

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

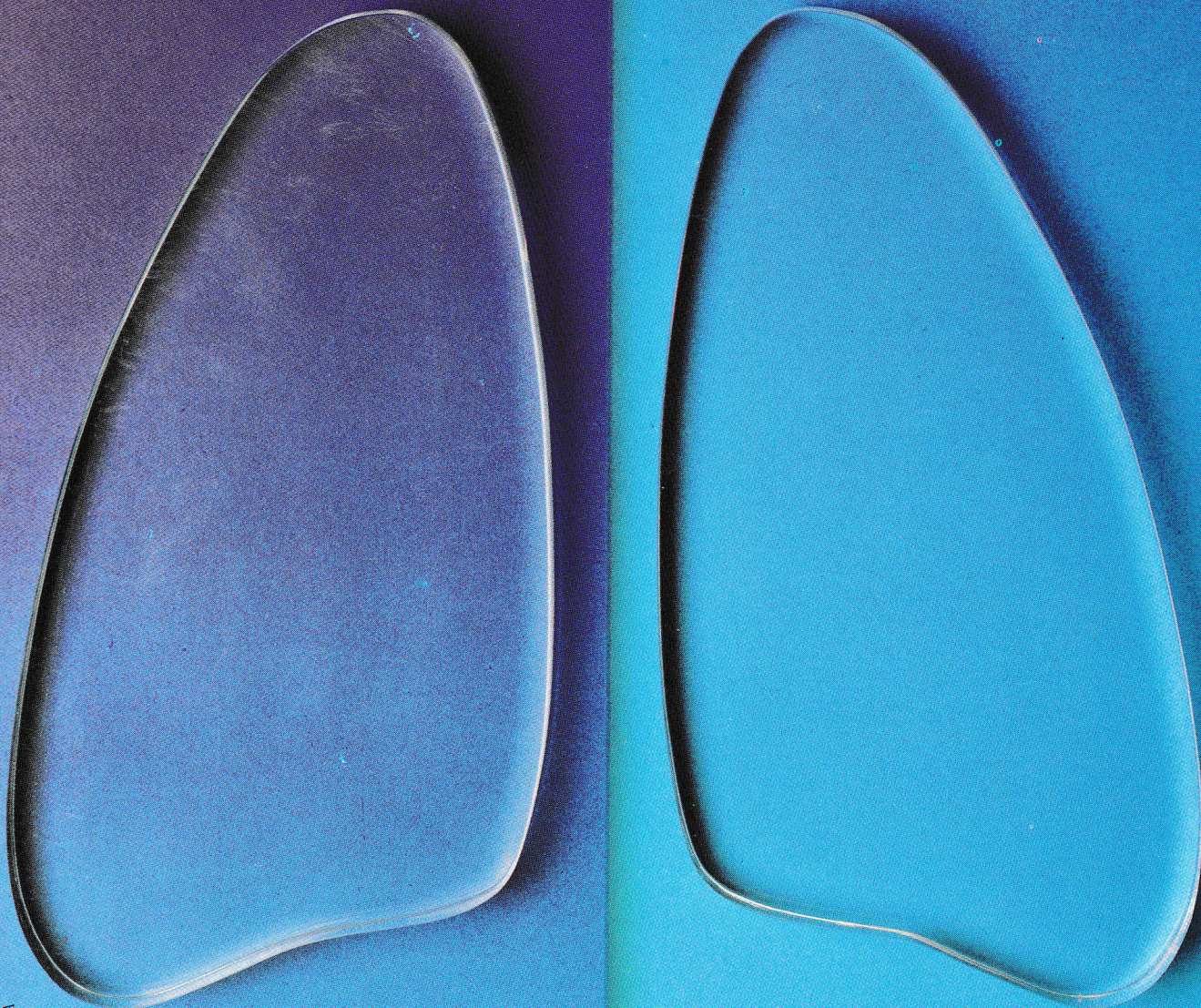
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



ΕΛΛΑΣ
ΠΑΡΑΒΛΑΜΑΝΤΟΠΟΡΟΥ 4, 115 28 ΑΘΗΝΑ
ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΘΕΣΤΟ ΑΡ. ΑΔ. 451/91 ΚΑΔ

PNEUMON • VOL 9 • No 3
JULY-SEPTEMBER

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 9 • ΤΕΥΧΟΣ 3
ΙΟΥΛΙΟΣ-ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Flixotide αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται μόνιληση στο στόμα και το λάρυγγα. Αυτά προλαμβάνονται με ξέπλυμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή. Η συμπτωματική μόνιληση θεραπεύεται με τοπικά αντικαταρροϊκά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με με το Flixotide. Μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούν εισπνοές φλουτικαζόνης μπορεί να παρουσιάσουν βραχνάδα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνοές, μπορεί να εμφανισθεί παράδοξος βρογχόσπασμος καθώς και άμεση αύξηση της δύσπνοιας. Αν συμβεί τούτο θα πρέπει αμέσως να γίνει θεραπεία με ένα τενερό δόσης βρογχοδιασταλτικό δι' εισπνοών. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Η επιπεφυκτική λειτουργία και επαρκής παραμένουν συνήθως στα φυσιολογικά όρια με τη χρήση εισπνοών φλουτικαζόνης. Εν τούτοις σε μικρό ποσοστό ενηλίκων ασθενών είναι δυνατόν να συμβούν αυστηματικές επιδράσεις μετά από παρατεταμένη θεραπεία με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Σε παιδιά που παίρνουν τις συνιστώμενες δόσεις φλουτικαζόνης η επιπεφυκτική λειτουργία και επαρκής παραμένουν συνήθως φυσιολογικές. Δεν παρατηρήθηκαν αυστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδιαίτερα καμία αναστολή στην ανάπτυξη των παιδιών, στα οποία χορηγήθηκαν εισπνοές φλουτικαζόνης. Η θεραπεία με Flixotide δεν πρέπει να διακόπτεται απότομα. Όπως με όλα τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς με ενεργή ή λανθάνουσα ψωριατίαση, **ΚΥΝΗΞΗ:** Όπως με όλα τα φάρμακα η χορήγηση φλουτικαζόνης κατά την κύηση απαιτεί τη στάθμιση της αναμενόμενης ωφέλειας με τις ενδεδειγμένες επιπτώσεις επί του εμβρύου. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΆΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών δεν υπήρξαν αναστορές για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για τον προσφυλακτικό ρόλο της θεραπείας με εισπνοές φλουτικαζόνης και θα πρέπει να τις παίρνουν κανονικά έτσι και αν είναι ασυμπτωματικοί. Η έναρξη της θεραπευτικής δράσης εμφανίζεται ανάμεσα σε 4 - 7 ημέρες. Η δόσολογία της φλουτικαζόνης πρέπει να ελαττώνεται. Αν οι ασθενείς διαπιστώσουν μείωση της ανανούωσης του βρογχοδιασταλτικού βραδείας δράσης ή χρειασθούν περισσότερες εισπνοές από τις συνήθεις, τότε χρειάζεται ιατρική παρακολούθηση. Ασθενείς που βρίσκουν δυσκολία στο συντονισμό της χρησιμοποίησης δοσιμετρικής συσκευής συνιστάται να χρησιμοποιούν το Flixotide inhaler με το Volumatic Spacer, ενώ τα βρέφη και παιδιά κάτω των 5 ετών με τη συσκευή Babyhaler. **Ενήλικοι και παιδιά μεγαλύτερα των 16 ετών:** 100-1000 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα. Στους ασθενείς σαν δόση έναρξης πρέπει να χορηγούνται εισπνοές φλουτικαζόνης ανάλογα με τη σοβαρότητα της πάθησής τους: 1. Ήπια ασθμία. Δοσολογία: 100-250 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. 2. Μέτρια ασθμία. Δοσολογία: 250-500 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. 3. Σοβαρά ασθμία. Δοσολογία: 500-1000 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται μέχρι να επιτευχθεί ο έλεγχος, η μειώνεται στην καλύτερη αποτελεσματική δόση ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει μπεκλομεθαζόνη και πρόκειται να μεταφερθεί στο Flixotide η ημερήσια δόσολογία του Flixotide θα είναι η μισή της μπεκλομεθαζόνης. Παιδιά μεγαλύτερα των 4 ετών: Δοσολογία: 50-100 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται μέχρι να επιτευχθεί ο έλεγχος ή μειώνεται στην καλύτερη αποτελεσματική δόση ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε παιδιού. Ασθενείς ειδικών ομάδων: Δε χρειάζεται ρύθμιση της δόσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. **ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΉΛΙΧΗ ΟΔΟΣ:** Εισπνοή που γινέται σε υπερβολικές δόσεις συνδυαστικά με τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επιπεφυκτικής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δε χρειάζεται να γίνει καμία επίπνοια ενέργεια. Σ' αυτούς τους ασθενείς η θεραπεία με Flixotide θα πρέπει να συνεχίζεται με μειωμένη δόσολογία για τον έλεγχο του ασθματος. Η φυσιολογική λειτουργία των επιπεφυκτικών επανέρχεται σε λίγες ημέρες και αυτό πιστοποιείται με τη μετροπή της κορτιζόλης του πλάσματος. Χρόνια: Η χρήση του Flixotide σε δόσεις που υπερβαίνουν τα 2mg την ημέρα για μεγάλα χρονικά διαστήματα μπορεί να οδηγήσει σε κάποιο βαθμό καταστολής της επιπεφυκτικής λειτουργίας. Σ' αυτή τη περίπτωση συνιστάται έλεγχος της επιπεφυκτικής επαρκείας. Η θεραπεία με Flixotide θα πρέπει να συνεχίζεται με μειωμένη δόσολογία για τον έλεγχο του ασθματος. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** Flixotide diskus 50mcg δόση, 60 δόσεις, Flixotide diskus 100mcg δόση, 60 δόσεις, Flixotide diskus 250mcg δόση, 60 δόσεις, Flixotide inhaler 250mcg δόση, 60 δόσεις, Flixotide inhaler 125mcg δόση, 60 δόσεις, Flixotide inhaler 250mcg δόση, 60 δόσεις.

Πιο Γρήγορο

Έχει ταχεία έναρξη δράσης. . . .

σε 4-7 ημέρες^{1,2,3}

Πιο Ισχυρό

Είναι 2 φορές πιο αποτελεσματικό

. . . από τη μπεκλομεθαζόνη και τη βουδεσονίδη⁴

Πιο Φιλικό

Έχει συστηματική βιοδιαθεσιμότητα. . . .

λιγότερο από 1%⁵



Flixotide™

φλουτικαζόνη

● Το πιο γρήγορο, ισχυρό και φιλικό εισπνεόμενο στεροειδές σήμερα συγκρινόμενο με τη μπεκλομεθαζόνη και τη βουδεσονίδη

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με το επιστημονικό τμήμα της Glaxo Wellcome a.e.β.ε., τηλ. 6882100

- Βιβλιογραφία:**
1. Sassi et al
 2. Faber, Thorax 1993;48(8):917-923
 3. Langdon, Br J U Res 1994;5:89-99
 4. The British guidelines on Asthma management, Thorax 1997;52, Supp 1
 5. Jonsson, J All Clin Imm 1996;97:169-176

Glaxo Wellcome a.e.β.ε.

Α. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, τηλ. 6882100 • Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Θεσσαλονίκη, τηλ. (031) 422788 • ΝΕΟ Πατρών-Αθηνών 51Α, 264 41 Πάτρα, τηλ. (061) 437302 • Αθ. Διάκου 17, 713 06 Ηράκλειο Κρήτης, τηλ. (081) 341558

1 φορά
την
ημέρα

Rulid® 300 mg

ροξιθρομυκίνη

Το σύγχρονο αντιβιοτικό στις καθημερινές λοιμώξεις

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: • Ω.Ρ.Λ. λοιμώξεις • Λοιμώξεις του αναπνευστικού • Λοιμώξεις του γεννητικού, εκτός από τρι-γονοκοκκικές • Λοιμώξεις του δέρματος. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** • γνωστή αλλεργία στις μακρολίδες • συνδυασμός με αγγειοσπαστικά αλκαλοειδή της εργοταμίνης, κυρίως εργοταμίνη και διύδροεργοταμίνη (βλ. αλληλεπιδράσεις) • **κύηση:** μελέτες σε πειραματόζωα δεν έδειξαν καμία τερατογενετική δράση. Λόγω έλλειψης κλινικών στοιχείων η πιθανότητα διαταραχών της διάπλασης κατά την κύηση δεν μπορεί να αποκλεισθεί, • **κατά το θηλασμό:** μικρή ποσότητα ροξιθρομυκίνης περνάει στο μητρικό γάλα (λιγότερο από 0,05% της χορηγηθείσας δόσης). Ο θηλασμός ή η θεραπεία της μητέρας πρέπει να διακόπτονται, αν απαιτείται, λόγω υπάρξεως αντενδείξεων για το παιδί. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** • δυσπεπτικά φαινόμενα: ναυτία, έμετος, επιγαστραλγία, διάρροια • αλλεργικές αντιδράσεις του δέρματος • πιθανή αύξηση της AST-ALT τρανοσφοράσης η οποία σπάνια μπορεί να προκαλέσει χολοστατική ηπατίτιδα. **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:** Δεν απαιτείται αλλαγή της δόσολογίας στους ηλικιωμένους. Δεδομένου ότι η αποβολή από τα ούρα είναι μικρή, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσολογίας σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν συνιστάται η χορήγηση σε παιδιά και εφήβους. Η χορήγηση του ιδιοσκευάσματος σε αυτή την περιεκτικότητα (300 mg) δεν συνιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία εφόσον η χρήση της ροξιθρομυκίνης κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η χορήγηση δισκίων 150 mg. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Ενήλικες: Από το στόμα 1 δισκίο 300 mg την ημέρα με κενό στόμαχο ή 15 λεπτά πριν από το γεύμα. **ΣΥΝΤΗΡΗΣΗ ΚΑΙ ΔΙΑΡΚΕΙΑ:** Το προϊόν διατηρείται σε θερμοκρασία δωματίου. Ο χρόνος ζωής του σκευάσματος είναι 3 χρόνια από την ημερομηνία παραγωγής. Η ημερομηνία λήξης αναφέρεται στην εξωτερική συσκευασία και στον εσωτερικό περιέκτη. **Προσοχή!** Φυλάξτε τα φάρμακα μακριά από τα παιδιά. Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 7793.777. **ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ:** 8 δισκία επικαλυμμένα με υμένιο, των 300 mg. Λ.Τ.: 7676. Αρ. έγκρισης: 1149/93/26.9.94.

Περισσότερες πληροφορίες στη διάθεσή σας.

Hoechst Marion Roussel ΑΒΕΕ

Αθήνα: Ν. Ερυθραία, οδός Τατοίου, Τηλ. Κέντρο: 8009.111, 6201.872
Εσσαλονίκη: Αιγαίου 102, Τηλ.: 421.287

Hoechst Marion Roussel
Μέλος του ομίλου Hoechst

Hoechst 

ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ: *Ενήλικες και παιδιά 12 ετών ή μεγαλύτερα:* Ένα δισκίο Clarityne ή δύο κουταλάκια του γλυκού ή δύο δοσομετρικά κουταλάκια (10ml) σιρόπι Clarityne μια φορά την ημέρα κατά προτίμηση πριν από τα γεύματα. Σε περιπτώσεις πολύ βαριάς ηπατικής πάθησης, συνιστάται να αρχίζει η αγωγή με το μισό δισκίο. Στη συνέχεια η δόση μπορεί να αυξηθεί προοδευτικά.

