννίνων, στο Μέτσοβο - Οκτώβριος 1990.
3. Henderson, A.H.: Allergic aspergillosis. Review of 32 cases. Thorax, 1968; 23:501.
4. Pennington M.E.: Med. Clin. North Am. 1980; 64:475.
5. Colen J., Van Arsdel P.P., Pasnick L.J., et al: Observations on the experimental reproduction of asthma with mold antigens. J. Allerg., 1964; 35:331.
6. Narnak M.L. et al: Am. J. Clin. Pathol., 1974; 62:73-81.
7. Imbeau S.A., Nichols D., Flaherty D., et al: Relationships between prednisone therapy, disease activity, and the total serum IgE level in allergic bronchopulmonary aspergillosis. J. Allergic. Clin. Immunol., 1978; 62:91.
8. Mintzer R, et al: Radiology, 1978; 127:301-307.
9. Hoehne J.H., Reed C.E., Dickie H.A.: Allergic bronchopulmonary aspergillosis is not rare. Chest, 1973; 63:177.
10. Rosenberg M., Patterson R., Roberts M., et al: The assessment of immunologic and clinical changes occurring during corticosteroid therapy for allergic bronchopulmonary aspergillosis. Amer. J. Med., 1978; 64:599.
11. Wang J.L.F., Patterson R., Roberts M., et al: The management of allergic bronchopulmonary aspergillosis. Amer. Rev. Resp. Dis., 1979; 120:87.
12. M. De Bernardi, C. Sturani, A. Zanasi: Edimes Pavia 1990.

# Πνευμονία και Πνευμονικό απόστημα σε ανοσοκατεσταλμένο ασθενή

Γ. ΚΑΤΣΑΡΗΣ, Ε. ΚΟΣΜΑΣ, Μ. ΚΙΤΡΟΥ

## Ιστορικό

Αθενής ηλικίας 68 ετών, κάτοικος Μυκόνου, αλιεύς. Συνήθειες: καπνιστής 50 ρ.γ., μέτριος πότης.

Κληρονομικό αναμνηστικό: ελεύθερο.

Ατομικό αναμνηστικό: Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα διαγνωσθείσα προ μηνός σε Γενικό Νοσοκομείο της Αθήνας. Λαμβάνει μεθυλπρενίζολόνη από μηνός με δόση έναρξης 96 mg per os μειούμενη σταδιακά κατά 16 mg ανά 15ήμερο μετά από μέτρηση αιμοπεταλίων.

Παρούσα νόσος: Αρχίζει πριν από 4 ημέρες με υψηλό πυρετό (έως 39.9<sup>0</sup> C) που συνοδεύεται από ρίγος, άφθονες εφιδρώσεις και βήχα με απόχρεμψη πυώδη (πράσινης απόχρωσης και κολλώδους συστάσεως). Επίσης, ταυτόχρονα με την έναρξη του πυρετού εμφανίζει δύσπνοια, αρχικά με την κόπωση και αργότερα σε ηρεμία, και θωρακικό άλγος που εντοπίζεται στην δεξιά βάση, επιδεινώνεται με τον βήχα και τις βαθειές αναπνευστικές κινήσεις και δεν εμφανίζει επέκταση. Για τα παραπάνω έπαιρνε στο σπίτι συμπτωματική αγωγή (αναλγητικά και αντιπυρετικά). Επίσης, αναφέρει προ 15 ημερών εμπύρετη συνδρομή με ξηρό βήχα, αρθραλγίες, μυαλγίες και ρινικό κατάρρου που υποχώρησε μετά 4ήμερο με συμπτωματική αγωγή.

Λόγω μη υποχώρησης των συμπτωμάτων προσέρχεται σε Νοσοκομείο της Αθήνας και εισάγεται σε Πνευμονολογική Κλινική.

## Φυσική εξέταση

Άτομο αρτιμελές με όψη πάσχοντος και μειωμένη θρέψη.

Εμφανίζει λίγες εκχυμώσεις στην περιοχή των πήχεων καθώς και ταχύπνοια (30 αναπνοές/min).

Αναπνευστικό σύστημα: Μειωμένο αναπνευστικό ψιθύρισμα και άφθονοι μη μουσικοί ρόγχοι στο δεξιό μέσο και κάτω πνευμονικό πεδίο. Σύστοιχα παρουσίαζε εμβλύτητα και μείωση των φωνητικών δονήσεων.

Κυκλοφορικό σύστημα: Φλεμβοκομβική ταχυκαρδία (100/min). Καρδιακοί τόνοι κ.φ. Αρτηριακή πίεση 110/65 mmHg.

Πεπτικό σύστημα: Το ήπαρ είναι ψηλαφητό 1.5-2 δάκτυλα κάτω από το πλευρικό τόξο και επώδυνο και ο σπλήνας μόλις ψηλαφητός.

Τα υπόλοιπα συστήματα είναι χωρίς παθολογικά ευρήματα.

## Εργαστηριακά ευρήματα

Γενική αίματος: Hct 37.5%, Hb 12.1 g%, λευκοκύτταρα 27.500/mm<sup>3</sup> (Π 81%, Λ 12%, ΜΜ 5%, Η 2%), αιμοπεταλία 148000/mm<sup>3</sup>, TKE 78 mm/1h, Σάκχαρο 0.98 mg%, Ουρία 0.29 mg%, Κρεατίνη 0.9 mg%, Κάλιο 3.6 mEq/l, Νάτριο 136 mEq/l.

Γενική ούρων: EB 1025, Ηπατικός έλεγχος κ.φ. Xr. Quic 15/12 sec, Mantoux PPD-RT23 2i.u. αρνητική.

Αέρια αίματος: PaO<sub>2</sub> 59 mmHg, PaCO<sub>2</sub> 30 mmHg, pH 7.47 με FiO<sub>2</sub> 0.21

HKG: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

GRAM χρώσεις και καλλιέργειες πτυέλων: αρνητικές<sup>3</sup>.

Άμεσο παρασκεύασμα πτυέλων για β. Koch: (—)<sup>4</sup>.

Κυτταρολογικές πτυέλων: αρνητικές<sup>2</sup>.

Αιμοκαλλιέργειες προ θεραπείας: στείρες<sup>3</sup>.

Ακτινογραφία θώρακα: Face: σκίαση με αεροβρογχό-

— Πνευμονολόγος, Διευθυντής Μονάδας Εντατικής Θεραπείας Γενικού Νοσοκομείου Νικαίας ΔΑΜΩΝ ΒΑΣΙΛΕΙΟΥ.

— Πνευμονολόγος, Επιμελητής Β' Πνευμονολογικής Κλινικής Νοσοκομείου Μελισσίων ΑΜΑΛΙΑ ΦΛΕΜΙΓΚ.

— Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος Νοτιοδυτικής Ελλάδας.

γραμμα, με ασαφή όρια, που ασαφοποιεί το δεξιό καρδιακό χείλος και το δεξιό ημιδιάφραγμα (Εικ. 1).

**Πλάγια:** Η σκίαση εντοπίζεται εμφανώς στον δεξιό μέσο λοβό. Εικόνα αποστήματος με υδραερικό επίπεδο και παχέα ανώμαλα τοιχώματα, εντοπιζόμενου στον δεξιό κάτω λοβό (Εικ. 2).

## Συζήτηση

Η αιτιολογική διαφορική διάγνωση στο συγκεκριμένο ασθενή που παρουσιάζει καταστολή της ανοσίας λόγω λήψης κορτικοειδών<sup>1</sup>, εμπύρετη πύκνωση του δεξιού πνεύμονα και εικόνα αποστηματικής κλοιλότητας, περιλαμβάνει κυρίως<sup>2</sup>:

Τον *Aspergillus* (υπέρ: ανοσοκαταστολή, απόστημα, κατά: όχι διάσπαρτη νόσος, συνήθως *fungus ball* (μυκήτωμα ή ασπεργίλλωμα) σε προϋπάρχουσα κοιλότητα άλλης αιτιολογίας, έλλειψη αιμοπτύσεων).

Την *Candida albicans* (υπέρ: ανοσοκαταστολή, απόστημα, πυρετός, κατά: έλλειψη μυκητίασης της στοματικής κοιλότητας και του φάρυγγα, έλλειψη ιστορικού προηγηθείσας αντιβιωσης).

Την *Nocardia* (υπέρ: ανοσοκαταστολή, απόστημα, κατά: υψηλός πυρετός, έλλειψη υποδόριων αποστημάτων και εμπυγμάτων).

Τον χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο (υπέρ: προηγηθείσα λοίμωξη αναπνευστικού, βαριά κλινική εικόνα, υψηλός πυρετός, απόστημα, γενική αίματος, κατά: εξωνοσοκομειακή λοίμωξη, συνήθως υπάρχουν πολλαπλά πνευμονικά αποστήματα και εμπύημα, αρνητικές αιμοκαλλιέργεις και GRAM χρώση πτυέλων).

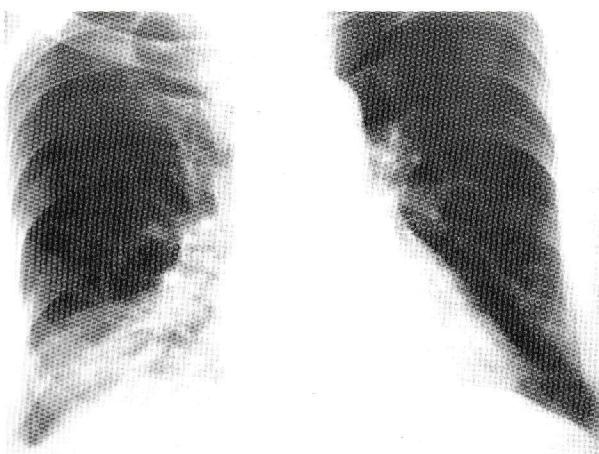
Την ψευδομονάδα *Aeruginosa* και *Pseudomallei* (υπέρ: βαριά κλινική εικόνα, κατά: εξωνοσοκομειακή λοίμωξη, συνήθως υπάρχει εμπύημα, πολλαπλά αποστήματα και εμφανής εξωπνευμονική αιτία).

Την *Klebsiella pneumoniae* (υπέρ: χρήση αλκοόλ, υψηλός πυρετός, βαριά κλινική εικόνα, κατά: δεν υπάρχει η τυπική ακτινολογική εικόνα της πύκνωσης του δεξιού άνω λοβού και του bulging της ελάσσονος μεσολόβιας σχισμής, δεν υπάρχει εικόνα οξείας πνευμονικής γάγγραινας).

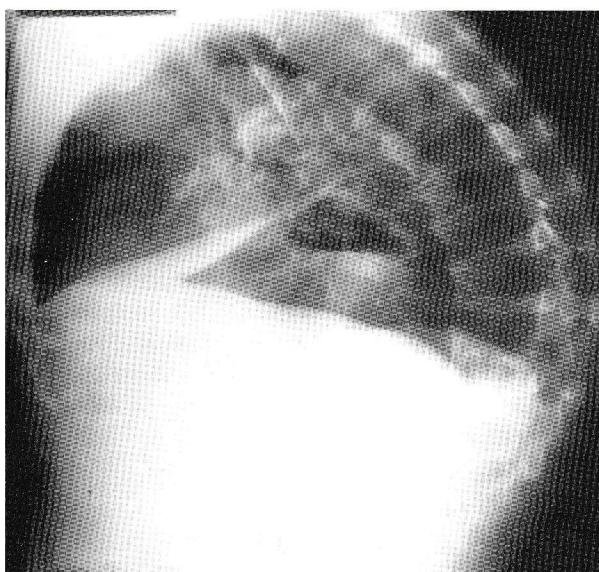
Τον βάκιλλο Koch και τα άτυπα μυκοβακτηρίδια (υπέρ: ανοσοκαταστολή, κατά: ασυνήθης ακτινολογική εντόπιση αποστήματος).

Τα αναερόβια (υπέρ: ανοσοκαταστολή, χρήση αλκοόλ, κακή στοματική υγιεινή, κατά: μονήρες απόστημα, δεν αφορά τα οπίσθια τμήματα λοβών, δεν συνέβη εισρόφηση η απώλεια συνείδησης).