Παιδιά 6-12 ετών: • Με βάρος σώματος άνω των 30Kg: Δύο κουταλάκια του γλυκού ή δύο δοσομετρικά κουταλάκια (10ml) Clarityne Σιρόπι μία φορά την ημέρα. • Με βάρος σώματος μικρότερο ή ίσο των 30Kg: Ένα κουταλάκι του γλυκού ή ένα δοσομετρικό κουταλάκι (5ml) Clarityne Σιρόπι μία φορά την ημέρα.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ: Όταν χορηγείται ταυτόχρονα με αλκοόλ, το Clarityne δεν ενισχύει τη δράση του, όπως έχει αποδειχθεί με ψυχοκινητικές δοκιμασίες. Όπως συμβαίνει με κάθε νέο φάρμακο, εφιστάται η προσοχή όταν η Loratadine χορηγείται ταυτόχρονα με άλλα φάρμακα. Ταυτόχρονη χορήγηση τροφής και Clarityne μπορεί να επιβραδύνει ελαφρά την απορρόφηση (+ 1 ώρα), χωρίς να επηρεάσει το κλινικό αποτέλεσμα. Ελλείψει επιπλοκών στοιχείων, εφιστάται προσοχή σε περίπτωση ταυτόχρονης χορήγησης Σιμετιδίνης.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ: Το Clarityne δεν παρουσιάζει κλινικά σημαντικές κατασταλτικές ή αντιχολινεργικές ιδιότητες, στις συνιστώμενες ημερήσιες δόσεις. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι: κόπωση, πονοκέφαλος, γαστρεντερικές διαταραχές, όπως ναυτία, αυξημένη όρεξη, γαστρίτιδα, καθώς επίσης και αλλεργικά συμπτώματα, όπως εξάνθημα.

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Clarityne αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστό ιστορικό υπερευαισθησίας ή ιδιοσυγκρασίας στα συστατικά του, καθώς επίσης και σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών.

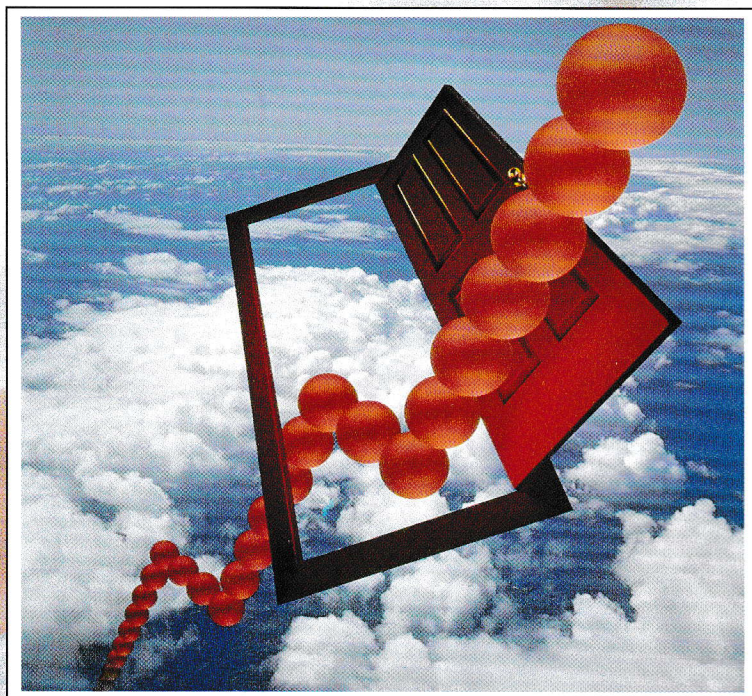
ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Clarityne σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. **ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η ασφάλεια της χρήσης της Loratadine κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε πειραματόζωα δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση.

Η Loratadine εκκρίνεται στο μητρικό γάλα. **ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΗΝ ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΟΔΗΓΗΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟ ΧΕΙΡΙΣΜΟ ΜΗΧΑΝΗΜΑΤΩΝ:** Σε ημερήσια δόση 10mg Loratadine δεν αναμένεται κατασταλτική επίδραση. Η εγρήγορση και ο χρόνος αντίδρασης, συνήθως δεν επηρεάζονται. **ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΖΩΗΣ:** Η διάρκεια ζωής του Clarityne Δισκία είναι 48 μήνες και του Clarityne Σιρόπι 36 μήνες από την ημερομηνία παραγωγής τους, όταν φυλάγονται σε θερμοκρασία από 2 έως 30 C. Η ημερομηνία λήξης αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία του προϊόντος.

ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ: • **Δισκία:** Κάθε κουτί Clarityne Δισκία περιέχει 21 δισκία σε συσκευασία blister, Α.Τ. 2.958 Δρχ. • **Σιρόπι:** Κάθε γυάλινο μπουκάλι Clarityne Σιρόπι περιέχει 120ml σιροπιού, Α.Τ. 2.081 Δρχ.

Clarityne®

LORATADINE



ΤΟ Νο 1

ΑΝΤΙΑΛΛΕΡΓΙΚΟ

ΣΤΟΝ ΚΟΣΜΟ

ΓΙΑΤΙ ΕΙΝΑΙ ΑΠΟΔΕΛΕΙΓΜΕΝΑ

ΤΟ ΜΟΝΟ

ΜΗ ΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΟ

- ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΙΤΙΔΑ
- ΑΛΛΕΡΓΙΚΟ ΑΣΘΜΑ*
- ΑΛΛΕΡΓΙΚΗ ΡΙΝΟΕΠΙΠΕΦΥΚΤΙΔΑ
- ΧΡΟΝΙΑ ΚΝΙΔΩΣΗ

ΕΝΗΛΙΚΕΣ & ΠΑΙΔΙΑ

ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΦΟΡΑ
ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

ΔΙΣΚΙΑ - ΣΙΡΟΠΙ

*Για περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να απευθύνεστε στο ιατρικό τμήμα της Εταιρίας

ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΤΑΙ ΣΤΟΝ ΚΑΤΑΛΟΓΟ ΤΟΥ Ι.Κ.Α.

ΤΜΗΜΑΤΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

ΑΘΗΝΑ:

ΑΓ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63 • 174 55 ΑΛΙΜΟΣ

ΤΗΛ. (01) 9846.683 - 7

ΜΑΚΕΔΟΝΙΑ/ΘΡΑΚΗ:

ΚΙΜ ΒΟΓΑ 24 • 546 45 ΘΕΣ/ΝΙΚΗ



Schering-Plough S.A.

ΠΝΕΥΜΩΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ΕΠΙΣΗΜΟ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΟΡΓΑΝΟ



ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗΣ
ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ



ΙΔΙΟΚΤΗΤΗΣ: ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

Διευθύντρια Σύνταξης: Ν. Μαγκίνα-Βλαχαντώνη
Αναπληρωτής Διευθυντής Σύνταξης: Κ. Γουργουλιάνης
Μέλη: Δ. Γκιουλέκας, Λ. Γρηγοράκος,
Κ. Κατής, Στ. Κωνσταντόπουλος,
Γ. Μπαλτόπουλος, Βλ. Πολυχρονόπουλος,
Γ. Τρακόπουλος

ISSN 1105-848X

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Αναγνωστοπούλου Νίνα	Αθήνα	Μουλόπουλος Σπύρος	Αθήνα
Βαγενάκης Απόστολος	Πάτρα	Μπούρος Δημοσθένης	Ηράκλειο
Βεσλεμές Μαρίνος	Αθήνα	Παπαβασιλείου Κώστας	Αθήνα
Gautier Henry	Paris	Παπαδάκης Εμμανουήλ	Αθήνα
Green Malcolm	London	Παπά Ιόλη	Αθήνα
James Yves	Marseille	Πατάκας Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
Ιορδάνογλου Ιωάννης	Αθήνα	Permutt Solbert	Baltimore
Καρατζάς Νίκος	Αθήνα	Ρίγγος Δημήτρης	Θεσσαλονίκη
Κονταξής Αργύρης	Αθήνα	Ρούσσος Χαράλαμπος	Αθήνα
Macklem Peter	Montreal	Σιδεράς Δημήτρης	Αθήνα
Milic-Emili Joseph	Montreal	Σπαντίδος Δημήτριος	Ηράκλειο
Μιχάλης Άλκης	Αθήνα	Σταυρίδης Ιωάννης	Αθήνα

Γραμματεία
Επιστημονική Αλληλογραφία
Συνδρομές - Διαφημίσεις
Περιοδικό ΠΝΕΥΜΩΝ
Παπαδιαμαντοπούλου 4
Αθήνα 115 28 - Τηλ.: 72.11.845

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

Πόσο
ενοχλητική
μπορεί να είναι
η αλλεργική
ρινίτιδα;

Συμπεριλαμβά-
νεται στον πίνακα
ΙΚΑ

Απλό δοσολογικό σχήμα:
Μία ή δύο φορές την ημέρα

Ανεπιφύλακτα
Pulmicort® Nasal
Λύνει το πρόβλημα της ρινίτιδας

Σύνθεση: Κάθε ml περιέχει 1mg (50 mcg/δόση) budesonide και έκδοχα q.s.

Ενδείξεις: Εποχιακή και χρόνια αλλεργική ρινίτιδα. Αγγειοκινητική ρινίτιδα.

Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του προϊόντος.

Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ενόστε, αμέσως μετά τη χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανισθούν τοπικές συμπτώματα, όπως νυγμοί, ξηρότητα και πταρμοί. Μπορεί να εμφανισθεί ελαφρό αιμορραγικό έκκριμα. Σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθούν δερματικές αντιδράσεις (κνίδωση, εξάνθημα, δερματίτιδα κ.λπ) σχετιζόμενες με την τοπική γλυκοκορτικοειδοθεραπεία.

Η χρήση των γλυκοκορτικοειδών ενδορινικά, μπορεί σε εξαιρετικά σπάνιες περιπτώσεις να συνοδεύεται από εξελκώσεις του βλεννογόνου και διάρρηξη του

ρινικού διαφράγματος.

Προφυλάξεις κατά τη χρήση: Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε ασθενείς με ρινικές λοιμώξεις, μυκητιασικής ή ιογενούς αιτιολογίας. Ιδιαίτερη επίσης προσοχή χρειάζονται οι ασθενείς εκείνοι οι οποίοι μεταάσσονται από τα συστηματικώς χρησιμοποιούμενα γλυκοκορτικοειδή σε Pulmicort® Nasal Aqua Spray, οπότε και είναι δυνατόν να παρατηρηθούν διαταραχές του άξονα: υποθάλαμος-υπόφυση-επινεφρίδα.

Κύηση και γαλουχία: Η χορήγηση του Pulmicort® Nasal Aqua Spray κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει γ' αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. Σ' έγκυα πειραματόζωα, η χορήγηση της budesonide προκάλεσε ανωμαλίες της ανάπτυξης του εμβρύου. Η σημασία του ως άνω ερωτήματος για τον άνθρωπο

παραμένει ατεκμηρίωτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη δίοδο της budesonide στο μητρικό γάλα.

Αλληλεπιδράσεις: Η επίδραση της cimetidine στις φαρμακοκινητικές και φαρμακοδυναμικές ιδιότητες της budesonide, μετά από ταυτόχρονη από του στόματος και ενδοφλέβια χορήγηση, είναι μικρής κλινικής σημασίας. Προς το παρόν δεν υπάρχουν διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τυχόν αλληλεπιδράσεις της budesonide με άλλες ουσίες.

Δοσολογία: Η δοσολογία του Pulmicort® Nasal Aqua Spray ελατομικεύεται.

Ενήλικοι και παιδιά 6 ετών και άνω: Η συνιστώμενη αρχική δόση είναι 400 mcg ημερησίως. Η δόση μπορεί να χορηγηθεί

άπαξ ημερησίως (το πρωί) ή να κατανεμηθεί σε δύο δόσεις (πρωί και βράδυ), π.χ.: 200 mcg (4 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί ή 100 mcg (2 ψεκασμοί) σε κάθε ρουθούνη το πρωί και το βράδυ.

Συσκευασία: Φιαλίδια των 10ml (περίπου 200 δόσεων) με πλαστική συσκευή ψεκασμού και ρινικό ρύγχος.

Λανική Τιμή: 5.052 δρχ. Παρασκευάζεται και συσκευάζεται στη Σουηδία από την

ASTRA PHARMACEUTICAL PRODUCTION AB



Αντιπρόσωπος-Διανομέας



Θεοτοκοπούλου 4 & Ασπραντατών, 151 25 Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: (01) 6847977 Fax: (01) 6859195 Τηλ. Παραγγελιών: 6038714-18, Fax: 6038719

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

OFFICIAL MEDICAL PUBLICATION OF



THE HELLENIC
THORACIC
SOCIETY
(HTS)

THE GREEK
BRONCHOLOGIC
SOCIETY
(GBS)



OWNER: GREEK BRONCHOLOGIC SOCIETY

Editor: N. Maguina-Vlahantoni
Co-editor: K. Gourgoulianis
MEMBERS: G. Baltopoulos, D. Gioulekas,
L. Grigorakos, K. Katis,
St. Konstantopoulos, Vl. Polychronopoulos,
G. Tracopoulos

ISSN 1105-848X

EDITORIAL BOARD

Anagnostopoulou Nina	Athens	Moulopoulos Spyros	Athens
Vagenakis Apostolos	Patra	Bouros Dimosthenis	Heraclion
Vesslemes Marinos	Athens	Papavassiliou Kostas	Athens
Gautier Henry	Paris	Papadakis Emmanouil	Athens
Green Malcolm	London	Papa Ioli	Athens
James Yves	Marseille	Patakas Dimitris	Thessaloniki
Jordanoglou John	Athens	Permutt Solbert	Baltimore
Karatzas Nicos	Athens	Rigos Dimitris	Thessaloniki
Kontaxis Argiris	Athens	Roussos Charis	Athens
Macklem Peter	Montreal	Sideris Dimitris	Athens
Milic-Emili Joseph	Montreal	Spantidos Dimitris	Heraclion
Michalis Alkis	Athens	Stavridis John	Athens

Address:
PNEUMON
Medical Journal
4, Papadiamantopoulou Str.,
Athens 11528
Greece
Tel.: 72.11.845

Annual Subscriptions	
In land	Dr. 2.000
Members of HTS and GBS	Dr. 1.000
Interns-Medical Students	Dr. 1.000
Medical Societies	Dr. 4.000
Medical Libraries	Dr. 4.000
Abroad	\$ U.S. 40

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ

ΓΕΝΙΚΑ: **ΠΝΕΥΜΩΝ** είναι το επίσημο επιστημονικό περιοδικό της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας και της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας. Σκοπός της έκδοσης του περιοδικού είναι η προαγωγή της ιατρικής έρευνας στο χώρο της Πνευμονολογίας. Το περιοδικό απευθύνεται σε ιατρούς όλων των ειδικοτήτων και ιδιαίτερα σε Πνευμονολόγους, Θωρακοχειρουργούς, Ανασθησιολόγους και Εντατικολόγους.

Η επιλογή της ύλης γίνεται από τη Συντακτική Επιτροπή και όλες οι εργασίες που υποβάλλονται, κρίνονται από τουλάχιστον δύο ανεξάρτητους κριτές. Οι εργασίες που δημοσιεύονται αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού και η δημοσίευσή τους, μερική ή ολική, απαγορεύεται χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής. Επίσης, το περιοδικό δέχεται να δημοσιεύσει εργασίες γραμμένες στην Αγγλική γλώσσα.

ΚΑΤΗΓΟΡΙΕΣ ΑΡΘΡΩΝ:

Η ύλη του περιοδικού αναφέρεται κατά κύριο λόγο στο αναπνευστικό σύστημα και περιλαμβάνει: 1) Άρθρα Σύνταξης, 2) Ανασκοπήσεις, 3) Βραχείες ανασκοπήσεις, 4) Μελέτες, 5) Επίκαιρα Θέματα, 6) Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, 7) Ειδικά Άρθρα, 8) Γράμματα προς τη Σύνταξη.

Ανασκοπήσεις: Οι ανασκοπήσεις αναφέρονται σε ένα συγκεκριμένο γνωστικό αντικείμενο και περιλαμβάνουν όλες τις θεωρίες που διατυπώθηκαν κατά καιρούς για το θέμα, με ιδιαίτερη έμφαση στις επικρατούσες σύγχρονες απόψεις και περιλαμβάνουν πλήρη και ολοκληρωμένη παρουσίαση της βιβλιογραφίας. Η έκταση των ανασκοπήσεων δεν είναι δυνατό να είναι μικρότερη από 25 ή μεγαλύτερη από 30 δακτυλογραφημένες σελίδες. Τα άρθρα των ανασκοπήσεων γράφονται από ένα συγγραφέα και σε ειδικές περιπτώσεις (μετά από άδεια της Συντακτικής Επιτροπής) από δυο συγγραφείς διαφορετικής ειδικότητας.