Το πνευμονιόκοκκο (υπέρ: υψηλός πυρετός, γενική αίματος, κατά: αρνητική GRAM χρώση πτυέλων, δεν υπάρχει εικόνα εμπυγμάτων ή οξείας πνευμονικής γάγγραινας, σπάνιο το απόστημα).



Εικόνα 1



Εικόνα 2

Τον ακτινομύκητα *israelii* (υπέρ: ανοσοκαταστολή, απόστημα, κατά: συνήθως αμφοτερόπλευρη προσβολή και εμπύημα).

Τον κρυπτόκοκκο *neoformans* (υπέρ: ανοσοκαταστολή, κατά: απόστημα μόνο στο 10-15% των περιπτώσεων).

Η διάγνωση της πνευμονικής νοκαρδίωσης στον ασθενή ετέθη μετά από βρογχοσκόπηση, λήψη με καθετήρα με διπλό αυλό και ψήκτρα (double-lumen telescoping brush catheter) και καλλιέργεια του άκρου του. Η *Nocardia* μπορεί να ευρεθεί σε εξετάσεις πτυέλων, διότι είναι σαπρόφυτο του στοματοφάρυγγα και επομένως η απομόνωσή της δεν είναι αξιόπιστη<sup>1</sup>. Η καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων που λαμβάνονται

κατά τη διάρκεια της ινοβρογχοσκόπησης επίσης δεν είναι αξιολογήσιμη, διότι το βρογχοσκόπιο επιμολύνεται κατά την διοδό του από τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς<sup>3</sup>. Η ασφαλέστερη μέθοδος είναι η προαναφερθείσα με τη χρήση του ειδικού καθετήρα, αφού προηγουμένως γίνει καλή αναρρόφηση των εκκρίσεων στον βρόγχο όπου θα χρησιμοποιηθεί ο καθετήρας<sup>3</sup>.

Ο ασθενής ετέθη σε αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση συνδυασμού 240 mg τριμεθοπρίμης και 1200 mg σουλφαμεθοξαζόλης δύο φορές ημερησίως. Ο συνδυασμός αυτός μπορεί να επιφέρει ανεπιθύμητες αιματολογικές μεταβολές, όπως θρομβόπενια, λευκοπενία και σπανιότερα πορφύρα και ακοκκιοκυτταραιμία. Οι παρενέργειες αυτές είναι αναστρέψιμες μετά την διακοπή χορήγησης του φαρμάκου. Έγινε επίσης προσπάθεια για ταχύτερη βαθμιαία μείωση των κορτικοειδών κάτω από καθημερινό έλεγχο του αριθμού των αιμοπεταλίων. Ο ασθενής διακομίσθηκε σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας και της βαρείας γενικής του κατάστασης γενικά. Απεβίωσε μετά 3 ημέρες λόγω σηψαιμίας και σηπτικού shock.

Η ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα<sup>4</sup> είναι νόσος του αίματος με ανοσολογική αιτία κατά την οποία IgG αντισώματα επενδύουν τα αιμοπετάλια και δεσμεύουν το κλάσμα C3 του συμπληρώματος. Υπάρχουν σήμερα διαγνωστικές τεχνικές, οι οποίες απαιτούν όμως εξιδικευμένα εργαστήρια και δεν εφαρμόζονται στην καθημερινή πρακτική. Τέτοιες είναι η φθορίζουσα αντι-IgG μέθοδος, η μέθοδος κατανάλωσης αντιγλοβουλίνης, ο προσδιορισμός εκλύσεως σεροτονίνης και ο ποσοτικός προσδιορισμός IgG ανά αιμοπετάλιο. Οι ασθενείς με αυξημένη IgG δεσμευμένη στα αιμοπετάλια θεωρείται ότι δεν αντιδρούν ευνοϊκά στην θεραπεία με κορτικοειδή.

Η κλινική εικόνα περιλαμβάνει πετέχεις και εκχυμώσεις του δέρματος και των βλεννογόνων, επιστάξεις καὶ ουλορραγίες. Πιο σπάνια συμβαίνει γαστρορραγία, εντερορραγία, μηνορραγία, μητρορραγία, αιμορραγία αμφιβληστροειδούς και εγκεφαλική αιμορραγία. Οι λεμφαδένες συνήθως είναι αψηλάφητοι και ο σπλήνας ελαφρώς διογκωμένος.

Τα αιματολογικά ευρήματα συνίστανται σε θρομβοπενία (10-50000), μεγάλα και περιέργου σχήματος αιμοπετάλια, αύξηση του χρόνου ροής, σημείο περιχειρίδος, παθολογική συσταλτικότητα θρόμβου και υπόχρωμη αναιμία εφόσον υπάρχει αιμορραγία.

Το μυελόγραμμα αποκαλύπτει αυξημένο ή και φυσιολογικό αριθμό γιγαντιαίων μεγακαρυοκυττάρων με ομοιογενές υαλώδες πρωτόπλασμα χωρίς κοκκία. Επίσης αποκλείει τα συνήθη αίτια των δευτεροπαθών πορφυρών όπως είναι η οξεία λευχαιμία και το απλαστικό σύνδρομο.

Η διάγνωση τίθεται από την έλλειψη έκθεσης σε

φάρμακα (σουλφοναμίδες, κινίνη, κινιδίνη) και τοξικές ουσίες (παρασιτοκτόνα, βαφές μαλλιών), την απουσία διόγκωσης ήπατος και λεμφαδένων, την όχι αξιόλογη διόγκωση του σπληνός, το αιμορραγικό εξάνθημα, την απουσία πυρετού, το μυελόγραμμα, το πρωτεΐνογραμμα ορού (που θα αποκλείσει δυσπρωτεΐναιμίες), τον αποκλεισμό συστηματικού ερυθηματώδους λύκου.

Η πορεία νόσου στα παιδιά είναι η αυτοίαση (90%) και στους ενήλικες η πορεία προς χρόνια μορφή. Ο θάνατος μπορεί να προέλθει από εγκεφαλική αιμορραγία.

Η θεραπεία στους ενήλικες περιλαμβάνει πρεδνιζόνη σε αρχική δόση 1-2 mg/kg βάρους. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων αυξάνεται συνήθως μέσα στις πρώτες 4 εβδομάδες και όταν σταθεροποιηθεί ο αριθμός τους αρχίζει η προοδευτική μείωση της δόσης. Όταν για να διατηρηθεί ο αριθμός των αιμοπεταλίων άνω των 80000 απαιτούνται πολύ ψηλές δόσεις πρεδνιζόνης, τότε ενδείκνυται η σπληνεκτομή με καλά αποτελέσματα στο 80% των ασθενών. Στους υπόλοιπους η σπληνεκτομή δεν αποδίδει και έτσι απαιτείται συμπληρωματική θεραπεία με κορτικοειδή η κυτταροστατικά (κυκλοφωσφαμίδη, βινκριστίνη, χλωραμβουκίλη, αζαθειοπρίνη). Η μετάγγιση εναιωρήματος αιμοπεταλίων ενδείκνυται σε περιπτώσεις απειλητικής αιμορραγίας για τη ζωή (εγκεφαλος) ή για πολύτιμο όργανο (οφθαλμός). Τα αποτελέσματά της όμως είναι προσωρινά λόγω ταχείας ανάπτυξης αντισωμάτων.

Τα κορτικοειδή<sup>1</sup> είναι γνωστό ότι παρουσιάζουν έντονη ανοσοκατασταλτική δράση παρεμβαίνοντας σε πολλές θέσεις της ανοσολογικής απάντησης. Ως προς την μη ειδική ανοσία: α) απομακρύνουν τα ουδετερόφιλα από την προσκόλλησή τους στο τοίχωμα των αγγείων, κάτι που παρά την αύξηση των κυκλοφορούντων ουδετεροφίλων έχει σαν αποτέλεσμα την εξασθενιση της 1ης γραμμής άμυνας του οργανισμού, β) μειώνουν τον αριθμό των μονοπυρήνων και μακροφάγων, γ) μειώνουν την συνάθροιση-συρροή των μονοπυρήνων και μακροφάγων στην περιοχή της φλεγμονής και δ) καταστέλουν την φαγοκυτταρική ικανότητα των μακροφάγων. Όσον αφορά την ειδική ανοσία: α) καταστέλουν την χυμική ανοσία (μείωση της παραγωγής και αύξηση του καταβολισμού των ανοσοσφαιρινών, επιφέρουν block των υποδοχέων των μακροφάγων προς το Fc μέρος της οψωνικής ανοσοσφαιρίνης) και β) καταστέλουν την κυταρική ανοσία, κυρίως την επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία (τύπου IV ανοσολογική αντίδραση).

Η νοκαρδίωση<sup>5</sup> οφείλεται σε στελέχη του γένους των Nocardeaceae από τα οποία τα υπεύθυνα για πνευμονική εντόπιση είναι η *N. asteroides*, η *N. caniae*, η *N. brasiliensis* και η *N. farcinica*. Οι νοκάρδιες είναι GRAM θετικοί, αερόβιοι μικροοργανισμοί, ακίνητοι, μη δημιουργούντες σπόρους και συνήθως οξεά-

ντοχοί. Μπορούν να απομονωθούν από βρογχικές εκκρίσεις και υποδόρια αποστήματα. Οι καλλιέργειες αίματος και ENY σπάνια βοηθούν στη διάγνωση.

Σήμερα όλο και πιο συχνά η νοκάρδια αναγνωρίζεται σαν ευκαιριακός εισβολέας σε ασθενείς με νόσο του δίκτυοενδοθηλιακού συστήματος, κυψελιδική πρωτεΐνωση, λήψη ανοσοκατασταλτικών μετά μεταμόσχευση οργάνων, λήψη κορτικοειδών και συστηματικό ερυθηματώδη λύκο.

Μικροσκοπικά υπάρχει εκτεταμένη διήθηση από πολυμορφοπύρηνα τοποθετημένα σε μικροαποστήματα από τα οποία η νοκάρδια μπορεί να απομονωθεί με ειδικές χρώσεις. Το γύρω παρέγχυμα συντίθεται από ινοβλαστικό κοκκιωματώδη ιστό.

Η πιο συχνή ακτινολογική εικόνα είναι αυτή της ομοιογενούς μη τρηματικής πύκνωσης με αποστηματική κοιλότητα. Η νόσος μπορεί να επεκταθεί και στον υπεζωκότα και να προκαλέσει εμπύημα. Έχουν αναφερθεί επίσης μονήρεις ή πολλαπλοί όζοι, πυλαία λεμφαδενίτιδα που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό βρογχολίθων και ύπαρξη *fungus ball*.

Οι κλινικές εκδηλώσεις περιλαμβάνουν βήχα, πυώδη η πυοαιματηρή απόχρεμψη, πυρετό, πλευροδυνία και νυκτερινές εφιδρώσεις. Η πορεία είναι συνήθως χρόνια, αλλά σε ασθενείς με ανοσολογικό πρόβλημα μπορεί να εκδηλωθεί οξεία κακοήθης και συνήθως θανατηφόρος πνευμονία όπως στο προς συζήτηση περιστατικό. Μπορεί επίσης να δημιουργηθούν αποστήματα στον υποδόριο ιστό και στον εγκέφαλο, εμπύημα και οστεομυελίτιδα πλευρών. Έχουν αναφερθεί και 3 περιπτώσεις με απόφραξη της άνω κοίλης φλέβας. Στις περισσότερες περιπτώσεις η λοίμωξη είναι ευκαιριακή και έτσι τα σημεία και συμπτώματα της πρωτοπαθούς νόσου μπορεί να περιπλέξουν την κλινική εικόνα της νοκαρδίωσης.

Η θνητότητα των ασθενών με σοβαρή πρωτοπαθή νόσο, οι οποίοι δεν ελάμβαναν κορτικοειδή ή αντινεοπλασματικά φάρμακα ήταν η ίδια με αυτούς που είχαν

οξεία λοίμωξη από νοκάρδια. Οι πιθανότητες ίασης περιορίζονται στο 15-20% σε ασθενείς, οι οποίοι έχουν ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω: α) συμπτώματα διάρκειας μικρότερης των 3 εβδομάδων, β) διάσπαρτη λοίμωξη (εγκεφαλικά αποστήματα), γ) θεραπεία με κορτικοειδή και δ) θεραπεία με αντινεοπλασματικά φάρμακα<sup>6</sup>.

Η θεραπεία εκλογής<sup>7</sup> σήμερα περιλαμβάνει τον συνδυασμό τριμεθοπρίμης 320 mg και σουλφαμεθοξαζόλης 1600 mg ημερησίως από το στόμα ή ενδοφλεβίως. Σε περίπτωση αποτυχίας ή υπερευαισθησίας στις σουλφοναμίδες υπάρχουν εναλλακτικές θεραπείες όπως ο συνδυασμός αμπικιλίνης και ερυθρομυκίνης, η μινοκυκλίνη κι η κυκλοσερίνη, η οποία όμως θα πρέπει να δίδεται με σκεπτικισμό λόγω της δοσοεξαρτώμενης νευροτοξικότητας που προκαλεί.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pare JAP, Fraser RG.: Host defense mechanisms in bronchopulmonary infections. In: Synopsis of Diseases of the Chest 1983, 254-267.
- Pare JAP, Frases RG.: Cystic and Cavitary Disease. In: Synopsis of Diseases of the Chest 1983, 748-760.
- Lillington GA.: Cavitary and Cystic Lesions. In: A Diagnostic Approach to Chest Diseases 1987, 242-256.
- Γαρδίκας ΚΔ.: Ιδιοπαθής θρομβοπενική πορφύρα του Werlhof. Σε: Ειδική Νοσολογία, 1984, 1142-1145.
- Fraser RG., Pare JAP., Pare PD., Fraser RS., Genebreux GP.: Nocardiosis In: Diagnosis of Diseases of the Chest. 1989, 1028-1934.
- Presant CA., Wiernik PH., Serpick AA.: Factors affecting survival in nocardiosis. Am Rev Respir Dis 1973, 108:1444-1447.
- Rhoades ER.: Pulmonary Nocardiosis. In: Current Therapy of Respiratory Disease-2, Cherniack RM, 1986, 56-58.

# Αιμόπτυση, σκίαση πνεύμονος, οστεολυτική βλάβη βραχιονίου

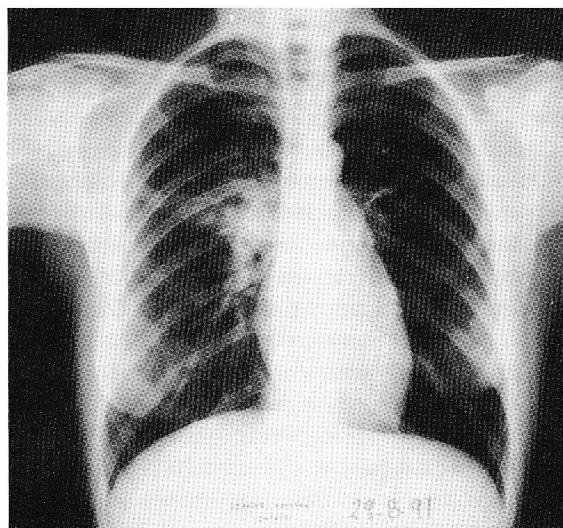
Μ. ΜΑΝΤΑ, Σ. ΓΟΥΓΟΥΛΑΚΗΣ, Η. ΠΟΛΙΤΑΚΗΣ, Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, Ε. ΓΙΑΜΑΡΕΛΛΟΥ, Ε. ΠΙΠΙΝΗ,  
Π. ΦΙΛΑΛΗΘΗΣ

## Ιστορικό

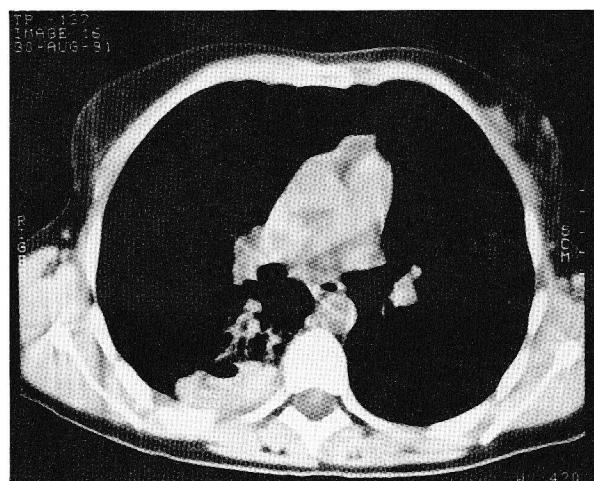
Πρόκειται για γυναίκα 30 χρόνων που πριν 4 μήνες παρουσίασε δεκατική πυρετική κίνηση και ξηρό βήχα. Μετά 10 μέρες ο βήχας έγινε παραγωγικός με δύσοσμα πτύελα. Πριν από 3 μήνες η ασθενής έκανε αιμόπτυση οπότε και έγινε ακτινογραφία θώρακος F/P και υπολογιστική τομογραφία θώρακος (Εικ. 1, 2). Η δερμοαντίδραση φυματίνης (1IU PPD RT 23) ήταν αρνητική. Η ασθενής ετέθη σε αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη και εθαμβούτολη. Δεκαπέντε μέρες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής η ασθενής παρουσίασε ερυθρότητα και πόνο στην πρόσθια επιφάνεια του αριστερού μηρού. Η φλεγμονώδης περιοχή αφαιρέθηκε χειρουργικά και η ιστολογική εξέταση έδειξε «αποστηματική ελκωτική φλεγμονή του δέρματος». Ένα μήνα μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής η δεκατική πυρετική κίνηση υφέθη, η ακτινογραφία θώρακος βελτιώθηκε, η αιμόπτυση της ασθενούς συνεχίστηκε και εμφανίστηκε ήπιος πόνος στην αριστερή κατ' ώμον ἀρθρωση και στο αριστερό βραχιόνιο οστούν. Παρά την αντιφλεγμονώδη αγωγή που δόθηκε στην ασθενή ο πόνος στο αριστερό βραχιόνιο και την κατ' ώμον ἀρθρωση γινόταν ισχυρότερος. Δέκα μέρες πριν την εισαγωγή της η ασθενής διέκοψε την αντιφυματική αγωγή. Εισάγεται στο νοσοκομείο λόγω επιδείνωσης του πόνου και πυρετού 38.5°C.

Συνήθειες και τρόπος ζωής. Καπνίστρια 40 PYS, μηχανολόγος, μητέρα δύο υγιών τέκνων.

Ατομικό αναμνηστικό. Η ασθενής από τριετίας πάσχει από κροταφικού τύπου επιληψία και βρίσκεται σε φαρμακευτική αγωγή με δισκία Tegretol 1/2x3 ημερησίων.



Εικόνα 1



Εικόνα 2

## Φυσική εξέταση

Άτομο με όψη πάσχοντος. Σφύξεις 110/min, αναπνοές 20/min, αρτηριακή πίεση 120/80 mmHg. Ερυθρότητα και άλγος κατά την πίεση κατά το άνω τριτημόριο του αριστερού βραχιονίου οστού. Χωρίς ευρήματα από το αναπνευστικό και τα υπόλοιπα συστήματα.

## Παρακλινικές εξετάσεις

Ht = 36,8%, Hb = 12,4 gr/dl, Λευκά = 11.240/mm<sup>3</sup> (πολυ: 77%, λεμφο: 14%, Μονοπύρηνα: 7%, Ήωσινο: 2%), TKE: 65 mm την 1η ώρα, Αιμοπετάλια: 467.000/mm<sup>3</sup>, Ουρία: 46 mg/dl, Κρεατινίνη: 1 mg /%, Σάκχαρο: 105 mg%, Ουρικό: 2,3 mg%, Na: 136 mEq/L, K: 4,4 mEq/L, Χοληστερίνη: 177 mg%, SGOT: 15U/L, SGPT: 16U/L, γGT:43U/L, Αλκ. Φωσφ.: 9U/L, Γ. ούρων: Eβ 1036, Λεύκωμα: ίχνη σαφή, PO<sub>2</sub> 85 mmHg, PCO<sub>2</sub>: 34 mmHg, PH: 7.38. Ακτινογραφία αρ. βραχιονίου (Εικ. 3).



Εικόνα 3

## Πορεία νόσου

Η ασθενής αμέσως μετά την εισαγωγή της τέθηκε σε τετραπλή αντιφυματική αγωγή με ισονιαζίδη, ριφαμπικίνη, πυραζιναμίδη και στρεπτομυκίνη. Ο πυρετός συνεχίστηκε και η βλάβη στο βραχιόνιο οστού παρουσίασε ακτινολογική επιδείνωση. Έγινε χειρουργικός καθαρισμός της βλάβης στο αριστερό βραχιόνιο οστούν. Στην περιοχή υπήρχε άρθρονο πύον και τοποθετήθηκε παροχέτευση. Στην ασθενή χορηγήθηκε ενδοφλέβια αντισταφυλοκοκκική αγωγή.

## Ακτινογραφία θώρακος - υπολογιστική τομογραφία θώρακος

Ανομοιογενής σκίαση στην περιοχή του κορυφαίου του κάτω λοβού δεξιά, με κοιλοτικό σχηματισμό εντός αυτής.

## Ακτινογραφία αριστερού βραχιονίου

Οστεολυτική βλάβη στη μεσότητα του αριστερού βραχιονίου.

## Διαφορική διάγνωση

1. **Φυματίωση.** Υπέρ της φυματίωσης είναι η ακτινολογική βλάβη στον πνεύμονα, η αιμόπτυση και η μακρά πορεία. Κατά της φυματίωσης είναι η βλάβη στην διάφυση του βραχιονίου και η μη ανταπόκριση στη θεραπεία.

2. **Μυκητιάσεις.** Κατά των μυκητιάσεων είναι η μη ύπαρξη ανοσοκαταστολής.

3. **Λοίμωξη από νοκάρδια ή ακτινομύκητες.** Κατά της διάγνωσης είναι η πολλαπλή εντόπιση χωρίς διάχυτη βλάβη στον πνεύμονα και μη ύπαρξη ανοσοκαταστολής.

4. **Αιματογενής διασπορά σταφυλόκοκκου, ψευδομονάδας ή κλεμποσιέλλας.** Κατά της διάγνωσης αυτής είναι η ήπια και μακρά πορεία της βλάβης στον πνεύμονα. Υπέρ είναι η ύπαρξη οστεομυελίτιδας.

5. **Καρκίνος πνεύμονος.** Υπέρ της διάγνωσης αυτής είναι η ύπαρξη βλάβης στον πνεύμονα και της οστεολυτικής βλάβης στο βραχιόνιο. κατά είναι η μικρή ηλικία της ασθενούς.

## Προτεινόμενοι διανγωστικοί χειρισμοί

1. **Βρογχοσκόπηση.** Κυτταρολογική εξέταση και

καλλιέργεια των υλικών για κοινά μικρόβια, β-koch, μύκητες και νοκάρδια.

2. *Βιοψία βραχιονίου*. Ιστολογική εξέταση οστού. Κυτταρολογική εξέταση και καλλιέργεια πύου για κοινά μικρόβια, β-koch, μύκητες και νοκάρδια.

3. *Υπολογιστικές τομογραφίες θώρακος*, άνω και κάτω κοιλίας και εγκεφάλου.

4. *Σπινθηρογράφημα οστών*.

5. *Επανεξέταση και χρώση κατά Gram* της αποστηματικής βλάβης του δέρματος που είχε αφαιρεθεί πριν την εισαγωγή στο νοσοκομείο.

## Τελική διάγνωση

Από τις καλλιέργειες του πύου και των βρογχικών εκπλύσεων απομονώθηκε νοκάρδια *asteroides*. Το ίδιο μικρόβιο βρέθηκε και στην χρώση κατά Gram των ανωτέρω υλικών όπως και του δέρματος.

## Συζήτηση

Η ασθενής παρουσιάζεται λόγω της σπανιότητας της νόσου και της εντόπισης στο βραχιόνιο οστούν. Η ασθενής δεν ήταν ανοσοκατασταλμένη.