Βραχείες Ανασκοπήσεις: Οι βραχείες ανασκοπήσεις έχουν ως σκοπό την ενημέρωση στις απόψεις επί ενός θέματος, γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και η έκτασή τους περιορίζεται σε 10–15 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Μελέτες: Οι μελέτες αναφέρονται σε κλινικές, εργαστηριακές και πειραματικές εργασίες και η έκτασή τους περιορίζεται σε 20 δακτυλογραφημένες σελίδες. Κάθε μελέτη περιλαμβάνει εισαγωγή, σκοπό, υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδο, αποτελέσματα και συζήτηση.

Επίκαιρα Θέματα: Τα επίκαιρα θέματα γράφονται από ένα μόνο συγγραφέα και αναφέρονται σε θέματα που απασχολούν την τρέχουσα βιβλιογραφία. Τα επίκαιρα θέματα έχουν έκταση 3–5 δακτυλογραφημένων σελίδων και η περίληψή τους περιλαμβάνει τον τίτλο του άρθρου και το όνομα του συγγραφέα, ενώ οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από δέκα.

Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις: Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις αποσκοπούν στην παρουσίαση σπανίων περιπτώσεων ή σπανίων εκδηλώσεων συνήθων νόσων. Η έκταση του χειρογράφου δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 6–8 δακτυλογραφημένες σελίδες και οι συγγραφείς δεν μπορεί να είναι περισσότεροι από επτά. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις περιλαμβάνουν βραχεία εισαγωγή, περιγραφή του ασθενή και συζήτηση ή σχόλιο.

Ειδικά Άρθρα: Τα ειδικά άρθρα αναφέρονται σε ποικίλα θέματα, που δεν είναι δυνατό να ενταχθούν σε άλλη κατηγορία, και έχουν έκταση μέχρι 10 δακτυλογραφημένες σελίδες.

Γράμματα προς τη Σύνταξη: Τα γράμματα προς τη σύνταξη αφορούν παρατηρήσεις ή αντιρρήσεις του αποστολέα αναφορικά με πρόσφατα δημοσιεύματα του περιοδικού. Η έκτασή τους δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 500 λέξεις και οι βιβλιογραφικές παραπομπές δεν μπορεί να είναι περισσότερες από πέντε.

Άρθρα σύνταξης, ανασκοπήσεις και ειδικά άρθρα δημοσιεύονται, επίσης, και μετά από πρόσκληση της Συντακτικής Επιτροπής. Η τελευταία διατηρεί το δικαίωμα για δημοσίευση και άλλου τύπου εργασιών.

Εργασίες, ανεξάρτητα από το αν θα δημοσιευθούν ή όχι, δεν επιστρέφονται.

ΥΠΟΒΟΛΗ ΕΡΓΑΣΙΩΝ:

Οι εργασίες υποβάλλονται σε τρία αντίτυπα και πρέπει να είναι δακτυλογραφημένες στη μία μόνο όψη της σελίδας, σε διπλό διάστημα και με περιθώρια 3 εκ. προς όλες τις πλευρές. Τα κείμενα πρέπει να είναι γραμμένα στην απλή δημοτική, ορθογραφημένα και συντακτικώς άψογα. Αν η εργασία έχει γραφεί με τη βοήθεια ηλεκτρονικού υπολογιστή, να υποβάλλεται μαζί με το κείμενο και η δισκέττα.

Σε κάθε εργασία περιλαμβάνονται και υποβάλλονται σε ιδιαίτερη σελίδα τα παρακάτω:

1. α) Ο τίτλος με πεζά γράμματα και με έκταση όχι μεγαλύτερη από 10 λέξεις. Σε περιπτώσεις που είναι ανάγκη ο τίτλος να περιλαμβάνει περισσότερα στοιχεία μπορεί να υπάρχει και υπό-τίτλος. β) Τα ονόματα και η ειδικότητα των συγγραφέων στην ονομαστική. γ) Το ίδρυμα από το οποίο προέρχεται η δημοσίευση εφ' όσον πρόκειται για πειραματική εργασία ή παρουσίαση ενδιαφέροντος περιστατικού. δ) Το όνομα, η διεύθυνση και το τηλέφωνο του υπεύθυνου για την αλληλογραφία με το περιοδικό συγγραφέα, στο κάτω μέρος της σελίδας.

2. Η περίληψη πρέπει να έχει έκταση 100–200 λέξεις και να περιέχει το σκοπό, τη μέθοδο, τα βασικά αποτελέσματα και τα συμπεράσματα της εργασίας. Στο τέλος της περίληψης πρέπει να αναγράφονται τουλάχιστον 5 λέξεις-κλειδιά. Κάθε άρθρο πρέπει να συνοδεύεται, εκτός από την Ελληνική, και από Αγγλική περίληψη. Οι ενδιαφέρουσες περιπτώσεις δεν συνοδεύονται από περίληψη.

3. Το κύριο σώμα της εργασίας, εφ' όσον πρόκειται για ερευνητική εργασία, πρέπει να περιλαμβάνει: α) Εισαγωγή, β) Υλικό (ή ασθενείς) και μέθοδος, γ) Αποτελέσματα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές γίνονται με το σύστημα Vancouver, δηλαδή αριθμούνται κατά τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Βιβλιογραφικές παραπομπές συνοδεύουν κάθε εργασία που υποβάλλεται για δημοσίευση.

4. Ο βιβλιογραφικός κατάλογος περιλαμβάνει τις παραπομπές κατά τη σειρά της αρίθμησής τους στο κείμενο. Η βιβλιογραφία από περιοδικά περιλαμβάνει, μετά τον αριθμό, όλα τα ονόματα των συγγραφέων, τον πλήρη τίτλο του άρθρου (με πεζά στοιχεία), την επίσημη σύντμηση του τίτλου του περιοδικού, το έτος, τον τόμο και την πρώτη και τελευταία σελίδα της δημοσίευσης, όπως π.χ. Milic-Emili J, Henderson JAM, Dolovitch MB, Trop D, Koneko K. Regional distribution of inspired gas in the lung. *J Appl Physiol*, 1996, 21: 749–759. Όταν η παραπομπή αναφέρεται σε κεφάλαιο συγγράμματος, αναφέρονται στη σειρά τα ονόματα των συγγραφέων, ο τίτλος του άρθρου, οι εκδότες, ο τίτλος του συγγράμματος, ο αριθμός της έκδοσης, ο εκδοτικός οίκος, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, το έτος της έκδοσης και οι σελίδες αναφοράς του κειμένου, όπως π.χ. Gibson JG, Pride NB. Pleural, alveolar and systemic diseases affecting the chest wall function. In Roussos C, Macklem PT. (eds), *The Thorax*, 1st Edition, Marcel Dekker, New York, 1966, 1123–1133. Οι συντμήσεις των ονομάτων των περιοδικών ακολουθούν τους κανόνες του Index Medicus.

5. Οι πίνακες, δακτυλογραφημένοι ο καθένας σε ξεχωριστή σελίδα, πρέπει να φέρουν στο επάνω μέρος τον αριθμό τους με αραβικά στοιχεία και στη συνέχεια τον τίτλο, όπως π.χ. Πίνακας 1. Αίτια επαγγελματικού άσθματος. Οι πίνακες περιέχουν μόνον οριζόντιες διακριτικές γραμμές και μόνο όταν είναι απολύτως απαραίτητο, κάθετες.

6. Οι υπότιτλοι (λεζάντες) των εικόνων και των σχημάτων αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, π.χ. Εικόνα 1, Σχήμα 1, κ.ο.κ. Άψογες, σε γυαλιστερό χαρτί και κατάλληλες για άμεση αναπαραγωγή πρέπει να είναι όλες οι εικόνες (ακτινογραφίες, φωτογραφίες παρασκευασμάτων κ.λπ.) που στέλνονται. Τα σχήματα πρέπει να είναι κατασκευασμένα με σινική μελάνη σε ρυζόχαρτο και τα διάφορα επεξηγηματικά δεδομένα (αριθμοί, γράμματα κ.λπ.) σχεδιασμένα ή σε λέτρασετ. Τα σχήματα πρέπει να στέλνονται στο πρωτότυπο μέσα σε ιδιαίτερο φάκελο ή σε φωτογραφίες καλής ποιότητας. Όλες οι φωτογραφίες πρέπει να φέρουν στο πίσω μέρος την αρίθμησή τους, με απλό μολύβι, καθώς και τόξο δηλωτικό της ορθής τους τοποθέτησης στη σελίδα. Σημειώνεται ότι οι υπότιτλοι των σχημάτων κ.λπ. που συνοδεύουν Ελληνικά κείμενα και έχουν ληφθεί από την ξένη βιβλιογραφία πρέπει να έχουν μεταγλωττισθεί.

Οι εργασίες στέλνονται στη Διεύθυνση: Περιοδικό «ΠΝΕΥΜΩΝ», Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος Αθηνών, Μεσογείων 152, 11527 Αθήνα, 10η Κλινική (υπόψη κ. Γ. Τρακόπουλου).

Το περιοδικό θα δημοσιεύει κατά διαστήματα «Συντμήσεις τίτλων» των περισσότερων ξένων περιοδικών, για διευκόλυνση των συγγραφέων.

Contents

reviews

Aerosol treatment of asthma
F. D. Vlastos 138

Haemorrhage during bronchoscopy
G. E. Drakonakis, D. L. Antoniou 151

reports

The agricultural drugs as a synergic factor with smoking in the appearance of lung cancer
C. Gourgoulialis, M. Moraitou, S. Karaouli,
M. Basdavanos, P. A. Molivdas 160

special articles

Mesothelioma due to non occupational use of asbestos: towards the end of an epidemic?
K. Sakelariou, V. Malamou-Mitsi, A. Charitou,
Ch. Koumpaniou, K. Manta-Stachtouli, J. Dimoliatis,
S. I. Konstantopoulos 166

The reliability of Gram stain and the quantitative cultures of bronchoalveolar lavage fluid and protected specimen brush in patients on mechanical ventilation with probable pneumonia
A. Prekates, S. Nanas, E. Vagiakis, G. Floros,
P. Katsoulis, H. Bardouniotou, Ch. Nikolaou, P. Kaltsas,
H. Dimitriadou, E. Papagalos, A. Argyropoulou,
A. Mavroidi-Fotopoulou, O. Paniara, Ch. Roussos 172

Factors inhibiting Interferon (IFN) activity in serum from patients with lung cancer and their clinical significance
C. Karmaniolas, S. Papavassiliou, T. Papalambros,
T. Voudouri, D. Poulou, I. Papa 178

Περιεχόμενα

ανασκοπήσεις	Η θεραπεία του άσθματος με αερολύματα Φ. Δ. Βλαστός 138
	Η αιμορραγία στη βρογχοσκόπηση Γ. Ε. Δρακωνάκης, Δ. Λ. Αντωνίου 151
ερευνητική εργασία	Τα γεωργικά φάρμακα ως συνεργός παράγων του καπνίσματος στην ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονος Κ. Γουργουλιάνης, Μ. Μωραΐτου, Σ. Καραούλη, Μ. Μπασδαβάνος, Π. Α. Μολυβδάς 160
ειδικά άρθρα	Μεσοθηλώμα από μη επαγγελματική χρήση αμιάντου στο Μέτσοβο: προς το τέλος μιας επιδημίας; Κ. Σακελλαρίου, Β. Μαλάμου-Μήτση, Α. Χαρίτου, Χ. Κουμπανιού, Κ. Μαντά-Σταχούλη, Ι. Δημολιάτης, Σ. Η. Κωνσταντόπουλος 166
	Η αξιοπιστία της χρώσης Gram και των ποσοτικών καλλιιεργειών του υλικού της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης και της προστατευμένης βούρτσας σε μηχανικώς αεριζόμενους ασθενείς με πιθανή πνευμονία Α. Πρεκατές, Σ. Νανάς, Ε. Βαγιάκης, Γ. Φλώρος, Π. Κατσούλης, Ε. Μπαρδουγιώτου, Χ. Νικολάου, Π. Καλτσάς, Ε. Δημητριάδου, Ε. Παπαγάλος, Α. Αργυροπούλου, Αθ. Μαυροειδή-Φωτοπούλου, Ο. Πανιάρα, Χ. Ρούσσοσ 172
	Κλινική σημασία της παρουσίας αναστολέων της Ιντερφερόνης-α σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος Κ. Καρμανιώλας, Σ. Παπαβασιλείου, Θ. Παπαλάμπρος, Θ. Βουδούρη, Δ. Πούλου, Ι. Παπά 178

Το άρθρο των κ.κ. Δ. Μπούρου, Σ. Σχίζα, Ν. Τζανάκη, Π. Πανάγου, Ι. Δροσίτη, Ν. Σιαφάκα με θέμα "Στρεπτοκινάση ή ουροκινάση σε επιπλεγμένες υπεζωκοτικές συλλογές;" που δημοσιεύθηκε στο τεύχος 1 του ΠΝΕΥΜΩΝ, εκ παραδρομής δεν περιελήφθη στις εργασίες οι οποίες βραβεύθηκαν στο 8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος (Αθήνα, 1996). Ζητούμε συγγνώμη για την παράλειψη από τους συγγραφείς.

Η Συντακτική Επιτροπή

Η θεραπεία του άσθματος με αερολύματα

Φ. Δ. ΒΛΑΣΤΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα εισπνεόμενα φάρμακα χρησιμοποιούνται ευρύτατα σήμερα στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος. Για να καταλάβουμε τη σπουδαιότητά τους, είναι απαραίτητο να γνωρίζουμε πώς κατασκευάζεται ένα αερόλυμα, τους φυσικούς, χημικούς και ανατομικούς παράγοντες που επηρεάζουν την εναπόθεση και την κάθαρσή του από το τραχειοβρογχικό δέντρο. Στη θεραπευτική του άσθματος, τα αερολύματα υπολογισμένης δόσης, μικρά και εύχρηστα, συνταγογραφούνται όλο και συχνότερα. Υπάρχουν επίσης και άλλοι τρόποι χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων: νεφελοποίηση της δραστικής ουσίας σε υγρή μορφή, εισπνοή των φαρμάκων σε μορφή σκόνης. Η θεραπευτική τους αποτελεσματικότητα και οι σπάνιες παρενέργειες, εξ αιτίας της ελάχιστης απορρόφησής τους στη συστηματική κυκλοφορία, καθιστούν τα εισπνεόμενα φάρμακα προτιμότερα από τις άλλες μορφές χορήγησης των αντιασθματικών φαρμάκων, τόσο για τη θεραπεία της κρίσης, όσο και για τη θεραπεία συντήρησης. Για καλύτερη δράση του φαρμάκου η τεχνική της εισπνοής του πρέπει να είναι σωστή. Για την εξάλειψη των τεχνικών προβλημάτων που μπορεί να έχει ο ασθενής ώστε να εισπνεύσει ορθά το φάρμακο, προτείνονται διάφορα τεχνικά βοηθήματα: εισπνευστικοί θάλαμοι, επιστόμια κ.λπ.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 138-150

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα αερολύματα καταλαμβάνουν όλο και μεγαλύτερο χώρο στη θεραπεία του άσθματος ως βρογχοδιασταλτικά, αντιφλεγμονώδη και αντιαλλεργικά φάρμακα, αλλά και ως βρογχοσυσπαστικοί παράγοντες στις δοκιμασίες βρογχικής πρόκλησης. Συνταγογραφούνται όλο και περισσότερο, τόσο για τη θεραπεία της ασθματικής κρίσης, όσο και για τη θεραπεία συντήρησης.