Η νοκάρδια είναι *gram(+)* οξεάντοχο βακτηρίδιο. Υπάρχουν τρία παθογόνα είδος του βακτηριδίου. Η νοκάρδια *asteroides* που καθ' υπεροχή προσβάλλει το αναπνευστικό σύστημα, η *braziliensis* και η *caviae*<sup>1,2</sup>. Δεν ανευρίσκεται στη χλωρίδα του ανθρώπινου οργανισμού και αναπτύσσεται σε περιβάλλον με αυξημένη υγρασία (σαπρόφυτο εδάφους)<sup>3</sup>.

Πύλες εισόδου της νοκάρδια στον οργανισμό είναι το αναπνευστικό σύστημα και το δέρμα<sup>4</sup>. Το αναπνευστικό σύστημα προσβάλλεται με την εισπνοή του μικροοργανισμού όπως και στην ασθενή μας. Το δέρμα με ενοφθαλμισμό του μικροβίου σε αμυχές, συνήθως στα κάτω άκρα<sup>5</sup>. Από τους προσβληθέντες ασθενείς από νοκάρδια ποσοστό 50% είναι ανοσοκατασταλμένοι. Σπάνια αναπτύσσεται σε έδαφος αποφρακτικής πνευμονοπάθειας των πνευμόνων ή σε πνευμονική φυματίωση. Είναι το κατεξοχήν μικρόβιο που προσβάλλει άτομα με κυψελιδική πρωτεΐνωση<sup>5</sup>.

Η ασθενής είχε αμβληχρά έναρξη και πορεία. Τα δεδομένα αυτά συμφωνούν με τη διεθνή βιβλιογραφία. Η κλινική εικόνα της νόσου ποικίλει. Σπανιότατα η νόσος είναι κεραυνοβόλος με πολύ κακή πρόγνωση. Η εντόπιση στο αναπνευστικό σύστημα είναι δυνατόν να είναι μονήρης ή πολλαπλή. Η βλάβη του αναπνευστικού με πολλαπλή εντόπιση συνήθως επιπλέκεται με αιματογενή διασπορά του μικροβίου. Σε ποσοστό 40% των προσβληθέντων ασθενών από νοκάρδια γίνεται

αιματογενής διασπορά του μικροβίου<sup>3</sup>. Εκδηλώσεις από το αναπνευστικό σύστημα είναι ο πυρετός, η καταβολή, η ανορεξία, η απόχρεψη και η αιμόπτυση. Έτσι εύκολα μιμείται την πνευμονική φυματίωση<sup>6,7</sup>. Η κλινική εικόνα μεταβάλλεται ανάλογα με την εντόπιση του μικροβίου σε άλλα συστήματα, επί αιματογενούς διασποράς. Έτσι προσβάλλεται το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα, οι νεφροί, οι οφθαλμοί, το περικάρδιο και τα οστά<sup>4,8</sup>. Η εντόπιση του μικροβίου στα οστά είναι σπάνια και κυρίως γίνεται στη θωρακική μοιρά της σπονδυλικής στήλης σε αντίθεση με την ασθενή που παρουσιάζεται<sup>9</sup>. Η πολλαπλή εντόπιση της νόσου απαντά κατ' εξοψή σε ασθενείς με κακοήθεια, ανοσοκαταστολή ή ανεπάρκεια της κυτταρικής ανοσίας<sup>10</sup>.

Η ακτινολογική εικόνα στον πνεύμονα ποικίλει και μπορεί να λάβει τη μορφή κυψελιδικού τύπου σκίασης με ή χωρίς κοιλοτικό σχηματισμό εντός αυτής όπως και στην ασθενή μας. Μπορεί ακόμη να λάβει τη μορφή μονήρους όζου ή πολλαπλών οζωδών σκιάσεων<sup>10,3</sup>.

Η απομόνωση του μικροβίου γίνεται με καλλιέργεια πτυέλων, βρογχικών εκπλύσεων και προσβεβλημένων ιστών. Τα υλικά αυτά πρέπει να καλλιεργηθούν για επτά έως και 28 ημέρες, λόγω της βραδείας ανάπτυξης του μικροβίου. Προσοχή χρειάζεται όταν καλλιεργούνται πτύελα ή υλικά βρογχοσκόπησης επειδή άλλα ταχέως αναπτυσσόμενα βακτηρίδια, είναι δυνατόν να επικαλύψουν τις μικρές αποικίες της νοκάρδια. Η νοκάρδια είναι δυνατόν να ανιχνευθεί και με ειδική ενζυματική ραδιοανοσολογική μέθοδο. Επίσης το μικρόβιο ανιχνεύεται με Gram χρώση λόγω της ειδικής μορφολογίας του<sup>11,9</sup>.

Θεραπεία εκλογής είναι οι σουλφοναμίδες σε μεγάλες δόσεις. Άλλα φάρμακα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν είναι η ιμιπενέμη, η μινοκυκλίνη, η αμικασίνη, η αμπικιλίνη, η κεφτριαζόνη, η κεφταζίδιμη και η ερυθρομυκίνη. Αποτελεσματικότερα κατά την παρεντερική χορήγηση έχουν αποδειχθεί η ιμιπενέμη, η κεφτριαζόνη, η κεφταζίδιμη και η αμικασίνη<sup>12</sup>. Αρχικά η θεραπεία πρέπει να δίνεται για 1 μήνα ενδοφλεβίως και κατόπιν να συνεχίζεται με χορήγηση των φαρμάκων από το στόμα για μεγάλο χρονικό διάστημα, από 2 έως 12 μήνες. Η ασθενής έλαβε τριμεθοπρίμησουλφαμεθοξαζόλη ενδοφλεβίως και παρατηρήθηκε κλινική και ακτινολογική βελτίωση στον πνεύμονα και το βραχιόνιο οστούν. Στη θεραπεία περιλαμβάνεται και ο χειρουργικός καθαρισμός των τοπικών βλαβών που δημιουργούνται από την αιματογενή διασπορά της νόσου σε άλλα συστήματα. Με την έναρξη της χορήγησης των σουλφοναμίδων οι πιθανότητες ίασης έχουν ανέλθει σε ποσοστό 60 έως 75%. Επιβαρυντικοί προγνωστικοί παράγοντες θεωρούνται η κεραυνοβόλος μορφή της νόσου, η ύπαρξη ανοσοκαταστολής και η πολλαπλή εντόπιση.

Παρά την σπανιότητα της λοίμωξης από νοκάρδια, ο κλινικός γιατρός πρέπει να την υποπτεύεται όταν υπάρχει πνευμονική εντόπιση που μοιάζει με φυματίωση, δερματική και οστεολυτική βλάβη ιδιαίτερα σε νέο άτομο.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Burton DM., Burgess LP.: Nocardiosis of the upper aerodigestive tract. Ear Nose Throat J. 1990, 69:350-3.
- Salh B., Fegan C., Webb A.: Pulmonary infection with nocardia caviae in a patient with diabetes mellitus and liver cirrhosis. THORAX 1988, 43:933-34.
- Harvey B., Simon, Morton N., Swartz.: Nocardiosis In Scientific American Medicine. Robenstein E., Federman D., New York 1991, 8-10.
- Curley RK., Hayward T., Holden SA.: Cutaneous abscesses due to systemic nocardiosis-a case report. Clin Exp Dermatol 1990, 15, 459-61.

- Pascual Z., Gomez Aguinaga MA.: Alveolar proteinosis and nocardiosis: a patient treated by bronchopulmonary lavage. Postgrad Med J 1989, 65:674-7.
- Boiron P.: Nocardiosis. Rev Prat 1989, 39:1683-7.
- Heffner JE.: Pleuropulmonary manifestations of actinomycosis and nocardiosis. Semin Respir Infect 1988, 3:352-61.
- Bross JE., Gordon G.: Nocardial Meningitis: case reports and review. Rev Infect Dis 1991, 13:160-5.
- Issam Awad, Janet W Bay, Pettersen J.: Nocardial Osteomyelitis of the spine with epidural spinal cord compression - a case report. Neurosurgery 1984, 15:254-256.
- Kramer MR.: The radiographic appearance of pulmonary nocardiosis associated with AIDS. CHEST 1990, 98:382-5.
- Angeles AM., Sugar Am.: Rapid diagnosis of nocardiosis with an enzyme immunoassay. J Infect Dis 1987, 155:292-6.
- Wallace RG., Steele LC.: Antimicrobial susceptibility patterns of nocardia asteroides. Antimicrob Agents Chemother 1988, 32:1776-9.

## 7<sup>ο</sup> Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος

Η Εταιρεία Μελέτης Πνευμονοπαθειών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος, διοργανώνει το 7ο Πανελλήνιο Ιατρικό ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ, σε διεθνή συμμετοχή, που θα γίνει στο Ξενοδοχείο «MAKEDONIA PALACE», της Θεσ/νίκης από 2 έως 5 Δεκεμβρίου 1993.

ΠΡΟΘΕΣΜΙΑ ΥΠΟΒΟΛΗΣ ΕΡΓΑΣΙΩΝ μέχρι 30 Σεπτεμβρίου 1993

Δικαιώμα συμμετοχής μέχρι	30-9-93	μετά	1-10-93
Ειδικοί Ιατροί	8.000 δρχ.	10.000 δρχ.	
Ειδικευομένοι	6.000 δρχ.	8.000 δρχ.	

Πληροφορίες: Στον Γεν. Γραμματέα του Συνέδριου Επικ. Καθηγητή κ. Λάζαρο Σιχλετίδη, τηλεφ. 031/950-276 πρωΐνες ώρες, FAX 031/950-253.

Ο Γεν. Γραμματέας  
της Οργανωτικής Επιτροπής

Λάζαρος Σιχλετίδης  
Επικ. Καθηγητής Α.Π.Θ.

# **ARDS μετά από ευκαιριακή λοίμωξη του αναπνευστικού, επί εδάφους ΣΕΛ υπό αγωγή.**

ΤΑΜΒΑΚΗΣ Β., ΤΡΑΓΑΡΑΣ Σ., ΒΕΝΕΤΟΥΛΗΣ Δ., ΜΠΛΑΖΟΓΙΑΝΝΑΚΗΣ Γ., ΑΝΤΩΝΙΟΥ Δ.

## **1. Ιστορικό**

Γυναίκα 31 ετών.

**Αιτία εισόδου:** Εισάγεται λόγω υπερπυρεξίας από 7ημέρου και δύσπνοιας με βήχα ξηρό μη παραγωγικό από 3ημέρου. Ορθόπνοια υπό  $O_2$  VM 50% από 24ώρου. Μικροοζώδεις και κυψελιδικές σκιάσεις ακτινογραφικώς από 24ώρου.

**Παρούσα Νόσος:** Η ασθενής πάσχει από Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) από το 1981. Η διαγνωση τεκμηριώθηκε ακράδαντα το 1987 και πρόσφατα διεγνώσθη νεφρική προσβολή. Έχει επανειλημμένες εισαγωγές είτε λόγω επεισοδίων αιμολυτικής αναιμίας, είτε λόγω εμπυρέτων με κωλικοειδή άλγη και κοιλιακή ευαισθησία (χωρίς λοίμωξη), είτε λόγω αρθραλγιών είτε λόγω ουδετεροπενίας εξ αιτίας της αγωγής της. Στις 24/11/90 εισήχθη στην Ρευματολογική Κλινική του ΠΓΓΝΑ διότι, ενώ ευρίσκετο υπό Prezolon 45 mg και Imuran 150 mg από μηνός, παρουσίασε από 6ημέρου υπερπυρεξία. Η α/α θώρακος ήταν αρνητική και λόγω απομόνωσης εντεροκόκκου στην ουροκαλλιέργεια ετέθη υπό Ceclor χωρίς όμως κλινική ανταπόκριση.

Από 2ημέρου δύσπνοια και ξηρός βήχας.

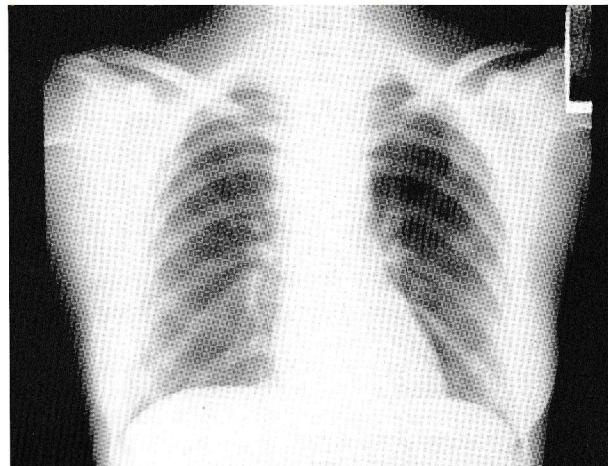
**Ακτινογραφικώς:** μικροοζώδεις και κυψελιδικές σκιάσεις σε όλα τα πεδία (εικ. 1). Τίθεται υπό IV Bactrimel AMP 2x3, IV INH AMP 300 mg και IV Rifampicin 600 mg.

Την επομένη 25/11/90 η ασθενής αναπτύσσει ορθόπνοια και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, τίθεται υπό VM 50% και μεταφέρεται στην ΜΕΘ/ΚΑΑ/ΝΝΘΑ, όπου την επομένη διασωληνώνεται και τίθεται υπό μηχανική αναπνοή.

**Ατομικό Αναμνηστικό:** — Παντρεμένη, με δύο φυσιολογικά παιδιά.

— Μητέρα της προ 2ετίας εμφάνισε πνευμονική TBC και έλαβε δμηνο σχήμα.

— Ο πατέρας της νοσηλεύθηκε για πνευμονική TBC



Εικόνα 1: Χωρίς παθολογικά ευρήματα.

προ 20ετίας στο ΝΝΘΑ.

— Προ βετίας μετά από ρωγμώδες κάταγμα ΔΕ μεταταρσίου και κλινοστατισμό ανέπτυξε θρομβοφλεβίτιδα ΔΕ ιγνακής φλέβας με αποτέλεσμα μόνιμη λειτουργική ανεπάρκεια (μόνιμο οίδημα και υπερθεμία ΔΕ σκέλους).

— Ανεπάρκεια G-6-PD.

## **2. Φυσική εξέταση**

· Ατομο αρτιμελές με πλήρη συνείδηση, πυρετό  $39,1^{\circ}\text{C}$  και όψη πάσχοντος.

**Αναπνευστικό:** Ορθόπνοια, 46 αν./min υπό  $O_2$  VM 50% με κινητοποίηση επικουρικών μυών. Περιφερική κυάνωση. Άφθονοι λεπτοί μη μουσικοί ρόγχοι μέσων και κάτω πεδίων.

**Κυκλοφορικό:** Σφύξεις 130/min ρυθμικές ΑΠ 140/80 mmHg. Σφαγίτιδες (—)

Τόνοι Κ.Φ., φυσήματα (-).

Ηπαρ και σπλήν αψηλάφητα. ΚΦΠ 25 cm H<sub>2</sub>O.

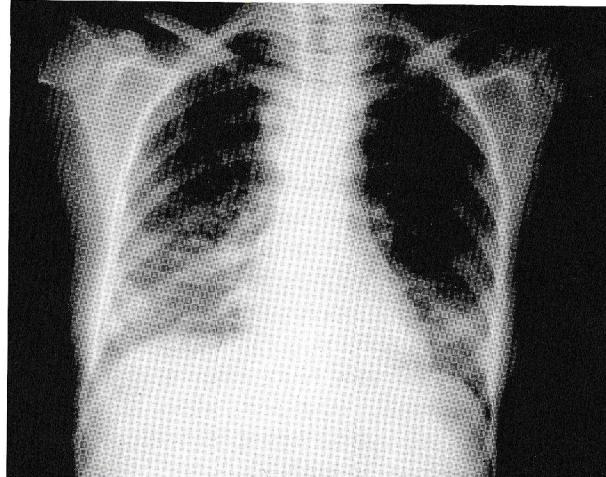
Η κνήμη ΔΕ θερμότερη και ελαφρά οδηματώδης.

Πεπτικό: Εντερικοί ήχοι παρόντες — κοιλιά μαλακή και ευπίεστη.

Στόμα και φάρυγγας ΚΦ. Περιεδρικό απόστημα (-).

Λεμφαδένες: αψηλάφητοι.

Λοιπά συστήματα: Χωρίς ευρήματα.



### 3. Εργαστηριακά Ευρήματα

Γεν. αίματος: Ht 41%, Hb 13 gr, Λευκά αιμοσφαίρια 6600/mm<sup>3</sup> (Π 77%, Λ 4%, Μ 1%, Ρ 16%, Μεταμελοκύτταρα 2%), PLT 146000/mm<sup>3</sup>, TKE 118.

Γεν. ούρων: EB1020 Αντιδρ. οξινη, Λευκ. ίχνη σαφή, Σαχκ. (-). Πυοσφ. 15-29 ΚΟΠ Ερυθρά 8-10 ΚΟΠ.

Λεύκωμα ούρων 24ώρου 1,43 gr. Σάκχ. αίματος 164 mg. Ουρία 42 mg. Κρεατινίνη 0,8 mg. K<sup>+</sup> 4,7 MEG/L, Na<sup>+</sup> 140 MEG/L, Ca<sup>++</sup> 8,8, P 4,1, Fe<sup>++</sup> ούρων 116. Χολερυθρίνη 0,6, SGOT 52 IU, SGPT 33 IU, CPK 33, LDH 273 IU, αμυλάση 55 IU, ALP 127 γGT 18. Λευκώματα 6,3 gr. Λευκωματίνες 3,1 gr, γ-σφαιρίνη 240, σφαιρίνες 2,8 gr, IgA 387 mg/dl (85-385), IgG 976 mg/dl, (564-1765), IgM 298 mg/dl (45-250), C<sub>3</sub> 431 (↓), C<sub>4</sub> 113 (↓), PT 12'', APTT 37'', Ινωδογόνο 400 mg/dl, HbS Ag (-), VDRL (-), ELISA για HIV (-), MONOTEST (-), TOXOTEST (-), άμεσος COOMBS (-), έμμεσος (-), ψυχροσυγκολητίνες (-), Κρυοσφαιρίνη (-), VIDAL (-), Right (-).

Μυελός: αρκετά μυελικά κύτταρα όλων των σειρών σε διάφορα στάδια ωρίμανσης.

Απλή για B. KOCH μυελού (-) (X2).

Καλλιέργεια βρογχικών εκκρίσεων αεροβίως ουδέν (X4).

Χοληστερίνη 80, Τριγλυκερίδια 190.

PO<sub>2</sub> 66, PCO<sub>2</sub> 28, pH 7,44, HCO<sub>3</sub> 28, υπό O<sub>2</sub> VM 50%, 36 αναπνοές/min.

HKG: φλεβοκομβική ταχυκαρδία.

Η ασθενής καθετηριάσθηκε με καθετήρα SWAN-GANZ και στις 27/11 και 28/ αντίστοιχα μετρήθηκαν πιέσεις:

ART	87/21	58	107/44	62
PA	28/18	23	36/27	31
CVP		14		29
PWP		16		21
CO		7,1 (4,3)		7,5 (4,6)
SVR		538 (888)		434 (707)

Ακτινολογικώς: 18/11/90 πρακτικά φυσιολογική α/φια  
24/11/90 διάχυτα άφθονα κυψελιδικά και μικροοζώδη στοιχεία αμ-

Εικόνα 2: Μικροοζώδεις και κυψελιδικές σκιάσεις σε όλα τα πεδία.

φιπλεύρως (Εικ. 1).

25/11/90 Επίταση και συρροή των ανωτέρω στοιχείων.

26/11/90 Εικόνα ARDS (εικ. 2).

### Συζήτηση

Είναι προφανές ότι η ασθενής εμφανίζει ανασολογικά ελλείμματα.

1. Ο ΣΕΛ επηρεάζει τόσο το συμπλήρωμα (λόγω κατανάλωσής του σε αυτοάνοσες αντιδράσεις), όσο και τα λεμφοκύτταρα και τα μονοκύτταρα, καθώς επίσης και την παραγωγή ιντερφερόνης. Η συγκεκριμένη άρωση δεν έχει μειωμένο C<sub>3</sub>C<sub>4</sub>.

2. Η χορήγηση IMURAN καταστέλλει την παραγωγή όλων των κυττάρων του μυελού, κυρίως όμως τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Η ασθενής έχει όντως σχετικά λίγα πολυμορφοπόρηνα (αν ληφθεί υπ' όψιν η κινητοποίηση των προσκολλημένων στα αγγεία πολυιωρφοπυρήνων από την πρεδνιζόνη), και ελάχιστα λεμφοκύτταρα (264 mm<sup>3</sup>) και μονοκύτταρα (66/ mm<sup>3</sup>). Η ύπαρξη άφθονων ραβδοπυρήνων (1056/mm<sup>3</sup>) και αρκετών μεταμυελοκυττάρων (132/mm<sup>3</sup>) δείχνει ζωτικό μυελό, που απαντά ικανοποιητικά σε έντονη αντιγονική πρόκληση, παρά την αρχική καταστολή.

3. Η δράση της πρεδνιζόνης είναι γνωστή και πολλαπλή. Αυξάνονται φαινομενικά τα κυκλοφορούντα πολυμορφοπόρηνα λόγω της προαναφερθείσας αναδιάταξης του πληθυσμού τους, ενώ ουσιαστικά ο απόλυτος αριθμός τους είναι μειωμένος και προφανώς δεν συρρέουν και δεν μεταναστεύουν στους πάσχοντες ιστούς και στην περιοχή της φλεγμονής. Μειώνονται

δραστικά τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα, με αποτέλεσμα ιδιαίτερα παθητικό για την άμυνα εναντίον παθογόνων που είναι ενδοκυτταρικά (αναζωπύρωση παλαιάς TBC). Πλην της ποσοτικής επίδρασης, υπάρχει και ποιοτική, με μειωμένη συνάθροιση και συρροή στην περιοχή αντιγονικής πρόκλησης, καθώς επίσης και αποκλεισμός των υποδοχέων τους απέναντι στο FC μέρος του μορίου των ανοσοσφαιρινών, που έχουν ήδη οψονίσει τον παθογόνο μικροοργανισμό. Άλλα και η χυμική ανοσία επηρεάζεται, με μειωμένη παραγωγή σφαιρινών και υπερκαταβολισμό λευκωμάτων.

Η συγκεκριμένη ασθενής δεν φαίνεται να έχει μειωμένες σφαιρίνες, πιθανόν λόγω υπερπαραγωγής τους, λόγω της αυτοάνοσης υποκείμενης νόσου.

Και η κυτταρική ανοσία παραβλάπτεται σημαντικά από την πρεδνιζόνη. Η MANTOUX της άρρωστης ήταν αρνητική, και αυτό μπορεί να αποδοθεί στα λαμβανόμενα στεροειδή.

Λόγω των ανωτέρω ανοσολογικών ελλειμμάτων είναι δυνατόν η «φυσιολογική» ακτινογραφία της 18/11/90 να μην απεικονίζει υπάρχουσα ήδη πνευμονία ή και κεχροειδή διασπορά (παρεμπόδιση αρχικά κοινής φλεγμονής και αργότερα του σχηματισμού φυματίου λόγω μειωμένης φυματινικής αντίδρασης του οργανισμού). Προσεκτική ανάγνωση των ακτινογραφιών των δύο τελευταίων μηνών, πιθανόν απεικονίζει λίγα μικροοζώδη στοιχεία στα κατώτερα πεδία. Συμπερασματικά η ασθενής έχει ανοσολογικά ελλείμματα, τόσο στον μηχανισμό της μη ειδικής, όσο και στον μηχανισμό της ειδικής ανοσίας και μάλιστα και την κυτταρική και την χυμική ανοσία, με αποτέλεσμα να διατρέχει κίνδυνο από οποιοδήποτε είδος μικροοργανισμού. Έτσι στις 18/11/90 με υπερπυρεξία, χωρίς οδηγό σύμπτωμα, αρνητική ακτινογραφία θώρακος και θετική ουροκαλλιέργεια, η αντιμετώπισή της έπρεπε να είναι επιθετική, δηλαδή να εισαχθεί σε νοσοκομείο, να παρθούν αιμοκαλλιέργειες, κ.λ.π., να τεθεί επιθετική εμπειρική αγωγή για κοινά μικρόβια (π.χ. Αμικασίνη + Κεφταζίδιμη) και ενώ θα αναμένονται τα πρώτα αποτελέσματα, να περιμένουμε τυχόν επιπλέον ενδείξεις.