Η μέση ετήσια αύξηση της συνταγογράφησης των εισπνεόμενων αντιασθματικών στη Γαλλία για τα έτη 84/87 είναι 19%, ενώ η μέση ετήσια αύξηση των μονάδων που πουλήθηκαν είναι 18,4%. Για την ίδια περίοδο, η μέση ετήσια αύξηση των συνταγών και των πωλήσεων όλων των άλλων μορφών αντιασθματικών φαρμάκων (χάπια, ενέσιμα, υπόθετα) ήταν 4,9% και 2,1 αντίστοιχα¹. Για τα έτη 1991-1995, η

αγορά των αντιασθματικών φαρμάκων στην Ελλάδα αυξήθηκε από 4,99 εκατομμύρια τεμάχια σε 5,27 εκατομμύρια τεμάχια. Το 1995 πουλήθηκαν 2,86 εκατομμύρια τεμάχια εισπνεόμενων αντιασθματικών φαρμάκων, δηλαδή το 54,2% του συνόλου.

Από το 1960, η χρήση των αερολυμάτων εξαπλώθηκε σταδιακά, χάρη στα πολλά πλεονεκτήματά τους: έχουν ταχεία θεραπευτική δράση και δεν προκαλούν παρά ελάχιστες και ήπιες, τοπικές ή συστηματικές παρενέργειες. Η παρούσα ανασκόπηση θα ασχοληθεί με την περιγραφή των εισπνευστικών συσκευών, με τους μηχανισμούς εναπόθεσης του αερολύματος στους αεραγωγούς, με την κάθαρσή του καθώς και τους παράγοντες που την επηρεάζουν.

Επιμελητής Β', Κέντρο Αναπνευστικής Ανεπάρκειας, Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα

Θα ασχοληθεί επίσης με τα προβλήματα στην τεχνική εισπνοής και τα διαθέσιμα βοηθήματα.

ΟΡΙΣΜΟΣ, ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΟΥ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΟΣ

Η διεθνής φαρμακοποιία ορίζει το αερολύμα ως νέφος από λεπτά σωματίδια, μέσης διαμέτρου μικρότερης των 5 μm , σε σταθερή διασπορά, συνήθως μέσα σ' ένα προωθητικό αέριο²⁻⁶.

Ένα αερολύμα αποτελείται συνήθως από δύο φάσεις: μια φάση σε διασπορά, που περιέχει τη δραστική ουσία, συνήθως υγρή ή στερεά, σε μορφή σκόνης^{7,8} και μια φάση που περιέχει την πρώτη, το προωθητικό (αέρας, άλλο αέριο, μίγμα αερίων). Το προωθητικό πρέπει να είναι μη τοξικό και μη διαβρωτικό για τον βρογχικό βλεννογόνο, μη αναφλέξιμο, εύκολα πτητικό, άοσμο και χημικά αδρανές. Τα είδη φρέον ανταποκρίνονται σ' αυτές τις προδιαγραφές. Αν και υποστηρίχτηκε ότι τα αέρια αυτά είναι δυνητικά τοξικά για τον άνθρωπο, χρησιμοποιήθηκαν ως προωθητικά των εισπνεόμενων φαρμάκων σε πολλά σκευάσματα¹⁰.

Το κύριο χαρακτηριστικό ενός αερολύματος είναι η σταθερότητα^{5,10}, η οποία εξαρτάται από τους τέσσερις επόμενους παράγοντες: 1) το φορτίο των σωματιδίων που πρέπει να είναι ίδιο για όλα, 2) τη λεπτότητα των σωματιδίων που είναι απαραίτητη για να τα διατηρεί σε αιώρηση, 3) τη διασπορά της μέσης διαμέτρου των σωματιδίων και 4) τη σχέση των πυκνοτήτων αέριων και υγρής φάσης.

Διακρίνουμε δύο είδη αερολυμάτων, τα αληθή αερολύματα ή μονοδισπαρμένα, τα οποία είναι πολύ ομοιογενή, αποτελούμενα από σωματίδια με όμοια πυκνότητα, με σφαιρικό σχήμα, με διάμετρο της τάξης του μικρόν, που παρουσιάζουν μια πολύ στενή καμπύλη διασποράς των μέσων διαμέτρων και τα πολυδισπαρμένα αερολύματα που αντικατοπτρίζουν την πραγματικότητα της ατμόσφαιρας⁵, όπου τα σωματίδια είναι διαφόρων μεγεθών, μεγαλύτερα από αυτά του μονοδισπαρμένου αερολύματος. Μια σημαντική παράμετρος που χαρακτηρίζει ένα πολυδισπαρμένο αερολύμα είναι η αεροδυναμική διάμετρος της μέσης μάζας (mass median aerodynamic diameter, MMAD). Στην πραγματικότητα, τα μισά σωματίδια ενός τέτοιου αερολύματος έχουν διάμετρο μικρότερη από τη MMAD, ενώ τα υπόλοιπα μισά έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από τη MMAD. Η ιδεώδης αεροδυναμική διάμετρος για ένα φαρμακευτικό αερολύμα είναι 5 μm , έτσι ώστε τα σωματίδιά του να διεισδύουν στους κατώτερους αεραγωγούς⁶. Η MMAD είναι επίσης ο πιο αξιόπιστος δείκτης για τη θέση εναπόθεσης των εισπνεόμενων σωματιδίων ενός αερολύματος (σχήμα 1).

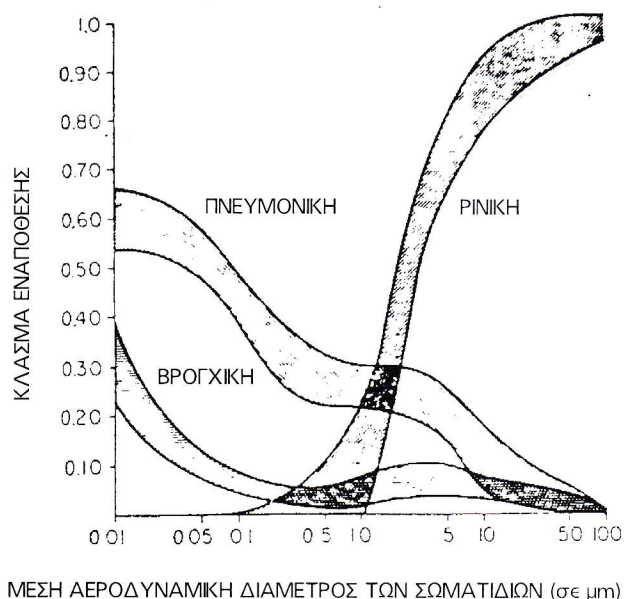
Στην περίπτωση των αερολυμάτων υπολογισμένης δόσης, το μέγεθος των εισπνεόμενων σωματι-

δίων εξαρτάται επίσης από τους επόμενους παράγοντες: 1) την πίεση που εξασκείται στο εσωτερικό της μικροφιάλης, άρα από τον τύπο του προωθητικού που χρησιμοποιείται, 2) τη σχέση μεταξύ της ποσότητας του φαρμάκου που απελευθερώνεται σε κάθε ψεκασμό και του βάρους του προωθητικού, 3) τον τύπο του ψεκαστήρα και του ψεκαστικού μηχανισμού της συσκευής. Το μέγεθος αυτών των σωματιδίων μπορεί να μετρηθεί με άμεσες τεχνικές (φωτομικρογραφία, ολογραφία με λείζερ)¹⁰ ή με έμμεσες τεχνικές (διασπορά του φωτός, διαχωριστής σωματιδίων)^{6,10}.

Η ΕΝΔΟΒΡΟΓΧΙΚΗ ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ

Οι εισπνεόμενες ουσίες υπόκεινται στους νόμους της κινητικής που διέπουν την κυκλοφορία τους μέσα στους αεραγωγούς. Μετά την εισπνοή, φυσικοί μηχανισμοί δρουν στα εισπνεόμενα σωματίδια για να τα κατευθύνουν προς την επιφάνεια των αεραγωγών, να διευκολύνουν την εναπόθεσή τους και να τα απομακρύνουν από τους πνεύμονες.

Η εναπόθεση είναι η διαδικασία που καθορίζει ποιο κλάσμα από τα σωματίδια του αερολύματος μέσα στον εισπνεόμενο αέρα θα δεσμευτεί από τους πνεύμονες και δεν θα αποβληθεί μέσα στον αέρα της επόμενης εκπνοής. Η κατακράτηση ή δέσμευση είναι το άθροισμα των εισπνεόμενων σωματιδίων που βρίσκονται μέσα στο τραχειοβρογχικό δέντρο σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Η κάθαρση είναι το ποσό



ΜΕΣΗ ΑΕΡΟΔΥΝΑΜΙΚΗ ΔΙΑΜΕΤΡΟΣ ΤΩΝ ΣΩΜΑΤΙΔΙΩΝ (σε μm)

Σχήμα 1. Εναπόθεση εισπνεόμενων σωματιδίων αερολύματος και μέση αεροδυναμική διάμετρος τους.

των σωματιδίων που κινείται προς το εξωτερικό των πνευμόνων.

Οι μηχανισμοί της εναπόθεσης είναι η αδράνεια, η καθίζηση, η διάχυση κατά Brown, οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις και η αλληλοδέσμευση.

Η αδράνεια είναι ο κυριότερος μηχανισμός εναπόθεσης για τα μεγαλύτερα σωματίδια^{7,10,11}. Η αδράνεια είναι η τάση των κινούμενων σωματιδίων να αντιστέκονται στις αλλαγές της ταχύτητας και των διαστάσεων¹². Κατά τη διάρκεια των απότομων αλλαγών κατεύθυνσης του εισπνεόμενου ρεύματος αέρα (στοματοφάρυγγας, διχασμοί βρογχικού δέντρου), προκύπτει εναπόθεση σωματιδίων στα τοιχώματα των αεραγωγών^{7,12}. Η αύξηση της ταχύτητας του ρεύματος αέρα, η αύξηση της γωνίας πρόπτωσης του ρεύματος και η μεγάλη διάμετρος των σωματιδίων ευνοούν την εναπόθεση από αδράνεια^{13,14}.

Η καθίζηση λόγω βαρύτητας αφορά περισσότερο την εναπόθεση των μικρών σωματιδίων (διαμέτρου από 0,5 έως 5 μm)¹¹ και πραγματοποιείται όταν η δύναμη της βαρύτητας είναι ίση και αντίθετη από τη δύναμη της γλοιότητας^{7,12}. Εξαρτάται από τον χρόνο σταθεροποίησης των σωματιδίων μέσα στους αεραγωγούς με την επίδραση της βαρύτητας^{6,15} και από την «αεροδυναμική διάμετρο»¹³. Αυτός ο τύπος εναπόθεσης αφορά περισσότερο τους μεσαίους και μικρούς βρόγχους (6η έως 17η γενιά)⁴.

Η διάχυση λόγω κινήσεων κατά Brown είναι ο μηχανισμός εναπόθεσης που κυριαρχεί στους μικρούς βρόγχους (με διάμετρο μικρότερη από 0,5 μm)^{8,10,11}. Η τυχαία σύγκρουσή τους με τα μόρια του προωθητικού αερίου οδηγεί στην εναπόθεσή τους στην επιφάνεια των βρόγχων. Αυτός ο τύπος εναπόθεσης εξαρτάται από το μέγεθος των σωματιδίων (μεγαλύτερη εναπόθεση για τα μικρότερα σωματίδια) και από το χρόνο. Δεν εξαρτάται από την πυκνότητα της δόσης του αερολύματος¹³. Κατά τον Newhouse, το 80% των μικρότερων σωματιδίων (0,1–1 μm) απομακρύνονται από το αναπνευστικό σύστημα με τον εκπνεόμενο αέρα⁴.

Υπάρχουν επίσης και άλλα φυσικά φαινόμενα που παίζουν μικρότερο ρόλο στη διαδικασία εναπόθεσης των εισπνεόμενων φαρμάκων. Πρόκειται για τις ηλεκτροστατικές δυνάμεις και τις ανατομικές διαστάσεις των αεραγωγών. Οι ηλεκτροστατικές δυνάμεις εξαρτώνται από το ηλεκτρικό φορτίο των σωματιδίων, από την απόσταση μεταξύ των σωματιδίων (ακόμη και αν είναι ηλεκτρικά ουδέτερα) και από την επιφάνεια των αεραγωγών. Όταν η παραπάνω απόσταση μειώνεται στα 1 ή 2 μm, παράγονται ηλεκτρικές δυνάμεις, που ονομάζονται δυνάμεις Van Der Wall¹³. Η ανατομία των αεραγωγών επηρεάζει επίσης την κινητική των σωματιδίων μέσα στην τραχεία και στους βρόγχους. Καθώς τα σωματίδια κινούνται προς τους μικρότερους αεραγωγούς, φθάνει μια στιγμή όπου η

απόσταση ενός σωματιδίου από την επιφάνεια του βρόγχου είναι μικρότερη από το μέγεθος αυτού του σωματιδίου. Αυτή η επαφή ονομάζεται αλληλοδέσμευση¹³.

Την εναπόθεση διαδέχεται η κάθαρση των σωματιδίων που εξαρτάται από το μέγεθος και τη διαλυτότητά τους^{7,12,16}. Πραγματοποιείται σύμφωνα με διαφορετικούς μηχανισμούς, ανάλογα με τη θέση εναπόθεσης¹⁷. Αυτοί οι μηχανισμοί είναι η διαλυτότητα και η απορρόφηση, το φτέρνισμα, ο βήχας, η δράση των μακροφάγων και άλλοι μηχανισμοί. Τα διαλυτά σωματίδια, είτε διεισδύουν στον διάμεσο ιστό και περνούν έτσι στην κυκλοφορία του αίματος ή της λέμφου, είτε παραμένουν στον τόπο της εναπόθεσης επί εβδομάδες ή μήνες^{10,18,19}. Στις κροσσωτές ζώνες, τα σωματίδια απομακρύνονται προς το στοματοφάρυγγα χάρη στο βλεννοκροσσωτό σύστημα. Τα σωματίδια αυτά είναι είτε αδιάλυτα σωματίδια που εναποτέθηκαν στο βλεννογόνο των μεγάλων βρόγχων, είτε σωματίδια που μετακινήθηκαν από τις μη κροσσωτές ζώνες^{11,18,19}.

Στον στοματοφάρυγγα, τα σωματίδια που προήλθαν από τη μύτη, από το φάρυγγα και από τους βρόγχους αναμειγνύονται με το σάλιο και προωθούνται με την κατάποση προς τον πεπτικό σωλήνα¹¹. Ο χρόνος που απαιτείται για μια τέτοια κάθαρση ποικίλει από μερικά λεπτά έως μερικές ώρες. Αυτός ο τρόπος μεταφοράς μπορεί να επηρεαστεί από διάφορες καταστάσεις, όπως ανωμαλίες των κροσσών (αριθμός, συχνότητα παλμών, τύπος των κινήσεων)¹⁸, ανωμαλίες της βρογχικής βλέννης, ιδιαίτερα σε ορισμένες βρογχικές παθήσεις όπως το άσθμα και η χρόνια βρογχίτιδα, όπου οι ρεολογικές ιδιότητες της βλέννης είναι τροποποιημένες. Στις μη κροσσωτές ζώνες, τα μακροφάγα αναλαμβάνουν την κάθαρση των αδιάλυτων σωματιδίων^{11,18–20}. Η φαγοκυττάρωση εμποδίζει τη διείσδυση των σωματιδίων διαμέσου του βρογχικού επιθηλίου και ευνοεί την άνοδο των μικρότερων από αυτά προς τις κροσσωτές ζώνες. Αυτός ο τύπος μεταφοράς είναι βραδύς και διαρκεί από μία έως τρεις ημέρες.

ΤΑ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ ΣΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΟ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟ

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν την πνευμονική εναπόθεση των αερολυμάτων στον άνθρωπο όπως 1) ανατομικοί, 2) φυσιολογικοί 3) δομή του αερολύματος και 4) παθολογικές καταστάσεις.

Η ανατομική διαμόρφωση των αεραγωγών (διάμετρος των βρόγχων, γωνίες των διχασμών του βρογχικού δέντρου κ.λπ.) ποικίλει μεταξύ των ατόμων και στο ίδιο άτομο με την πάροδο της ηλικίας και τις παθολογικές καταστάσεις^{5,7,12,15}. Η ανατομία επηρεάζει τη γραμμική ταχύτητα της εισπνευστικής

ροής, το χρόνο κατά τον οποίο τα εισπνεόμενα σωματίδια μένουν μέσα στους αεραγωγούς και παρεμβαίνει στην πνευμονική εναπόθεση των εισπνεόμενων φαρμάκων.

Οι φυσιολογικοί παράγοντες έχουν σχέση με το είδος της αναπνοής π.χ. η ρινική αναπνοή αυξάνει την εγγύς εναπόθεση των σωματιδίων στον ρινοφάρυγγα (φυσική άμυνα του οργανισμού)²², ενώ η στοματική εκθέτει τους βρόγχους και τις κυψελίδες σε αυξημένες συγκεντρώσεις σωματιδίων, ακόμα και μεγάλης διαμέτρου. Η στοματική αναπνοή μειώνει τις αντιστάσεις των αεραγωγών⁸ και ευνοεί την αύξηση της συχνότητας και της ταχύτητας της εισπνευστικής ροής. Η μέγιστη εναπόθεση επιτυγχάνεται με βάρθια και αργή αναπνοή²³⁻²⁵ και με άπνοια που ακολουθεί την εισπνοή. Η άπνοια βοηθά την αύξηση της εναπόθεσης από καθίζηση και διάχυση, επιμηκύνοντας το χρόνο παραμονής των σωματιδίων στους αεραγωγούς^{15,23}.

Η δομή του αερολύματος είναι ένας σημαντικός παράγοντας για την πνευμονική εναπόθεσή του. Η περιφερική εναπόθεση αυξάνεται, όσο μειώνεται το μέγεθος των σωματιδίων. Η μεγάλη υγρασία του αέρα μέσα στους αεραγωγούς μπορεί να αυξήσει το μέγεθος των εισπνεόμενων σωματιδίων, επηρεάζοντας έτσι την εναπόθεσή τους¹³. Η αύξηση είναι συνάρτηση της υγρασκοπικής τους ικανότητας και έχει αποδειχτεί ότι τα σωματίδια των ξηρών ατμοσφαιρικών αερολυμάτων διπλασιάζουν τη διάμετρό τους όταν η σχετική υγρασία αυξάνεται σε 98%²⁶. Τα σωματίδια των εισπνεόμενων υδατικών διαλυμάτων μπορεί να αυξηθούν ή να εξατμιστούν ανάλογα με την αύξηση της σχετικής πίεσης των υδατμών που υπάρχει στα τοιχώματα των αεραγωγών^{5,8,12,15}. Το ηλεκτρικό φορτίο των σωματιδίων έχει επίσης μια μικρή επίδραση στην εναπόθεσή τους.

Κάθε παθολογική κατάσταση των αεραγωγών επηρεάζει την τύχη των εισπνεόμενων σωματιδίων, μεταβάλλοντας την αναπνευστική συχνότητα, την ταχύτητα και το είδος της εισπνευστικής ροής και την ανατομική διαμόρφωση των αεραγωγών. Οι Lippman και συν. έδειξαν ότι η εναπόθεση στην τραχεία και στους μεγάλους βρόγχους αυξάνεται στους ασθματικούς και στους χρόνιους βρογχιτιδικούς ασθενείς και ότι η αύξηση παρακολουθεί τις διάφορες φάσεις των δύο νόσων¹³. Τα αποφρακτικά σύνδρομα και οι πνευμονικές, παρεγχυματικές βλάβες προκαλούν αύξηση της εναπόθεσης στους ανώτερους αεραγωγούς και στις υγιείς κεντρικές ζώνες και μειώνουν την περιφερική εναπόθεση^{6,12,25,27-29}. Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις μεταβολές της εναπόθεσης είναι πολλοί, σύνθετοι και αλληλένδετοι. Π.χ. σε περίπτωση αποφρακτικού συνδρόμου, είναι ο συνδυασμός της αυξημένης αναπνευστικής συχνότητας, των μικρών εισπνεόμενων όγκων και των στενών αερα-

γωγών που αποφράσσονται από βλέννη (αυξημένες καταστάσεις). Αντίθετα, σε περίπτωση παρεγχυματικής νόσου, η μεταβολή των διαστάσεων των κυψελίδων ή/και των βρόγχων σε ορισμένες περιοχές του αναπνευστικού συστήματος μειώνουν την περιφερική εναπόθεση³⁰. Ο Jakob και ο Green μελέτησαν την κατακράτηση ραδιενεργών βακτηριδίων στον ποντικό με πνευμονία από *ιό Sendai* και 90% των βακτηριδίων που κατακρατήθηκαν, βρέθηκαν στις μη προσβεβλημένες περιοχές, ενώ μόνο 10% βρέθηκαν στις προσβεβλημένες περιοχές³¹. Οι Svartengren και συν. μελέτησαν την τμηματική βρογχοπνευμονική κατακράτηση μετά από χορήγηση ραδιενεργών σωματιδίων Teflon αεροδυναμικής διαμέτρου 2,5 μm σε υγιείς εθελοντές. Συνέκριναν την πιο πάνω εναπόθεση με αυτή που παρατηρήθηκε στους ίδιους εθελοντές, μετά από πειραματικό βρογχόσπασμο με μεταχολίνη. Η κυψελιδική κατακράτηση, που υπολογίστηκε ως ποσοστό της βρογχοκυψελιδικής κατακράτησης που παραμένει μετά από 24 ώρες (Ret24), ήταν σημαντικά μικρότερη μετά το βρογχόσπασμο, σε σχέση με την ομάδα ελέγχου, 42-10% και 77-12%, αντίστοιχα³².

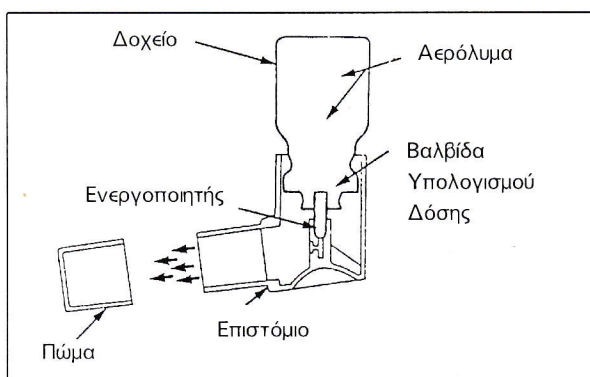
Η κινητική της δόσης του εισπνεόμενου φαρμάκου, στον υγιή και στο νοσούντα, έχει διερευνηθεί από πολυάριθμες μελέτες. Οι μέθοδοι εκλογής είναι οι μη καταστροφικές, οι μη επεμβατικές, οι ευαίσθητες και οι δυνάμενες να αναπαραχθούν με σταθερά αποτελέσματα. Τα σχετικά πειράματα χρησιμοποιούν σωματίδια που έχουν καταστεί ανιχνεύσιμα μέσα στον οργανισμό: ραδιενεργά, ραδιο-διαπερατά, μαγνητικά ή φθορίζοντα^{8,12,33}. Τα σωματίδια καθίστανται ραδιενεργά μέσω καθήλωσης φθορίου, ραδιενεργών στοιχείων όπως ο σίδηρος (⁵⁹Fe), το τεχνήτιο (⁹⁹Tc), το ιώδιο (¹³¹I) ή το ήλιο (³He), με μικρό χρόνο ημίσειας ζωής, που εκπέμπουν ακτινοβολία γάμμα διά μέσου των ιστών. Αυτή η τεχνική επιτρέπει την καταγραφή με γάμμα κάμερα ή, σπανιότερα, με ανθρωπογαμμαμετρία που δίνει ψηφιακές εικόνες κατανομής των ραδιοϊσοτόπων σε διαφορετικά τμήματα του τραχειοβρογχικού δέντρου^{16,34-36}. Στην έρευνα, αυτή η τεχνική, επιτρέπει τη μελέτη της βλεννοκροσσώτης κάθαρσης των βρόγχων και της κυψελιδοτριχοειδικής διαβατότητας.

Οι παραπάνω μελέτες έδειξαν ότι μόνο μια μικρή ποσότητα (10-15% του εισπνεόμενου αερολύματος) φθάνει μέχρι τους βρόγχους και 5% μέχρι τις κυψελίδες, ενώ το 80% εναποτίθεται στον στοματοφάρυγγα και στη συνέχεια μπαίνει στον πεπτικό σωλήνα με την κατάποση. Το ποσοστό της δόσης που χάνεται με τον εκπνεόμενο αέρα φαίνεται αμελητέο, κατώτερο από το 1% της εισπνεόμενης δόσης. Το υπόλοιπο της δόσης, περίπου 10%, παραμένει στον ενεργοποιητή της συσκευής του εισπνευστήρα (inhalator)^{12,15,21,23,37,38}.

ΟΙ ΔΙΑΦΟΡΟΙ ΤΥΠΟΙ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΑΝΑΠΝΟΗΣ ΚΑΙ ΤΑ ΒΟΗΘΗΤΙΚΑ ΣΥΣΤΗΜΑΤΑ

Η θεραπευτική με εισπνοές έχει προοδεύσει εντυπωσιακά κατά τα τελευταία χρόνια και σήμερα είναι η μέθοδος εκλογής για τις συχνότερες χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις. Διακρίνουμε δύο είδη αερολυμάτων, τα αερολύματα υγρής διασποράς (εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης, νεφελοποιητές) και τα αερολύματα ξηρής διασποράς (εισπνευστήρες που απελευθερώνουν φάρμακο σε μορφή σκόνης).

Οι εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης (σχήμα 2) περιέχουν τη δραστική ουσία, ένα προωθητικό αέριο (συχνότερα φρέον), συνδιαλύτες (που ευνοούν την διαλυτότητα της δραστικής ουσίας) και έναν επιφανειοδραστικό παράγοντα (που αυξάνει την σταθερότητα του συνόλου), αναμεμιγμένα με ομοιογενή τρόπο. Το περιβλήμα αποτελείται από ένα μεταλλικό δοχείο, ερμητικά κλεισμένο από μια βαλβίδα υπολογισμού της δόσης, η οποία μαζί με τον ενεργοποιητή και το επιστόμιο του, αποτελούν το σύστημα της μετατροπής του υγρού σε νέφος αερολύματος. Το προωθητικό αέριο διατηρείται σε μορφή υγρού μέσα στη συσκευή με την εφαρμογή πίεσης 400 kPa, ώστε να δημιουργεί ένα εναιώρημα μαζί με τη δραστική ουσία⁶. Το προωθητικό αποτελεί περίπου το 80% του περιεχομένου της συσκευής. Χάρη στη βαλβίδα-ρυθμιστή των δόσεων, κάθε πίεση του ενεργοποιητικού μηχανισμού απελευθερώνει μια υπολογισμένη δόση αερολύματος. Η συσκευή παρέχει ποσότητες που περιέχουν αυστηρά την ίδια δόση δραστικής ουσίας. Η θερμότητα που απαιτείται για τη μετατροπή του υγρού σε αερόλυμα κατά την πρώτη επαφή του με τον αέρα παρέχεται απ' ευθείας από το προωθητικό¹⁰. Έτσι, το αέριο που παραμένει στο εσωτερικό του μεταλλικού δοχείου υφίσταται, με κάθε χορήγηση μιας δόσης αερολύματος, πτώση θερμοκρασίας 15 βαθμών Κελσίου⁶. Η εξάτμιση του προωθητικού συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της εισπνοής, προκαλώντας

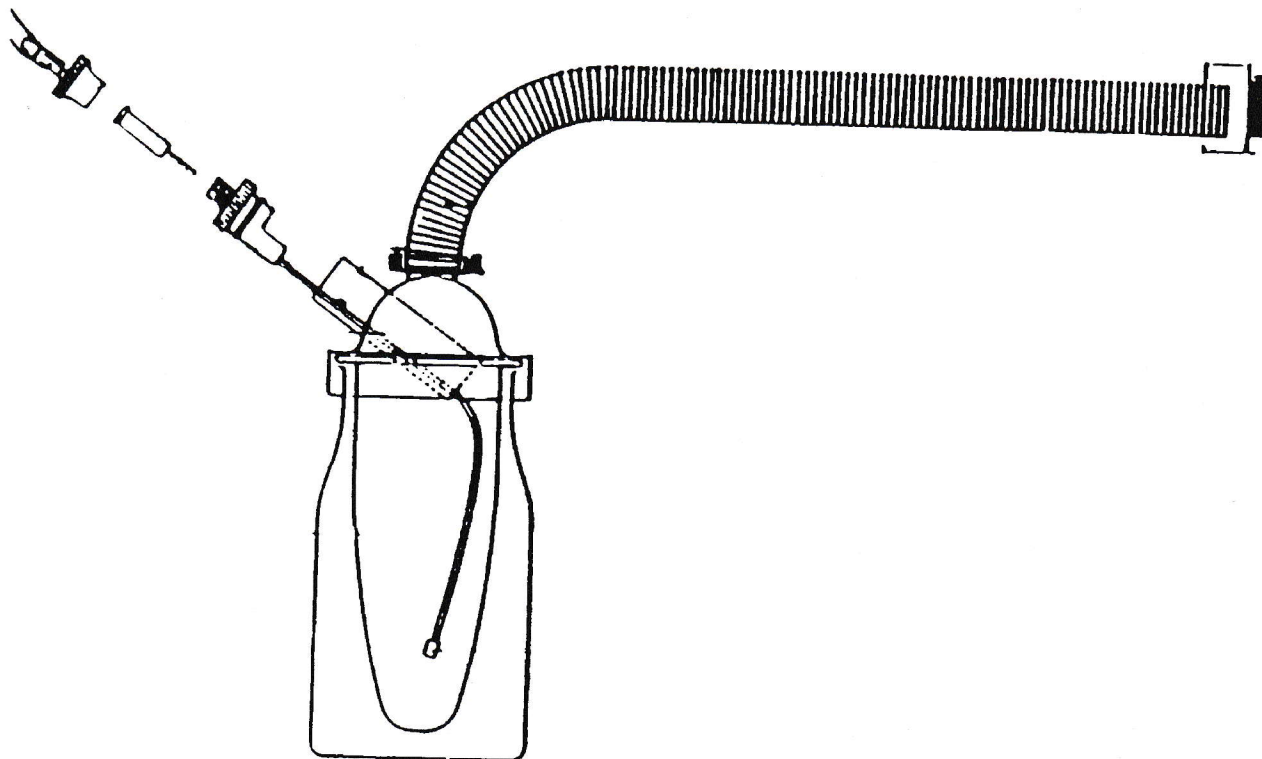


Σχήμα 2. Εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης.

μεταβολές στο μέγεθος των σωματιδίων³⁸. Η βαλβίδα υπολογισμού των δόσεων συνδέεται με ένα επιστόμιο, το οποίο θερμαίνει το αερόλυμα και παγιδεύει τα μεγαλύτερα σωματίδια. Οι εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης επιτρέπουν την άσηπτη χορήγηση των αντιασθματικών φαρμάκων.