Και πράγματι στις 22/11/90 υπό CECLOR CAPS η ασθενής εμφανίζει βήχα ξηρό και δύσπνοια, οδηγά σημεία μακράν του ουροποιητικού, που δεν αξιολογήθηκαν ούτε διερευνήθηκαν εργαστηριακά, παρά την εμμονή της υπερπυρεξίας από 4 ημέρων ήδη.

Χάθηκαν έτσι τουλάχιστον δύο μέρες, και η ασθενής εισάγεται με άφθονες μικροοζώδεις και κυψελιδικές σκιάσεις αμφιπλεύρως, που τεκμηριώνουν την προσβολή του αναπνευστικού και περιορίζουν δραματικά την διαφορική διαγνωστική:

Ευθύς εξ αρχής τονίζεται ότι δεν θα προταθούν θεωρητικές διαγνώσεις βάσει μεμονωμένων δεδομένων (π.χ. καρκινωματώδης αιματογενής διασπορά, σαρκο-

είδωση), αλλά πιθανές διαγνώσεις που θα συνθέτουν τα περισσότερα δεδομένα της συγκεκριμένης άρρωστης.

#### 1. TBC αιματογενής διασπορά (Κεχροειδής φυματίωση)

Υπέρ, το ανοσολογικό έλλειμμα, η ακτινολογική εικόνα, η υπερπυρεξία, το ατομικό αναμνηστικό οικογενειακής έκθεσης, οι πιθανές προϋπάρχουσες ακτινογραφικές ενδείξεις υπό το φως της εντυπωσιακής ακτινογραφικής εικόνας.

Κατά, η ραγδαία εξέλιξη κλινικά και ακτινογραφικά.

#### 2. Μυκητιαστική αιματογενής διασπορά π.χ. ασπέργιλος, κρυπτόκοκος, κοκκιδιοειδής.

Υπέρ, το ανοσολογικό έλλειμμα, η ακτινογραφική εικόνα, η υπερπυρεξία.

Κατά, η σχετική σπανιότητα στην Ελλάδα λόγω κλιματολογικών συνθηκών και η απουσία άλλων σχετικών ευρημάτων π.χ. εγκεφαλίτιδα κρυπτοκοκκική, ιγμορίτιδα από σπέργιλλο, στοματίτιδα και φαρυγγίτιδα από CANDIDA.

#### 3. Προσβολή από CMV± PNEUMONOCYSTIS CARINII.

Κατά, η σπάνια σχετική ακτινολογική εικόνα.

#### 4. Πολλαπλά σηπτικά έμβολα από την προϋπάρχουσα θρομβοφλεβίτιδα.

Κατά, η σπάνια σχετική ακτινολογική εικόνα, η έλλειψη κοιλοτήτων, εμπυγμάτων, πνευμοθώρακα και φυσημάτων από τις δεξιές καρδιακές βαλβίδες.

Με δεδομένη την βαρύτητα της κλινικής εικόνας κατά την εισαγωγή (υπό O<sub>2</sub>, VM 50%, PO<sub>2</sub> 66, PCO<sub>2</sub> 28, και 35-45 αναπνοές/min) και την καλπάζουσα κλινική πορεία (διασωλήνωση και μηχανική αναπνοή υπό ΡΕ-ΕΡ εντός 48ώρου από της εισαγωγής), την περιορισμένη δυνατότητα επιθετικών επεμβατικών διαγνωστικών μεθόδων, την γνωστή ανεπάρκεια G-6-PD που περιορίζει την χρήση ορισμένων χημειοθεραπευτικών και την ήπια νεφρική συμμετοχή προτείνουμε:

#### 1. Λήψη όλων των απαραιτήτων υλικών για καλλιέργειες, βιοψίες και ορολογικές εξετάσεις για βακτηρίδια, μύκητες και ιούς πριν ή κατά την έναρξη αγωγής. Βυθοσκόπηση, οσφυονωτιαία παρακέντηση.

#### 2. Έναρξη επιθετικής εμπειρικής αντιβιωσης με κύρια κατεύθυνση το μυκοβακτήριο της φυματίωσης, τις μυκητιάσεις και τις πιθανές επιλοιμώξεις της μηχανικής αναπνοής.

Προτείνονται:

INH 300 mg IV

RIFAMPICIN 600 mg IV στάγδην

CIPROFLOXACIN 400 mg IV στάγδην

AMPHOTERICIN B 0,5 mg/kgr.

Η ριφαμπικίνη θα παιξει και ρόλο αντιβιοτικού για κοινά μικρόβια Gram (+) και Gram (—), ενώ η κινολόνη

προτείνεται (λίγο ανορθόδοξα) και για την αντιφυματική της δράση εφ' όσον δεν φαίνεται να προέχει η λοιμωξη από κοινά μικρόβια.

Η αποβολή των ανωτέρω χημειοθεραπευτικών και από το ήπαρ αποτέλεσε επί πλέον κριτήριο για την επιλογή τους.

#### ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Salin S.A., Lakshminaraxan S.: Tuberculosis after corticosteroid therapy. Br. J. Dis. Chest, 1976; 5:216.
2. Hawkins C., Armstrong D.: Fungal infections in the immunocompromised Host Clin Haemator. 1984; 13:599.
3. Young L.S.: Empirical antimicrobial therapy in the neutropenic Host (Editorial) N. Engl. J. Med., 1986; 315:580.

NEO

# RULID® 150mg

ΔΙΣΚΙΑ ΕΝΗΛΙΚΩΝ

roxithromycine, ROUSSEL



ΤΟ ΣΥΓΧΡΟΝΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ  
ΓΙΑ ΤΙΣ ΚΑΘΗΜΕΡΙΝΕΣ ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ  
ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΟΤΙΚΟΥ

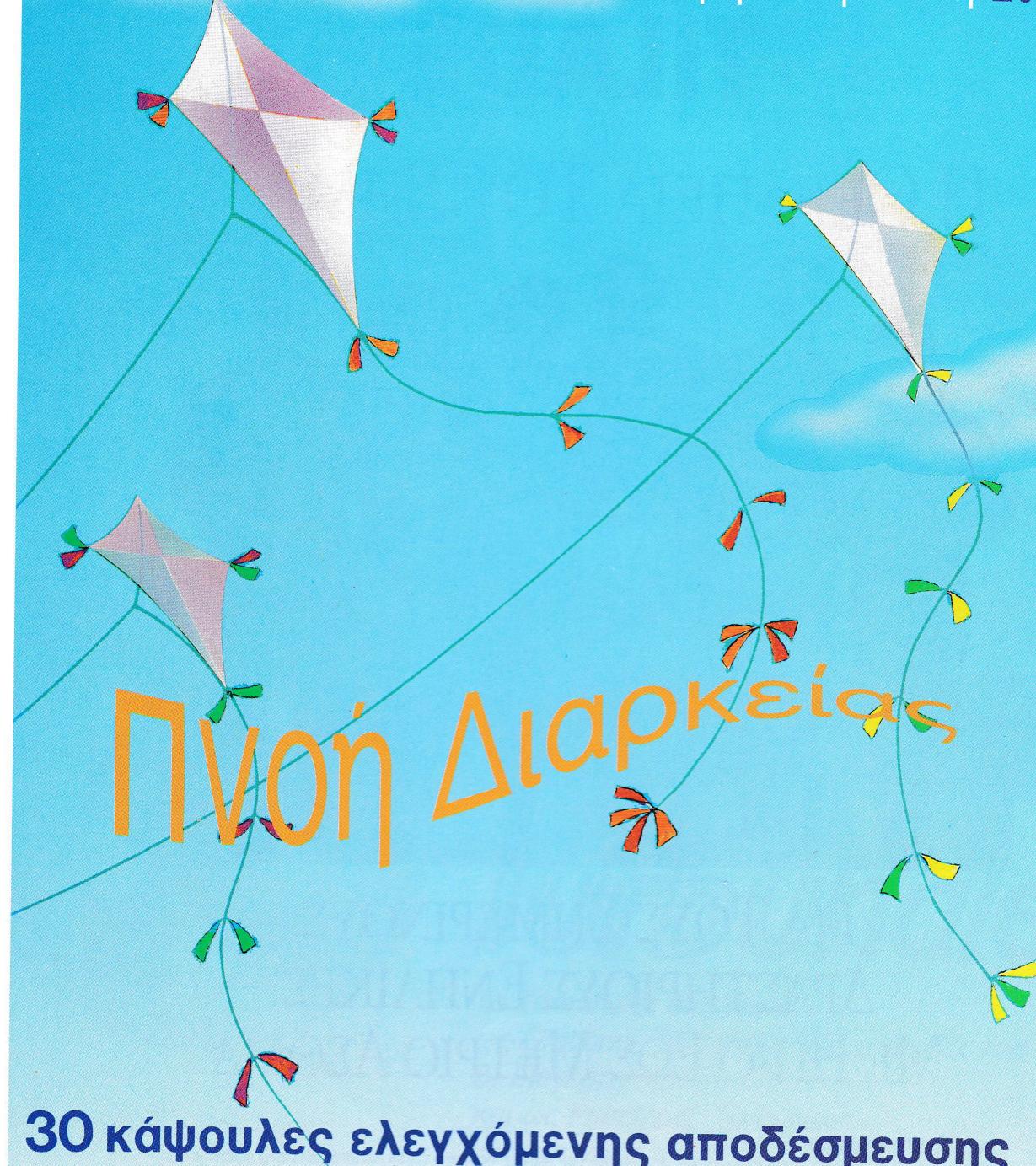
**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Οι ενδείξεις περιορίζονται στους εντίκες, ασθενεις – σε λοιμώξεις από ευαισθητούς μικροφραγμάτους, (όπως καθορίζεται παραπάνω) και κυρίως αει • Ω. Ρ.Λ. λοιμώξεις • λοιμώξεις του αναπνευστικού • λοιμώξεις του γεννητικού, εκτός από τις νονοκοκκές λοιμώξεις & λοιμώξεις του δέρματος • προρύλη μετά από επορι με μινιγκοκοκκινή μινιγκτίδα. **ΑΝΤΕΔΕΕΣΙΣ:** • νωαστή αλλεργία στις μακρολίδες • συνδυασμός με αγγειοσυστατικά αλκαλοειδή της ερυταμίνης, κυρίως εργασταίη και διαδροσροταμίνη (βλ. αλληλεπιδράσεις). • Κύπη: η ασφάλεια της roxithromycin σε γυναίκες κατά την κύπη δεν έχει διαπιστωθεί. Μελέτες σε πολλά πειραματόζωα δεν έδειξαν καμιά τεραπογενετική ή εμβυτοδική δράση σε δόσεις μέχρι και 200 mg/Κg/ημέρα, δηλ. 40 φορές υψηλότερα από τη δόση που συνιστάται στον ανθρώπο • κατά το θηλασμό. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** • δυσοπτικά φαινόμενα: ναυτία, έμετος, επιγαστρία, διάρροια, αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος • μεδιανική αύξηση της AST-ALT τρανσαφεράση. Το οποίο σπάνια μπορεί να προκαλεσει χόλοστατη ιηταπίδα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Εκδηλώσεις εργοτού σε μεθονότητα πειραρχικής νεκρώσης έχουν ανφερθεί, μετά από συγχρονη χορήγηση μακρολίδων και παραγγαγμάν της ερυταμίνης ή άλλων αγγειοσυστατικών υαλών. Ένας τέτοιος συνδυασμός αντενδείκνυται. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ-ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Εντίλεξε. Από το στόμα 300 mg/ημέρα. 1 δισκίο το πρωί και 1 το βράδυ, κατά προτίμηση πριν τα γεύματα. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Κουτί των 10 δισκίων σε blister. A. ΤΙΜΗ: 4.062 Δρ.