Οι νεφελοποιητές (σχήμα 3) είναι συσκευές όπου οι δραστική ουσία βρίσκεται διαλυμένη μέσα σ' ένα υδατικό όχημα (συνήθως φυσιολογικό ορό). Χρειάζονται ενέργεια (συμπιεσμένος αέρας, οξυγόνο)⁸ ώστε να απελευθεώσουν σταγονίδια, τα οποία εισπνέει ο ασθενής με τη βοήθεια μάσκας ή επιστομίου⁶. Η μάσκα ευθύνεται για μεγάλη απώλεια αερολύματος στο περιβάλλον και στο στοματοφάρυγγα⁶. Μια εύχρηστη αντλία χεριού ή ποδιού ενεργοποιούσε τους παλαιότερους νεφελοποιητές^{6,39,40}. Οι νεφελοποιητές νεώτερης τεχνολογίας ενεργοποιούνται με υπερήχους. Σε κάθε περίπτωση, η παροχή αέρα και τα φίλτρα της συσκευής πρέπει να καθαρίζονται τακτικά, ώστε να μην συμβεί μόλυνσή τους (ιδιαίτερα από τον ασπέργιλλο)⁶. Οι νεφελοποιητές παράγουν ένα πολυδισσπαρμένο αερόλυμα με σωματίδια μεγάλου μεγέθους⁸. Το μέγεθος αυτό είναι αντιστρόφως ανάλογο με τη ροή του συμπιεσμένου αέρα που πρέπει να είναι μεγαλύτερη από 6 λίτρα ανά λεπτό για να εξασφαλίζει αεροδυναμική διάμετρο των σωματιδίων ίση ή μικρότερη από 5 μm^{6,41,42}. Ο ξηρός αέρας που διεισδύει στον νεφελοποιητή εφυγραίνεται κατά τη διάρκεια της διαδρομής του μέσα στη συσκευή, αλλά καθώς οδηγείται προς το στόμα, η θερμοκρασία αυξάνεται, η υγρασία απομακρύνεται και η διάμετρος των σωματιδίων μειώνεται. Εάν ο σωλήνας που συνδέει το μηχάνημα με το επιστόμιο είναι μακρύς, η θερμοκρασιακή ισορροπία μπορεί να ανατραπεί⁸. Με αυτή τη μέθοδο, μόνο το 10% περίπου από τη δόση του αερολύματος φθάνει στους πνεύμονες⁶. Λόγω των απωλειών προς το περιβάλλον, τον ρινο- και στοματοφάρυγγα, απαιτείται μεγάλη ποσότητα δραστικής ουσίας για να επιτευχθεί θεραπευτικό αποτέλεσμα ανάλογο με αυτό του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης. Ο νεφελοποιητής είναι χρήσιμος κυρίως στους ασθενείς που παρουσιάζουν μεγάλες δυσκολίες στην χρήση των εισπνευστήρων υπολογισμένης δόσης και σ' εκείνους που χρειάζονται μεγάλες θεραπευτικές δόσεις εισπνεόμενων φαρμάκων.

Οι σύγχρονοι νεφελοποιητές με υπερήχους βελτιώνουν την αποτελεσματικότητα αυτής της μεθόδου χορήγησης εισπνεόμενων φαρμάκων. Ένα κομμάτι χαλαζία που βρίσκεται στη συσκευή προκαλεί παλμικές κινήσεις υψηλής συχνότητας στο υγρό, παράγοντας έτσι σωματίδια αεροδυναμικής διαμέτρου 1-5 μm σε δέσμη με μικρότερη διασπορά. Επειδή η νεφελοποίηση του υγρού σε σωματίδια δεν απαιτεί ρεύμα αέρα, η διασπορά των σωματιδίων των παράγοντα από τους υπερήχους εξασφαλίζεται απλώς από την



Σχήμα 3. Νεφελοποιητής.

προσθήκη αέρα^{6,8}.

Στις συσκευές για αερολύματα ξηρής διασποράς περιλαμβάνονται οι συσκευές που φέρουν το φάρμακο σε κάψουλες της μιας δόσης (sprihaler, rotadisk, inhalator, diskus) και σε εκείνες που περιέχουν δεξαμενή με την ολική ποσότητα του φαρμάκου και κάθε εισπνοή του ασθενούς απελευθερώνει μια υπολογισμένη δόση (turbuhaler). Η συσκευή sprihaler κυκλοφόρησε το 1969 και περιείχε χρωμογλυκικό νάτριο. Ο ασθενής τοποθετούσε το φάρμακο σε μορφή μιας κάψουλας, ενεργοποιούσε έναν μηχανισμό διάτρησης της κάψουλας και εισέπνεε το απελευθερούμενο φάρμακο σε μορφή σκόνης. Οι συσκευές rotadisk και inhalator περιλαμβάνουν δίσκους με θέσεις για 8 κάψουλες (rotacaps και inhalets, αντίστοιχα), ώστε να βελτιώνεται η συμμόρφωση των ασθενών. Πιο πρόσφατη είναι η κυκλοφορία της συσκευής πολλαπλών δόσεων diskus (σχήμα 5) που περιέχει ταινία από αεροστεγές φύλλο αλουμινίου με ανεξάρτητα κυστίδια για 60 δόσεις φαρμάκου και ενσωματωμένο δοσιμετρητή στο περίβλημά της. Για εισπνευστικές ροές μεταξύ 30 και 90 L/min, η συσκευή παρέχει το 90% της αναγραφόμενης δόσης.

Στη συσκευή turbuhaler (σχήμα 6), 200 δόσεις φαρμάκου βρίσκονται μέσα σ' ένα διαμέρισμα της συσκευής. Ο ασθενής οπλίζει τη συσκευή περιστρέ-

φοντάς την και, στη συνέχεια, εισπνέει την υπολογισμένη δόση φαρμάκου.

Στις παραπάνω συσκευές, το φάρμακο βρίσκεται κοκκιοποιημένο (με διάμετρο σωματιδίων 2,5–6 μm) και αναμεμιγμένο με έναν παράγοντα μεταφοράς σε σκόνη, συχνότερα λακτόζη (διάμετρου 20 έως 70 μm) στο εσωτερικό μιας κάψουλας από ζελατίνη^{6,8}. Ο παράγοντας μεταφοράς (περίπου το 70% του μίγματος) βελτιώνει την αποδέσμευση της δραστικής ουσίας από τη σκόνη⁹. Μετά την διάτρηση της κάψουλας, η εισπνοή του ασθενούς προκαλεί το σχηματισμό ενός ρεύματος που παρασύρει την απελευθερωμένη σκόνη. Το ρεύμα αυτό παράγει συγκρίματα που μειώνονται από τη λακτόζη^{6,8}. Περίπου 5% της δραστικής ουσίας φθάνει στους μικρούς αεραγωγούς^{6,15}.

Τα βοηθητικά συστήματα των εισπνευστήρων υπολογισμένης δόσης έχουν σκοπό να βελτιστοποιήσουν τα θεραπευτικά αποτελέσματα αυτών των συσκευών: α) μειώνουν τις δυσχέρειες της χρήσης τους (εξάλειψη του προβλήματος «συνεργασίας χειριού-πνεύμονα» και β) αυξάνουν την εναπόθεση στους περιφερικούς βρόγχους⁴⁵. Περιλαμβάνουν τα επιμήκη επιστόμια, τους εισπνευστικούς θαλάμους και τον φουσκωτό σάκκο (σχήμα 4).

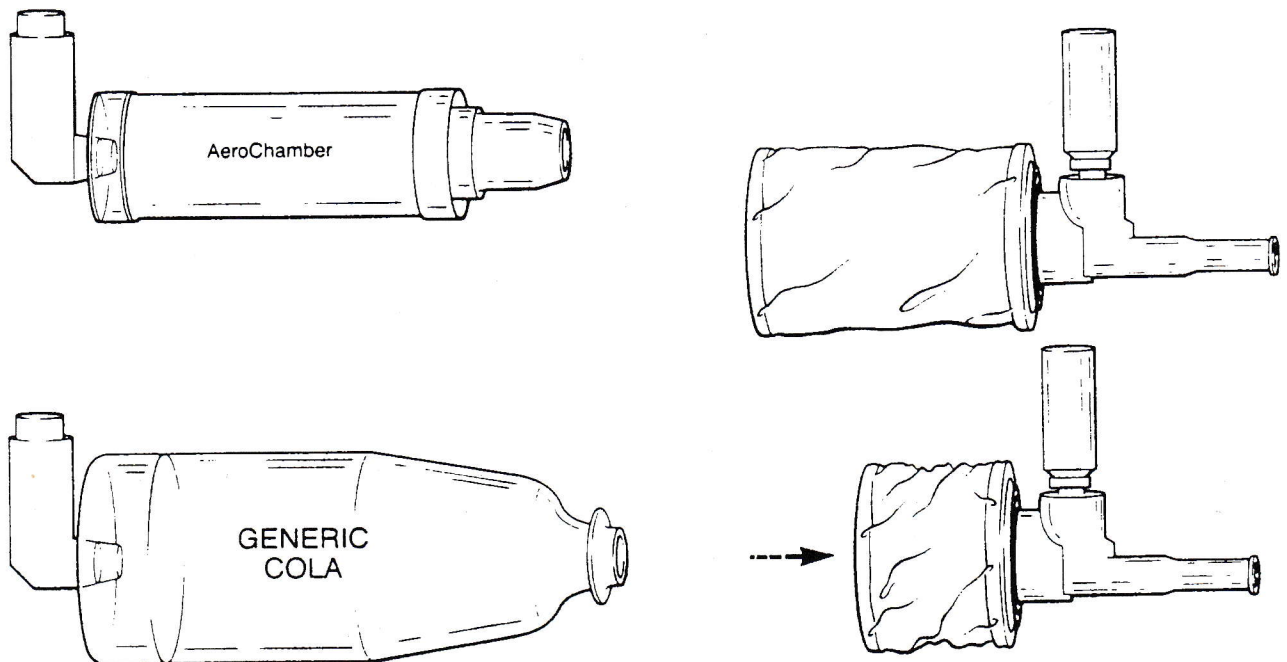
Το επίμηκες επιστόμιο επιτρέπει απόσταση περι-

που 2 δευτερολέπτων μεταξύ ενεργοποίησης του εισπνευστήρα και εισπνοής. Από το 1978, ο Moren πρότεινε την προσθήκη ενός επιστόμιου μεταξύ του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης και του στόματος, ώστε να λυθεί το πρόβλημα του συγχρονισμού. Πολλές μελέτες, σε ασθενείς με πρόβλημα τέτοιου τύπου, έδειξαν ότι το επιστόμιο εξασφάλιζε καλύτερη βρογχική εναπόθεση και μεγαλύτερη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σύγκριση με τη χρήση μόνου του εισπνευστήρα^{28,46-50}. Τα αποτελέσματα σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν προβλήματα στη χρήση των εισπνευστήρων είναι αντικρουόμενα⁵¹⁻⁵³. Επιπλέον, το επιστόμιο προκαλεί μείωση της στοματοφαρυγγικής εναπόθεσης, κατακρατώντας τα μεγάλα σωματίδια στις παρυφές του και μειώνοντας το μέγεθος των σωματιδίων (επιβράδυνση της ταχύτητάς τους και επιμήκυνση του χρόνου εξάτμισης)^{6,43,46,52,54-56}.

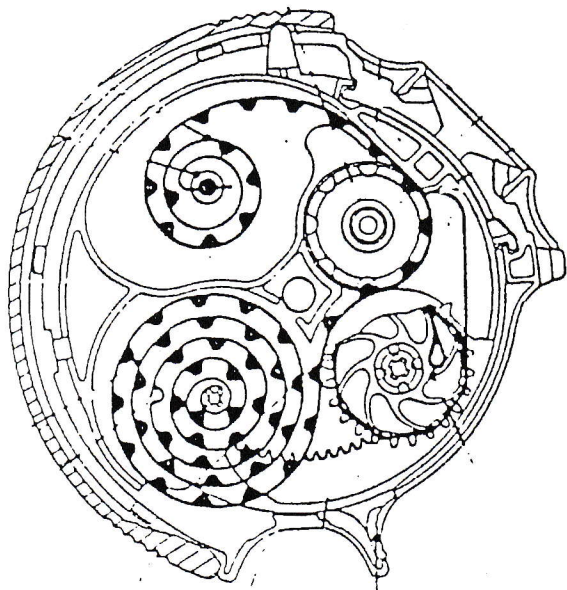
Οι εισπνευστικοί θάλαμοι (θάλαμοι ανάμιξης) είναι επιστόμια από σκληρό πλαστικό, απιοειδείς, που επιτρέπουν μεγαλύτερη απόσταση μεταξύ ενεργοποίησης του αναπνευστήρα και εισπνοής σε σύγκριση με τα επιμήκη επιστόμια. Στη μία πλευρά τους εφαρμόζεται ο εισπνευστήρας υπολογισμένης δόσης, ενώ στην απέναντι πλευρά υπάρχει βαλβίδα μιας δόδου που ανοίγει μόνο κατά την εισπνοή του ασθενούς. Ο ψεκασμός του αερολύματος γίνεται μέσα στον θάλαμο και ακολουθεί η εισπνοή του ασθενούς. Ο ασθενής μπορεί να εισπνεύσει το νέφος του φαρμάκου μέσα από το θάλαμο περισσότερες από μια φορές. Ο εκπνεόμενος αέρας εκτρέπεται έξω από τον θά-

λαμο, χάρη στην αντιπαλινδρομική βαλβίδα εισπνοής. Το σχήμα και ο όγκος των θαλάμων αυτών ποικίλουν, αλλά πάντως όλοι έχουν κοινά χαρακτηριστικά (σχήμα 4). Το κυλινδρικό ή απιοειδές σχήμα έχει καθοριστεί με βάση τα αεροδυναμικά χαρακτηριστικά του απελευθερούμενου νέφους των σωματιδίων μέσα στον θάλαμο⁵⁰. Ο όγκος ποικίλει από 730 ml έως 1 λίτρο. Η εναπόθεση των σωματιδίων στα τοιχώματα του θαλάμου είναι αντιστρόφως ανάλογη με το μέγεθός του⁵⁸. Το 1982, οι Tobin και συν. πρότειναν τον φουσκωτό σάκκο, έναν πλαστικό σάκκο, εφοδιασμένο με επιστόμιο, με υποδοχεία για τον εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης και με σύστημα παραγωγής ήχου που ενεργοποιείται κάθε φορά που η εισπνευστική ροή υπερβαίνει ένα καθορισμένο όριο⁵⁹. Με αυτό τον τρόπο, δημιουργείται ένα κύκλωμα αυτοελέγχου μεταξύ του εισπνευστικού συστήματος και του ασθενούς, ώστε ο τελευταίος να μπορεί να ελέγχει τον όγκο και την ταχύτητα της εισπνοής όταν λαμβάνει τη θεραπεία του.

Κατά την εισπνοή, τα μεγάλα σωματίδια θα εναποτεθούν στα τοιχώματα του θαλάμου, μειώνοντας έτσι την στοματοφαρυγγική εναπόθεση μέχρι και δεκαπέντε φορές σε σχέση με την χρήση μόνου του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης^{4,57,60,61}. Το δεύτερο θεραπευτικό ενδιαφέρον των θαλάμων είναι η βελτίωση της περιφερικής εναπόθεσης της δραστικής ουσίας. Η καλύτερη διείσδυση του φαρμάκου στο βρογχικό δέντρο με τη χρήση των θαλάμων είναι αποτέλεσμα της μείωσης της ταχύτητάς τους και της



Σχήμα 4. Εισπνευστικοί θάλαμοι.

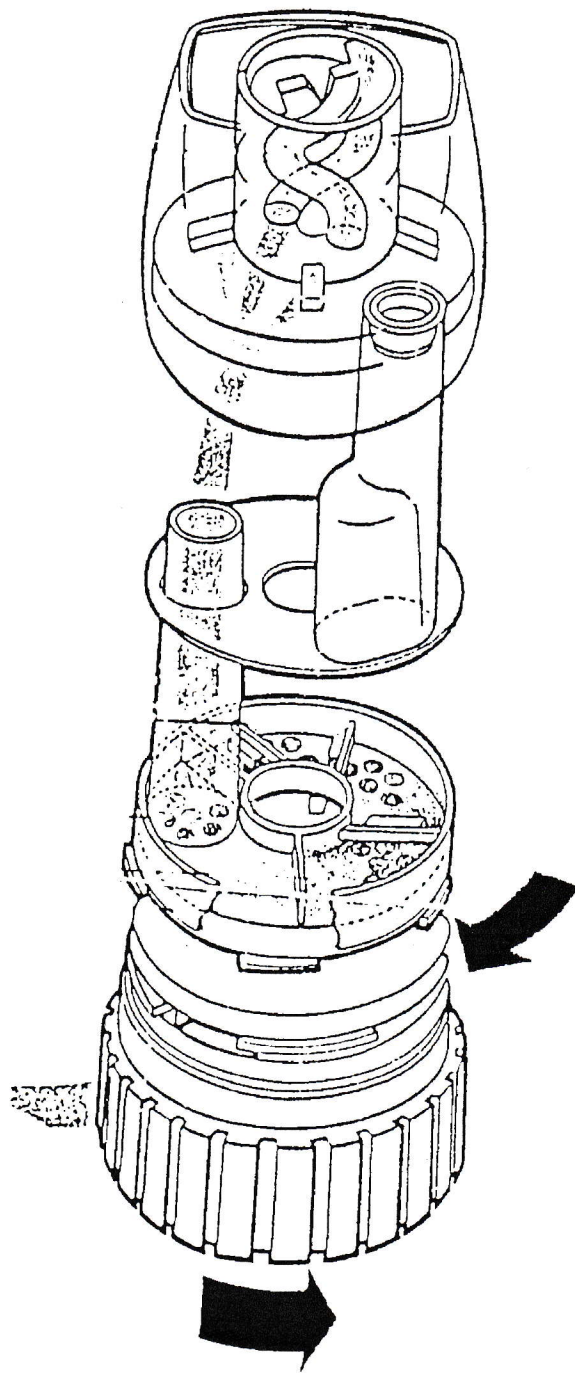


Σχήμα 5. Συσκευή πολλαπλών δόσεων diskus.