**ROUSSEL**  
HELLAS

ΛΕΩΦ. ΚΗΦΙΣΙΑΣ 20, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ - ΤΗΛ. 6849605-6  
ΑΙΓΑΙΟΥ 102, 55 133 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ - ΤΗΛ. 031-421287

# Bronchogeril®

'Ανυδρη Θεοφυλλίνη 200 mg



Πνοή Διαρκείας

30 κάψουλες ελεγχόμενης αποδέσμευσης  
χορηγείται ανά 12 ωρού



Παρασκευάζεται από την

**Π. Ν. Γερολυμάτος ΑΕΒΕ**  
Μιχαλακοπούλου 35, 115 28 Αθήνα,  
Τηλ.: 7248193-6  
Θεσσαλονίκη: Ν. Δημητρακόπουλος  
Ναπ. Ζέρβα 4, Τηλ.: 816.715, 816.863



# TILADEX®

## Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΣΗΜΕΡΑ



### ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΗΜΕΡΙΝΟΥΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ ΜΕ ΉΠΙΟ ΕΩΣ ΜΕΤΡΙΟ ΑΣΘΜΑ

#### ΣΥΝΟΠΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

**Μορφή:** Το TILADEX είναι ένα δοσιμετρικό aerosol για εισπνοές που περιέχει ποσότητα για 56 εισπνοές, από 2mg nodocromil sodium η κάθε μία. **Ενδείξεις:** Το TILADEX ενδείκνυται για την συντηρητική θεραπεία της αναστρέψιμης αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, συμπεριλαμβανομένων του άσθματος και της ασθματικής βρογχίτιδας. **Δοσολογία και Τρόπος Χρήσεως:** Σε ενήλικες και παιδιά άνω των 12 χρόνων 2 εισπνοές (4 mg nodocromil sodium) δύο φορές την ημέρα. Εάν είναι αναγκαίο, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές τέσσερις φορές την ημέρα. **Παιδιά κάτω των 12 χρόνων:** Συνιστάται να μη χρησιμοποιείται το TILADEX γιατί σ' αυτή την ηλικία είναι ακόμη υπό μελέτη. Το TILADEX προορίζεται για τακτική καθημερινή χρήση και δεν πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σ' ένα οξύ επεισόδιο. **Παρενέργειες, προφυλάξεις, αντενδείξεις:** Λιγές παρενέργειες έχουν αναφερθεί, κυρίως πονοκεφάλους και ναυτία. Το TILADEX χρησιμοποιείται με προσοχή σε έγκυες ή θηλάζουσες μητέρες. Δεν υπάρχουν ειδικές αντενδείξεις.

**REMEK Φάρμακα – Καλλυντικά Α.Ε. Κατεχάκη 58, Ν. Ψυχικό, τηλ. 6714.851-2**

**FISONS**  
Pharmaceuticals

# ΤΟ ΟΛΟΚΛΗΡΩΜΕΝΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΕΙΣΠΝΟΩΝ



## Turbuhaler®

Το Turbuhaler διατίθεται  
ως **Dracanyl Turbuhaler** για εισπνοές του  
 $\beta_2$ -διεγέρτη τερβουταλίνη  
και ως **Pulmicort Turbuhaler**  
για εισπνοές του κορτικοστεροειδούς  
βουδεσονίδη

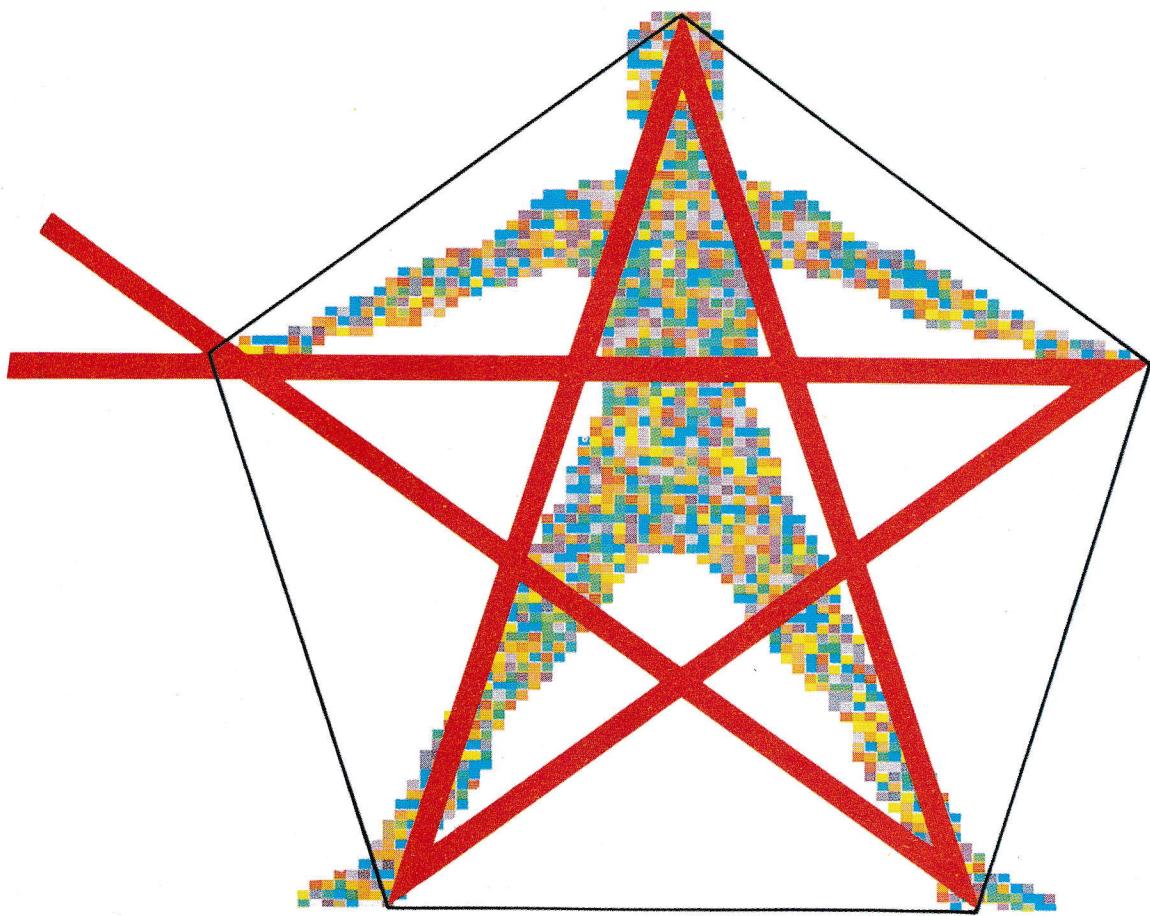
**ASTRa**  
Astra Ελλάς A.E.

Ζωοδόχου Πηγής 7, 152 31 Κ.Χαλάνδρι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 64.76.523

Αντιπρόσωπος - Διανομέας: **ΦΑΡΜΑΛΕΞ Α.Ε.Β.Ε.** Τηλ. Παραγγελιών: (01) 60.39.378-9, 60.39.283

# FARMORUBICIN®

epirubicin



## A multidimensional approach to cancer chemotherapy

**ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΙΣ -** Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με βαριά μυελοκαταστολή που έχει προκληθεί από προηγούμενες αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες ή μετά από ακτινοθεραπεία. Αντενδείκνυται επίσης σε ασθενείς στους οποίους έχουν ήδη χορηγηθεί οι μεγιστες αθροιστικές δόσεις, άλλους ανθρακυκλίνους, όπως δάοξρουβικίνη ή δαυνορουβικίνη.

Η FARMORUBICIN® αντενδείκνυται σε ασθενείς με καρδιακή βλάβη ή ιστορικό καρδιακής βλάβης.

**ΠΡΟΦΥΛΑΞΙΣ -** Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών έχουν δείξει ότι η FARMORUBICIN® είναι λιγότερο καρδιοτοξική από την δάοξρουβικίνη.

Η ανάλογια των συνολικών δόσεων, εριρουβικίνη, που μπορούν να προκαλέσουν την ίδια λειτουργική βλάβη στην καρδιά, υπολογίστηκε σε μια συγκριτική μελέτη, όπου είναι της τάξης του 2:1. Σε ασθενείς που δεν είχαν κάνει προηγούμενα χημειοθεραπεία με δάοξρουβικίνη, περιστατικά καρδιακής βλάβης αναφέρθηκαν μετά από αθροιστικές δόσεις που ξεπερνούσαν τα 1.000 mg/m<sup>2</sup>.

Η καρδιακή λειτουργία θα πρέπει να παρακολουθείται προσεκτικά κατά τη διάρκεια της αγωγής για να ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης του τύπου που ήδη έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες, για τις οποίες έχει αναφερθεί καρδιακή βλάβη, ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ο κίνδυνος είναι μεγαλύτερος σε ασθενείς με ταυτόχρονη ή προηγούμενη ακτινοβολήση της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής ή σε εκείνους που βρίσκονται σε αγωγή με άλλους δυνητικούς καρδιοτοξικούς παραγόντες.

Τα πλεονεκτήματα που προκύπτουν από τη συνέχιση της αγωγής και την υπέρβαση της αθροιστικής δοσολογίας θα πρέπει να εκτιμήθουν προσεκτικά εναντί της πιθανότητας να αυξήσει ο κίνδυνος καρδιακής βλάβης, ίδιου τύπου με αυτον που έχει περιγραφεί για τις άλλες ανθρακυκλίνες. Εχει αναφερθεί ότι αυτή η καρδιακή βλάβη μπορεί να συμβεί ακόμα και αρκετές εβδομάδες μετά τη διακοπή της θεραπείας και να μην ανταποκρίνεται στις συνήθεις ειδικές αγωγές.

Σε περιπτώση ταυτόχρονης ή προηγούμενης ακτινοβολήσης της μεσοθωρακικής περικαρδιακής περιοχής, η μεγιστη αθροιστική δόση πρέπει να ελαττωθεί στο 400-450 mg/m<sup>2</sup> επιφανειας άσματος.

Όπως οι άλλοι κυτταροθεραπευτικοί παράγοντες, η εριρουβικίνη μπορεί να προκαλέσει υπερουριχμία σαν αποτέλεσμα της γηρήσης λύσης των νεολασματικών κυττάρων. Τα επίπεδα ουρικού οξεώς

στο αίμα θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά, για να ελεχθεί φαρμακολογικά το φαινόμενο αυτό.

Μέχρι σήμερα δεν υπάρχει οριστική απάντηση ως προς το αν το φάρμακο αυτό επηρεάζει αρνητικά την γονινότητα στον άνθρωπο, αν προκαλεί τερατογένεση ή άλλες βλάβες στο έμβρυο. Τα πειραματικά ωστόσο δεδομένα υποστηρίζουν την άποψη ότι η εριρουβικίνη έχει μεταλλαξιογόνες ιδιότητες και είναι καρκινογόνος στα πειραματόβια.

Η FARMORUBICIN® μπορεί να προσδώσει κοκκινή χρώμα στα ούρα επί 1-2 ημέρες μετά τη χρήση.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ -** Εμπτός από τη μυελοκαταστολή και την καρδιοτοξικότητα έχουν περιγραφεί οι παρακάτω ανεπιθύμητες δράσεις:

- ολώνεια, συνήθως αναστρέψιμη, εμφανίζεται στο 60-90% των περιστατικών, συνοδεύεται από αναστολή αναπτύξεως γενιών στους άρρενες
- βλεννογόνιτς, μπορεί να εμφανιστεί 5-10 ημέρες μετά την έναρξη της αγωγής, συνήθως περιλαμβάνει στοματίτιδα με περιοχές επιδημιών εξελκώσεων, κυρίως κατά μήκος των πλευρών της γλώσσας και στον υπογλωσσιαίο βλεννογόνο
- γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτιά, έμετος και διάρροια
- υπερπυρεία

**ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ -** Η FARMORUBICIN® πρέπει να χορηγείται μόνο κάτω από την επίβλεψη ειδικά εκπαιδευμένων γιατρών που είναι έμπειροι στις αγωγές με χημειοθεραπευτικούς παραγόντες.

Η εναρξη της αγωγής απαιτεί προσεκτικό έλεγχο των διαφόρων εργαστηριακών παραμέτρων και της καρδιακής λειτουργίας.

**ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ — FARMORUBICIN®**

- κουτί που πριέχει ένα φιαλίδιο με 10 mg λυόφιλη σκόνη εριρουβικίνη hydrochloride και 50mg λακτόζη και μια φύσιγγα διαλυτού με 5 ml ενέσιμο νερό.



# Mandocef<sup>®</sup>

cefamandole nafate

Το κεντρικό αντιβιοτικό ευρέος φάσματος

- Στην Πνευμονία
- Στην Χειρουργική προφύλαξη
- Σε χολαγγεϊτίδες
- Σε χολοκυστεκτομές
- Σε Μείζονες ορθοπεδικές επεμβάσεις
- Στην Καρδιοχειρουργική
- Στην Καισαρική Τομή.



**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ - ΥΠΕΡΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ:** Αναφέρθηκαν περιπτώσεις κηλιδοβλαπτόδωσυς εξανθήματος, κνιδώσεως, ηωσινοφυλίας και πυρετού απ' τη λήψη του φαρμάκου. Οι αντιδράσεις αυτές είναι πιθανότερο να συμβούν σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργίας, ιδιαίτερα στην πενικολίνη. Όπως και με μερικές άλλες πενικιλίνες και κεφαλοσπορίνες παροδική ηπατίτιδα και χολοστατικός ίκτερος έχουν σπάνια αναφερθεί. **ΑΙΜΑ:** Αναφέρθηκαν σπάνιες περιπτώσεις ουδετεροπονίας ή θρουβοκυπποπονίας. Μερικά άτομα, ανέπτυξαν θετική την άμεση αντίδραση Coombs κατά τη διάρκεια της θεραπείας, με αντιβιοτικό της ομάδας των κεφαλοσπορίνων. **ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ:** Συμπτώματα ψευδομεμβρανώδους κολιπίδας μπορεί να εμφανιστούν είτε κατά τη διάρκεια, είτε κατά τη θεραπεία. Ναυτία και έμετος σπάνια αναφέρονται. **ΗΠΑΡ:** Παρουσιάσθηκε παροδική αύξηση στις SGOT SGPT, και στην αλκοολική φωσφατάση. **ΝΕΦΡΑ:** Αναφέρθηκε αύξηση των ουδιών υπολειπομένου αζώτου και μείωση της κάθαρσης της κρεατίνης, ειδικά σε ασθενείς με ιστορικό νεφρικής ανεπάρκειας στο αναμνηστικό τους. Η ευθύνη της κεφαμανδόλης για τις διαταραχές της νεφρικής λειτουργίας είναι δύσκολο να προσδιοριστεί, γιατί συνήθως συνυπάρχουν και άλλοι παράγοντες που προδιαθέτουν σε προνεφρική αζωθαιμία ή οξειδια νεφρική ανεπάρκεια. **ΤΟΠΙΚΕΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Η ενδουμική χορήγηση δεν προκαλεί συνήθως πόνο. Θρομβοφλεβίτιδα σπάνια παρουσιάστηκε.

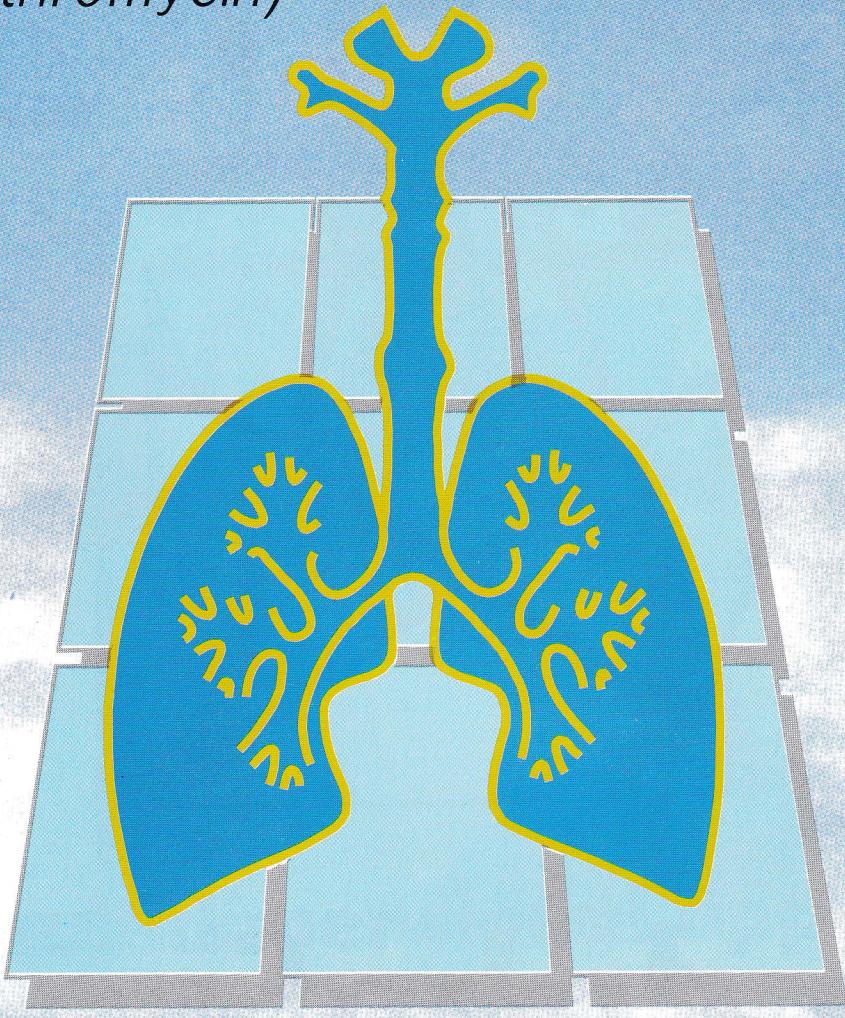


ΦΑΡΜΑΣΕΨ Α.Ε.Σ. ΑΠΟΚΛΕΙΣΤΙΚΟΙ ΑΝΤΙΠΡΟΣΩΠΟΙ ΕΛΙ ΛΙΛΙ  
Μεσογειων 335, Χαλλάνδρι Ταχ. Θυρίδα 600 36 - Αγία Παρασκευή Αττικής - Ταχ. Κωδ. 153 10 - Τηλ.: 6726385  
Γραφεία Θεσσαλονίκης: Ν. Εγνατία 269 Ταχ. Κωδ. 542 49 - Τηλ. 303350



# **KLARICID®**

(clarithromycin)



## **ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΤΟΥ '90**

**ΕΝΔΕΙΞΙΣ:** Το Klaricid ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό παθογόνους οργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, γιγιορίτις). 3. Λοιμώξεις των δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΙΣ:** Το Klaricid αντενδίκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαίσθηση σε αντιβιοτικά φάρμακα του τύπου των μακρολιδών. Ο γιατρός δεν πρέπει να αναγράφει το φάρμακο σε εγκύους κυρίες να σταθμίσει προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων, ιδιαιτέρως κατά τους πρώτους 3 μήνες της κυτσεως. **ΑΝΕΠΙΟΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΣ:** Οι πιο συχνά αναφερθέσεις ανεπιθύμητες ενέργειες του Klaricid σε κλινικές μελέτες πάντα γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβαναν κεφαλαλγία και δερματικό εξάνθημα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΠΛΑΣΕΙΣ:** Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δειχνουν ότι υπήρξε μετρία μεν αλλά σταπιστικά σημαντική ( $P=0.05$ ) αύξηση των επιπλέων της θεοφυλλίνης ή της καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτοχρόνως με την Clarithromycin. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΙΣ:** Η Clarithromycin απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επιπλέον, πρέπει να δίδεται στην πιθανότητα διασταυρούμενης αντιστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης. Λ.Τ. 6.051 δρχ.



**ABBOTT LABORATORIES (ΕΛΛΑΣ) ΑΒΕΕ** ΑΘΗΝΑ: Λεωφ. Συγγρού 194, 176 71, Καλλιθέα, Τηλ. 9505911 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ: Λεωφ. Μ. Αλεξάνδρου 15, 546 40, Τηλ. 810470

# Choledyl®

ΟΞΤΡΙΦΥΛΛΙΝΗ  
(CHOLINE THEOPHYLLINATE)

Με 4 μορφές δίνει τη λύση  
σε όλες τις ηλικίες.



**CHOLEDYL SA**

400/600mg.

**CHOLEDYL SYRUP**

62,5mg./5ml.

**CHOLEDYL ELIXIR**

100mg./5ml.

**CHOLEDYL TABS**

200mg.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: WARNER LAMBERT A.E.  
Δελφίν & Αλαμάνας 10, Μαρούσι - Αθήνα  
Τηλ.: 6852000-4, 6833961-5

προφυλάξεις που αφορούν τη χρήση φαρμάκων. Η ασφάλεια κατά τη διάρκεια της γαλουχίσεως δεν έχει ακότιν επιβεβαιωθεί.

Δοσολιμετρικό αεροζόνων  
1 ml = 0,4 mg  
1 ελεγκτικό = 0,02 mg

πατέρων για τα παιδιά.

# ATROVENT®

## ipratropium bromide

**«Το πρωτοποριακό βρογχοδιασταλτικό που διαφέρει σε δράση και ασφάλεια»**

παραγόντας έναν αποτέλεσμα που διατηρεί τη συσκευή σαφή και λειτουργική για πάντα.

**ΕΛΛΗΝΗΣ - ΓΑΛΟΥΧΑ:** Η πολιτική της Ελλάς δεν έχει ακόμη επελεγεί. Κατά τη διάρκεια της εκλογικής περιόδου στην οποία τονίστηκε η ανάπτυξη και η ασφάλεια, η δύο πλευρές της κοινωνίας απέφεραν την νίκη στην Κεντροαριστερή. Ζωντανά γεγονότα, προσοχή στην ποσοτάτη σε και σε βεραμανή παραγόντα, αποτελεσματικότητα σε πληθυντικές δοσοεις ή κινδύνου επιπλοκών είναι ελάχιστα. Εαν η θεραπεία με τις εισιτούσες δεν περιορίζεται σε πληγούντες με γεγονότα, γεγονότα που προστέλλεται σε και σε βεραμανή παραγόντα, τότε η πολιτική της Ελλάς δεν έχει ακόμη επελεγεί. Κατά τη διάρκεια της εκλογικής περιόδου στην οποία τονίστηκε η ασφάλεια, η δύο πλευρές της κοινωνίας απέφεραν την νίκη στην Κεντροαριστερή.

**ΕΠΕΞΗΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Το Attorient® δεν προκαλεί συστηματικές ανεμθύμησης ή την εγκεφαλική ασθέτηση σε παιδιά κατά τη χρήση του. Η απόδοση των παιδιών που χρησιμοποιούν το Attorient® δεν διαφέρει από την απόδοση των παιδιών που χρησιμοποιούν άλλα αποδοτικά προϊόντα για την ανάπτυξη της μυϊκής απόδοσης.



## Δοσιμετρικό Αεροζόλ

**2 εισπνοές**  
**3-4 φορές την ημέρα**

**Boehringer  
Ingelheim**



BOEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ ΑΕ

**BUEHRINGER INGELHEIM ΕΛΛΑΣ ΑΕ**  
**KENTRIKA ΓΡΑΦΕΙΑ:** Εγνατίας 5, 176 71 Καλλιθέα - ΑΘΗΝΑ

**ΚΕΝΤΡΙΚΑ ΓΡΑΦΕΙΑ:** Ευαγγελιστρίας 5, 176 71 Καλλίθεα - ΑΘΗΝΑ  
**ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟ:** 9511.3111 **ΤΗΛ. ΚΕΝΤΡΟΥ ΕΞΥΠΗΡΕΤΗΣΗΣ ΠΕΛΑΤΩΝ:**

ΤΑ ΚΕΝΤΡΟ ΣΩΣΙΤΗ ΠΛΑ ΚΕΝΤΡΟ  
ΓΡΑΦΕΙΟ ΜΑΚΕΔΟΝΙΑΣ - ΘΡΑΚΗΣ: ΠΛ  
Αριστοτέλους 4, 54623 ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ Ηλα (031) 224.891