μείωσης του μεγέθους τους (λόγω εξάτμισης), κατά τη διάρκεια της παραμονής τους στο θάλαμο⁶². Η περιφερική εναπόθεση μπορεί να φθάσει 8 με 20% της συνολικής εισπνεομένης δόσης^{35,48,51,62,63}.

Πολλές ερευνητικές ομάδες έχουν μελετήσει τη θεραπευτική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης και εισπνευστικού θαλάμου^{4,48,62,54-68}. Τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα. Όταν η τεχνική εισπνοής του ασθενούς είναι ορθή, ο εισπνευστικός θάλαμος δεν αυξάνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα^{4,57,64}, ενώ όταν υπάρχουν προβλήματα στην χρήση του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης, ο θάλαμος επιτρέπει την αύξηση του ποσοστού που φθάνει στους πνεύμονες^{61,65}. Το ενδιαφέρον των θαλάμων είναι μεγάλο, αφού κάνουν την εισπνοή των φαρμάκων ευκολότερη, μειώνουν την στοματοφαρυγγική εναπόθεση (μειώνοντας έτσι τις ανεπιθύμητες τοπικές και συστηματικές ενέργειες των φαρμάκων), αυξάνουν ή τουλάχιστον δεν μειώνουν την περιφερική εναπόθεση των εισπνεομένων σωματιδίων και συμβάλλουν στην καλύτερη ανοχή της καθημερινής, χρόνιας θεραπείας που συχνά επιβάλλει στον άρρωστο πολυάριθμες εισπνοές με διαφορετικά αερολύματα. Τα μειονεκτήματα των θαλάμων έχουν σχέση με το μεγάλο τους όγκο.

Στον πίνακα 1 φαίνονται τα κυριότερα χαρακτηριστικά ενός βοηθητικού συστήματος για την εισπνοή των αντιασθματικών φαρμάκων, έτσι όπως συνοψίσθηκαν από τους Tobin και συν.⁵⁹. Οι μελέτες που συνέκριναν την θεραπευτική αποτελεσματικότητα του συνδυασμού εισπνευστήρα με θάλαμο και μόνου ει-



Σχήμα 6. Συσκευή Turbuhaler.

σπνευστήρα ανασκοπήθηκαν από τον Konig⁶⁹ στις παρακάτω ομάδες: 1) σε ασθματικούς στους οποίους, 8 μελέτες έδειξαν πως η προσθήκη του θαλάμου βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, ενώ 9 μελέτες έδειξαν όμοια

αποτελέσματα για τα δύο συστήματα χορήγησης εισπνεομένων φαρμάκων 2) σε ασθματικούς με προβλήματα στη χρήση των εισπνευστήρων, στους οποίους 2 μελέτες έδειξαν μεγαλύτερη βρογχοδιασταλτική δράση για τον συνδυασμό, ενώ 3 μελέτες έδειξαν όμοια δράση 3) σε ασθματικά παιδιά, όπου 4 μελέτες υπήρξαν ευνοϊκές για τον συνδυασμό και 4 άλλες μελέτες έδειξαν απουσία βελτίωσης με την προσθήκη του θαλάμου. Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα μπορεί να οφείλονται στην διαφορετική αναπνευστική κατάσταση αφετηρίας των μελετηθέντων ατόμων, στην μη ταυτοποίηση των ατόμων με προβλήματα συγχρονισμού, στην απουσία προτυποποιημένης λειτουργικής εκτίμησης του αναπνευστικού των ασθενών⁷⁰ και του μεγέθους και της αεροδυναμικής δομής των μορίων της δραστικής ουσίας. Ο τελευταίος αυτός παράγοντας είναι σημαντικός για την μη μεταβλητότητα (reproducibility) της χορηγούμενης δόσης του αερολύματος⁷¹.

Πέντε κλινικές μελέτες εκτίμησαν τα κλινικά αποτελέσματα της σαλβουταμόλης σε σκόνη έναντι του ίδιου φαρμάκου σε εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης^{54,72-75}. Σε κλινικό επίπεδο, οι δύο μορφές έδωσαν όμοια αποτελέσματα, ενώ στην σπιρομετρία, η σκόνη είναι τουλάχιστον ισοδύναμη^{72,74,76} ή ανώτερη ως

Πίνακας 1. Τα κυριότερα χαρακτηριστικά ενός ιδεώδους βοηθητικού συστήματος για την καλύτερη χρήση του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης.*

1. Ελαχιστοποίηση συγχρονισμού «χέρι-πνεύμονες»
2. Μέσα που παρέχουν πληροφορίες για την εισπνευστική ροή και τον όγκο του εισπνεόμενου αέρα.
3. Ελάττωση της εναπόθεσης των σωματιδίων στα τοιχώματα του στοματοφάρυγγα.
4. Δόση που αναπαράγεται σταθερά από τον ασθενή.
5. Συντήρηση του φαρμάκου.
6. Εύκολη μεταφορά από τον ασθενή.
7. Απλή κατασκευή.
8. Διασπορά της δραστικής ουσίας στον εισπνεόμενο αέρα.
9. Αυξημένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα σε σχέση με τον ορθά χρησιμοποιούμενο εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης.

*Σύμφωνα με τους M. Tobin και συν⁵⁹.

Πίνακας όρων μεταφρασμένων στα ελληνικά:

Spray, Aerosol = Αερόλυμα
 Metered Dose Inhaler (MDI) = Εισπνευστήρας Υπολογισμένης Δόσης
 Nebulizer = Νεφελοποιητής
 Spacers, Mixing Chambers = Εισπνευστικοί Θάλαμοι

προς την δράση της στη μέγιστη εκπνευστική ροή (peak flow)^{54,75}. Για την κλινική σύγκριση αυτών των δύο μορφών χορήγησης της σαλβουταμόλης, η ισοδυναμία των δόσεων που χρησιμοποιήθηκαν είχε οριστεί 200 μg σκόνης για 100 μg αερολύματος από εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης.

Η σύγκριση των εισπνευστικών θαλάμων και των νεφελοποιητών έδειξε όμοιο θεραπευτικό αποτέλεσμα, αλλά ταχύτερο για τους νεφελοποιητές^{77,78}. Καθώς οι νεφελοποιητές είναι ακριβές συσκευές, αυτά τα αποτελέσματα είναι υπέρ των θαλάμων εισπνοής τουλάχιστον για τις περιπτώσεις των μετρίων ασθματικών κρίσεων.

ΤΕΧΝΙΚΗ ΕΙΣΠΝΟΗΣ ΑΠΟ ΤΟΥΣ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΗΡΕΣ ΥΠΟΛΟΓΙΣΜΕΝΗΣ ΔΟΣΗΣ

Η ιδεώδης εισπνευστική τεχνική έχει γίνει κατά καιρούς αντικείμενο έρευνας για πολλές ερευνητικές ομάδες, με κλινικές μελέτες ή μελέτες όπου χρησιμοποιήθηκαν αερολύματα σεσημασμένα με ραδιενεργά σωματίδια. Το επιστόμιο του εισπνευστήρα υπολογισμένης δόσης πρέπει να τοποθετείται σε απόσταση 4 cm από το ανοιχτό στόμα⁶. Αυτός ο τρόπος λήψης του φαρμάκου επιτρέπει να φθάσει διπλάσια ποσότητα δραστικής ουσίας στους κατώτερους αεραγωγούς σε σύγκριση με την τοποθέτηση του επιστομίου μέσα στο στόμα με τα χείλη του ασθενούς ερμητικά κλειστά γύρω του. Ο διπλασιασμός αυτός οφείλεται στην μείωση των απωλειών από εναπόθεση του αερολύματος λόγω δέσμησης στον στοματοφάρυγγα²⁵. Η αύξηση της απόστασης σε 10 cm δεν βελτιώνει την διείσδυση. Η ταχύτητα της εισπνοής παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην εναπόθεση των σωματιδίων. Η ταχεία εισπνοή ευνοεί την εναπόθεση στους μεγάλους αεραγωγούς, όποιος κι αν είναι ο πνευμονικός όγκος τη στιγμή της ενεργοποίησης του εισπνευστήρα²³. Αντίθετα, η βραδεία και βαθιά εισπνοή ευνοεί την εναπόθεση στους περιφερικούς βρόγχους, επιμηκύνοντας τον χρόνο εναπόθεσης των σωματιδίων από καθίζηση. Η περιφερική εναπόθεση μπορεί έτσι να φθάσει το 6% της εισπνεομένης δόσης^{15,79,80-82}. Εάν η βραδεία εισπνοή ακολουθηθεί από άπνοια 10 δευτερολέπτων, το ποσοστό περιφερικής εναπόθεσης αγγίζει το 14%^{15,23,81,83,84}. Σύμφωνα με μερικούς συγγραφείς, εάν η ενεργοποίηση του εισπνευστήρα γίνει στα 20% της ζωτικής χωρητικότητας, η περιφερική εναπόθεση αυξάνεται ακόμα περισσότερο¹⁵, ενώ σύμφωνα με άλλους, παραμένει η ίδια όποιος κι αν είναι ο πνευμονικός όγκος κατά την έναρξη της εισπνοής^{25,83}. Το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα δύο εισπνοών με χρονική απόσταση ενός λεπτού ανάμεσά τους μοιάζει καλύτερο από αυτό που προκύπτει μετά από δύο συνεχόμενες εισπνοές^{6,15,80}.

Μεγάλος αριθμός ασθενών δεν χρησιμοποιούν σωστά τον εισπνευστήρα τους, ακόμα και μετά από επίμονη διδασκαλία της χρήσης του²⁵. Ο αριθμός αυτός φθάνει, ανάλογα με τις σειρές, από 20 έως 75% των μελετηθέντων ατόμων^{25,51,63,85-87}. Μια μελέτη έδειξε ότι ακόμα και τα άτομα που ήταν επιφορτισμένα με την διδασκαλία της ορθής χρήσης του εισπνευστήρα, νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό, δεν γνώριζαν να χρησιμοποιούν ορθά την συσκευή⁸⁷. Οι ασθενείς με τα περισσότερα προβλήματα χρήσης του εισπνευστήρα είναι οι ηλικιωμένοι ασθματικοί^{25,63,85}, παιδιά κάτω των 5 ετών¹⁵ και ασθενείς σε ασθματική κρίση¹⁵. Το πιο συχνό πρόβλημά τους είναι ο συγχρονισμός μεταξύ της ενεργοποίησης του εισπνευστήρα και της βαθιάς αναπνοής^{25,54,85}. Η εκμάθηση της χρήσης του εισπνευστήρα είναι κεφαλαιώδης. Ο γιατρός οφείλει να διδάσκει τον ασθενή του και να επαληθεύει ανά τακτά χρονικά διαστήματα την ορθή τεχνική εισπνοής των φαρμάκων^{6,87}. Για τους ασθενείς που δεν καταφέρνουν να επωφεληθούν από μια τέτοια εκμάθηση, υπάρχουν οι συσκευές ξηράς σκόνης και τα βοηθητικά συστήματα εισπνοών⁸⁸.

ΤΑ ΑΕΡΟΛΥΜΑΤΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΤΩΝ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΩΝ

Σχεδόν όλες οι οικογένειες αντιασθματικών φαρμάκων αντιπροσωπεύονται στον χώρο των αερολυμάτων β2-διεγέρτες, αντιχολινεργικά, γλυκοκορτικοειδή, χρωμογλυκίνη και νεδοχρωμίλη. Η εισπνοή είναι η οδός χορήγησης των φαρμάκων που προτιμούμε για την θεραπεία του άσθματος. Οι ενδείξεις της διευρύνονται συνεχώς και σε άλλες νόσους του αναπνευστικού, όπως χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες, ινοκυστική νόσος, ευκαιριακές λοιμώξεις από ρν. carinii στα πλαίσια του συνδρόμου επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας κ.λπ.

Η γνώμη των ασθματικών που βρίσκονται σε θεραπεία με αερολύματα ερευνήθηκε πρόσφατα στη Γαλλία. Από 50 ασθματικούς ασθενείς που ερωτήθηκαν για την θεραπεία των κρίσεων του άσθματος,

το 35% από αυτούς θα προτιμούσε μια άλλη μορφή χορήγησης των φαρμάκων (για παράδειγμα, το 88% από αυτούς θα προτιμούσε μια ενέσιμη μορφή). Για τη θεραπεία συντήρησης, το 23% θα προτιμούσε μια άλλη μορφή χορήγησης. Το ένα τρίτο αυτών των ασθενών αύξησαν ή μείωσαν μόνοι τους τις εισπνεόμενες δόσεις που τους είχε συστήσει ο γιατρός τους. Η αύξηση των συνταγογραφούμενων εισπνοών πέσαν των 10 την ημέρα βιώθηκε σαν μείζον πρόβλημα από το 80% των αρρώστων και προκάλεσε την διακοπή της θεραπείας για το 12% από αυτούς⁸⁹. Οι ακραίες ηλικίες φαίνεται να έχουν τα περισσότερα προβλήματα στην χρήση των αερολυμάτων⁹⁰.

Οι συνταγογραφικές συνήθειες των Άγγλων ιδιωτών γιατρών για το άσθμα, κατά τα έτη 1991 έως 1995, ερευνήθηκαν από τους Ryan και συν.⁹¹. Η συνταγογράφηση εισπνεομένων στεροειδών αυξήθηκε από 52% σε 65%, ενώ ο λόγος συνταγογραφούμενων εισπνεομένων στεροειδών προς β2 διεγέρτες αυξήθηκε από 1/1,4 (για το 1991) σε 1/1,2 (για το 1995). Τέλος, η συνταγογράφηση εισπνεομένων βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης (σαλμετερόλη) υπερδιπλασιάστηκε (2% το '91 και 5% το '95), ενώ η συνταγογράφηση των από του στόματος χορηγούμενων βρογχοδιασταλτικών μειώθηκε (για τους β2 διεγέρτες από 11 σε 4% και για τις μεθυλοξανθίνες από 9 σε 4%).

Στην Ελλάδα, τα στοιχεία που αφορούν στην αγορά των εισπνεομένων αντιασθματικών είναι τα εξής: Το 1991, τα εισπνεόμενα αντιασθματικά κατείχαν το 72,8% της συνολικής αγοράς και τα συστηματικά χορηγούμενα τα 26,8%, ενώ το 1995 η αναλογία τροποποιήθηκε σε 54,2 και 45,5%, αντίστοιχα. Για το πρώτο οκτάμηνο του 1996, η εντυπωσιακή αύξηση του ποσοστού των συστηματικά χορηγούμενων αντιασθματικών συνεχίζεται, 50,6% και 49,3%, αντίστοιχα. Η επί τοις εκατό αναλογία πωληθέντων τεμαχίων εισπνευστήρων υπολογισμένης δόσης προς εισπνευστήρες ξηράς σκόνης ήταν για το 1991 64,9% και 34,4% αντίστοιχα, ενώ για το 1995 ήταν 59,3% και 38,3%.

Summary

Aerosol treatment of asthma

F. D. Vlastos

Nowadays the use of aerosols in the treatment of obstructive pulmonary diseases is widespread. To understand the importance of an aerosol it is necessary to know its construction and the physical and chemical factors which influence its deposition and clearance by the tracheo-bronchial tree. In the therapy of asthma and other bronchial diseases, small, easy to handle and reliable inhalers are prescribed. Other methods of administration of inhaled drugs are available e.g. nebulisation of the active substance in a liquid form or inhalation of the drug in a powder form. Their efficacy and the rarity of side effects renders them the preferred form of treatment in exacerbations of the disease as well as in chronic management.

Nevertheless, to obtain the best therapeutic results, the inhalation technique should be correct. Some practical improvements are envisaged to palliate any disadvantages e.g. mixing chambers, mouth pieces etc. Several drugs are commercially available in aerosol form: β_2 -agonists, anticholinergic agents, cromones and corticosteroids.

PNEUMON 1996, 9 (3): 138-150

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pretet S, Marsac J, Perdizet S, Pujet JC: L'observance du traitement chez les malades asthmatiques. *Sem Hop Paris* 1986, 62:35-36, 2981-2984.
2. Lourenco PV, Contromanes E: Clinical aerosols. 1. Characterization of aerosols and their diagnostic uses. *Arch Intern Med* 1982, 142:2163-2172.
3. Newman SP, Agnew JE, Pavia D, Clarke SWQ: Inhaled aerosols: lung deposition and clinical applications. *Clin Phys Physiol Meas* 1982, 3:1-20.
4. Newhouse MT: Principles of aerosoltherapy. *Chest* 1982, 82, suppl July 39s-41s.
5. Morrow PE: An evaluation of the physical properties of monodisperse and heterodisperse aerosols used in the assessment of bronchial function. *Chest* 1981, 80: suppl 809-813.
6. Newman SP, Clarke SW: Therapeutic aerosols. 1. Physical and practical considerations. *Thorax* 1983, 38:881-886.
7. Morrow PE: Aerosol characterization and deposition. *Am Rev Respir Dis* 1974, 110:88-89.
8. Swift DL: Generation and respiratory deposition of therapeutic aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1980, 122:71-77.
9. Editorial: Fluorocarbon aerosol propellants. *Lancet* 1975, 1:1973-1974.
10. Moren F: Pressurized aerosols for oral inhalation. *Int J Pharm* 1981, 8:1-10.
11. Albert RE: Bronchial deposition and clearance of aerosols. *Arch Intern Med* 1973, 131:115-127.
12. Brain JD, Valberg PA: Aerosols: basic and clinical consideration. «Bronchial Asthma»; Weiss 2nd edition, 594-603. Little Brown Comp. Ed, Boston-Toronto.
13. Brain J, Valberg P: Deposition of aerosols in the respiratory tract. *Am Rev Respir Dis* 1979, 120:1325-1375.
14. Kim C, Eldridge M, Sackner M: Oropharyngeal deposition and delivery aspects of metered-dose inhaler aerosols. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:157-164.
15. Newman SP, Pavia D, Clarke SW: How should a pressurized β adrenergic bronchodilator should be inhaled? *Eur J Resp Dis* 1981, 62:3-21.
16. Dolovich MB, Eng P, Ruffin R, Tech M, Newhouse SW: Optimal delivery of aerosols from metered dose inhalers. *Chest* 1981, 80: suppl 911-915.
17. Pavia D, Bateman J.R.M, Clarke SW: Deposition and clearance of inhaled particles. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1981, 16:335-369.
18. Grandordy B, Marsac J: L'asthme et ses médicaments, Lab Glaxo 1983.
19. Yeates DB: Mucociliary tracheal transport rates in man. *J Appl Physiol* 1975, 39:487-495.
20. Lurie A, Pascal O, Castillon-Peron M, Grandordy B, Huchon G, Chretien J: Pharmacologie du transport mucociliaire. *Rev Mal Respir* 1985, 2:117-126.
21. Newman SP, Pavia D, Moren F, Sheahan NF, Clarke SW: Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981, 36:52-55.
22. Houman RF, Morgan A: Particle deposition. In: Brain J.D, Proctor D.F, Reid L.M. «Respiratory defense mechanisms», Part 1. New York: Marcel Dekker 1977:125-126.
23. Pavia D, Thomson ML, Clarke SW: Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into human lung. *Thorax* 1977, 32:194-197.
24. Newhouse MT: Deposition and fate of aerosolized drugs. *Chest* 1978, 73:936-942.
25. Newhouse MT, Dolovich MB, Eng P: Current concepts. Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 1986, 315:870-873.
26. Sinclair DR, Countess J, Hoopes GS: The effect of relative humidity on the size of atmospheric aerosol particles. *Atmos. Environ* 1974, 8:111-117.
27. Newman SP, Killip M, Pavia D, Moren F, Clarke SW: Do particle size and airway obstruction effect the deposition of pressurized inhalation aerosols? *Thorax* 1983, 38:223.
28. Pedersen S: Aerosol treatment of bronchoconstriction in children with or without a tube spacer. *N Eng J Med* 1983, 308:1328-1330.
29. Sweeney TD: Retention of inhaled particles in hamsters with pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:138-143.
30. Taplin GV, Poe ND, Dore EK, Greenberg A, Isawa T: Radioaerosol inhalation scanning. In: Gibson A.J. «Pulmonary investigations with radionuclides». Smoals W.H. (eds), Springfield, 1970:296-317.
31. Jakab GJ, Green GM: Effects of pneumonia on intrapulmonary distribution of inhaled particles. *Am Rev Respir Dis* 1973, 107:675-678.
32. Svartengren M, Linnman L, Philipson K, Camner P: Regional deposition in human lung of 2.5 μ m particles. *Exper Lung Research* 1987, 12:265-279.
33. Greening AP: Regional deposition of aerosols in health and in airways obstruction: a comparison with crypton-81 μ m ventilation scanning. *Bull Eur Physiopathol Resp* 1980, 16:287-298.
34. Clarke SW, Newman SP, Pavia D, Garland N: Effects of various inhalation modes on the deposition of radioactive pressurized aerosols. *Eur J Resp Dis* 1982, 63, suppl 119:57-61.
25. Newman SP, Moren F, Pavia D: Deposition of pressu-

- rized suspension aerosols inhaled through extension devices. *Am Rev Respir Dis* 1981, 124:317-320.
36. Chinet T, Collingnon M.A, Dusser D, Barritault L, Huchon G: Effectiveness of micronic aerosol generators and their aerosol characteristic. *Eur J Resp Dis* 1986, 69:135-139.
 37. Camner P, Philipson K: Human alveolar deposition of 4 μ m Teflon particles. *Arch Envir Health* 1978, 33:181-185.
 38. Clarke W: Difference between pressurized aerosol and stable dust particles. *Chest* 1981, 80: suppl 907-908.
 39. Crompton GK: Clinical use of dry powder systems. *Eur J Resp Dis* 1982, 63: suppl 96-98.
 40. Frelander M, Van Asperen PP: Nebuhaler versus nebuliser in children with acute asthma. *Br Med J* 1984, 288:1873-1874.
 41. Clay MM, Pavia D, Newman SP, Lennard-Jones T, Clarke SW: Assessment of jet nebulisers for lung aerosol therapy. *Lancet* 1983, 2:592-594.
 42. Clay MM: Factors influencing the size distribution of aerosols from jet nebulisers. *Thorax* 1983, 38:754-758.
 43. Moren F: Different technics of aerosols administration of the lower respiratory tract. *Eur J Resp Dis* 1982, 63: suppl 15-18.
 44. Pover GM, Browning AK, Mullinger BM, Buttler AG, Dash CH: A new dry powder inhaled. *Practitioner* 1982, 226:51365, 565-567.
 45. Bidat E, Scheinmann P: Les spacers ou prolongateurs. *Rev Fr Allergol* 1987, 27:35-37.
 46. Spicer JE, Cayton RM, Frame MM, Winsey NJP: Influence of tube spacer on aerosol efficacy. *Lancet* 1980, 2:1248.
 47. Godden DJ, Crompton GK: An objective assessment of the tube spacer in patients unable to use a conventional pressurized aerosol efficiently. *Br J Dis Chest* 1981, 75:165-168.
 48. Langaker KE, Hidingen KG: Long-term effects of a tube extension on bronchodilator treatment with pressurized aerosol. *Eur J Resp Dis* 1982, 63:498-503.
 49. Cushley MJ: Administration of β agonist: Comparison of three techniques. *Proceedings of the Scottish Thoracic Society and the British Thoracic Society*. *Thorax* 1981, 36:714.
 50. Cushley MJ: Comparison of three techniques of inhalation on the airway response to terbutaline. *Thorax* 1983, 38:908-913.
 51. Dolovich MB, Ruffin MB, Corr D, Newhouse MT: Clinical evaluation of a simple demand inhalation MDI aerosol delivery device. *Chest* 1983, 84:36.
 52. Gomm SA, Keaney NP, Winsey NJP, Stretton TB: Effect of a tube extension of the bronchodilator efficacy of terbutaline delivered from a metered dose inhaler. *Thorax* 1980, 35:552-556.
 53. Gurwitz D, Levison H, Mindorff C, Worsley GH, Reilly PA: Assessment of a new device (Aerochamber) for use with aerosol drugs in asthmatic children. *Ann Allergy* 1983, 50:166-170.
 54. Crompton GK: Inhalation device. *Eur J Resp Dis* 1982, 63:489-492.
 55. Lindgren SB, Larsson S: Inhalation of terbutaline sulfate through a conventional actuator or a pear-shaped tube: effects and side-effects. *Eur J Resp Dis* 1982, 63:504-509.
 56. Morgan MDL: Terbutaline aerosol given through pear spacer in acute severe asthma. *Br Med J* 1982, 285:849-850.
 57. Levison H, Reilly PA, Worsley GH: Spacing devices and metered dose inhalers in childhood asthma. *J Pediatr* 1985, 107: suppl 662-668.
 58. Lulling J, Delwiche JP, Hidingen KG, Prignot J: Influence of different extension-actuator tubes on the bronchodilation effect of terbutaline sulfate aerosol. *Eur J Respir Dis* 1983, 64:33-37.
 59. Tobin MG, Jenouri G, Danta F, Kim C, Watson H, Sackner MA: Response to bronchodilator drug administration by a new reservoir aerosol delivery system and review of other auxiliary delivery systems. *Am Rev Respir Dis* 1982, 126:670-675.
 60. Corr D, Dolovich M, McCormack D, Ruffin R, Obminski G, Newhouse M: The Aerochamber: a new demand inhalation device for delivering of aerosolized drugs. *Am Rev Respir Dis* 1980, 121:123.
 61. Sackner MA, Kinn D: Recent advances in the management of obstructive airways disease: auxiliary MDI aerosol delivery systems. *Chest* 1985, 88: suppl 161s-170s.
 62. Dorow P, Hidingen KG: Terbutaline aerosol from a metered dose inhaler via a 750 ml spacer: effect on large and small airways. *Eur J Clin Pharmacol* 1982, 22:511-514.
 63. Allen SC, Prior A: What determines whether an elderly patient can use a metered dose inhaler correctly? *Br J Dis Chest* 1986, 80:45-49.
 64. Epsstein SW, Parson JE, Corey PN, Worsley GH, Reilly PA: A comparison of three means of pressurized aerosol aerosol inhaler use. *Am Rev Respir Dis* 1983, 128:253-255.
 65. Toogood JH: Use of spacers to facilitate inhaled corticosteroid treatment of asthma. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:723-729.
 66. O'Reilly GF: Domiciliary comparison of terbutaline treatment by metered dose inhaler with and without conical spacer in severe and moderately severe chronic asthma. *Thorax* 1986, 41:766-770.
 67. Russel G, Framè M: Terbutaline by Nebuhaler in young children. *Practitioner* 1986, 230:843-845.
 68. Newman SP, Millar AB, Lenard-Jones TR, Moren F, Clarke SW: Improvement of pressurized aerosol deposition with Nebuhaler spacer device. *Thorax* 1984, 37:935-941.
 69. Konig P: Spacer devices used with metered dose inhalers: breakthrough or gimmick? *Chest* 1985, 88:276-284.
 70. Fairshter R: Evaluation of a metered dose aerosol delivery system using partial flow volume curves. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135:741-743.
 71. Kohler D, Grossman J, Schumichen C, Vastag E, Matthys H: Comparing efficacy of various adrenergic MDIs with the recommended expander systems. *Res Com* 1987.
 72. Hartley JPR, Nogrady SG, Seaton A: Long-term com-

- parison of salbutamol powder with salbutamol aerosol in asthmatic out-patients. *Br J Dis Chest* 1979, 73:271-276.
73. Hetzel MR, Clark TJH: Comparison of salbutamol rotahaler with conventional pressurized aerosol. *Clin Allergy* 1977, 7:563-568.
 74. Lenney W, Milner AD, Hiller EJ: Use of salbutamol powder in childhood asthma. *Arch Dis Child* 1978, 53:958-961.
 75. Maesen FPV, Smeets TJ, Bernsen R: Comparative study of bronchospasmolytic effect of fenoterol (0.2 mg) and salbutamol (0.4 mg) as powder inhalation in 20 patients with reversible bronchial obstruction. *Respiration* 1984, 45:265-270.
 76. Latimer KM, Roberts R, Dolovich J, Hargreave FE: Salbutamol: a comparison of bronchodilating effect of inhaled powder and aerosol in asthmatic subjects. *Can Med Assn J* 1982, 127:857-859.
 77. O'Reilly JF, Buchanan DR, Sudlow MF: Pressurized aerosol with conical spacer is an effective alternative to nebulizer in chronic asthma. *Br Med J* 1983, 286:1548.
 78. Madsen EB, Bundgaard A, Mininger KG: Cumulative dose-response study comparing terbutaline pressurized aerosol administered via a pear-shaped spacer and terbutaline in a nebulized solution. *Eur J Clin Pharmacol* 1982, 23:27-30.
 79. Douglas JG, Leslie MJ, Crompton GK, Grant LWB: Is the flow rate used to drive a jet nebulizer clinically important? *Br Med J* 1985, 290:29.
 80. Lawford P: Pressurized aerosol technique: how important are inhalation from residual volume, inspiratory flow rate and the time interval between puffs? *Br J Dis Chest* 1983, 77:276-281.
 81. Pedersen S, Steffensen G: Fenoterol powder inhaler technique in children: influence of inspiratory flow rate and breath-holding. *Eur J Resp Dis* 1986, 68:207-214.
 82. Riley DJ: Enhanced response to aerosolized bronchodilator therapy in asthma using respiratory manoeuvres. *Chest* 1979, 76:501-507.
 83. Clarke SW, Pavia D, Newman SP: Influence of different inhalation modes on the efficacy of pressurized aerosol bronchodilators. *Eur J Resp Dis* 1982, suppl. 199, 63:79-80.
 84. Lawford P, McKenzie D: Pressurized aerosol technique: influence of breath-holding time and relationship of inhaler to the mouth. *Br J Dis Chest* 1982, 76:229-233.
 85. Crompton GK: Problem patients have using pressurized aerosol inhalers. *Eur J Resp Dis* 1982, suppl. 119:101-104.
 86. Patterson IC, Crompton GK: Use of pressurized aerosols by asthmatic patients. *Br Med J* 1976, 1:76-77.
 87. Kelling JS, Strohl KP, Smith RL, Altose MD: Physician knowledge in the use of canister nebulizers. *Chest* 1983, 83:612-614.
 88. Pedersen S, Steffensen G: Simplification of inhalation therapy in asthmatic children. *Allergy* 1986, 41:296-300.
 89. Pretet S, Sansonetti M: Avis et comportement des malades asthmatiques vis-à-vis des traitements par aerosols. *Congress SRLF, Toulouse* 1990, abstract 0213.
 90. Ellis ME, Friend JAR: How well do asthma clinic patients understand their asthma? *Br J Dis Chest* 1985, 79:43-48.
 91. Ryan D, Price D, McGovern V, Mead M: Analysis of 5 year UK prescribing trends in asthma. *ERS Annual Congress, Stockholm* 1996, abstract P0398, 55s.

Η αιμορραγία στη βρογχοσκόπηση

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΕΜΜ. ΔΡΑΚΩΝΑΚΗΣ¹, ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ ΛΕΩΝ. ΑΝΤΩΝΙΟΥ²

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο ινιοπτικό βρογχοσκόπιο είναι καθιερωμένη διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδος του αναπνευστικού συστήματος καλά ανεκτή από τον ασθενή και με λίγες επιπλοκές. Οι τελευταίες περιλαμβάνουν πυρετό, καρδιακές αρρυθμίες, αιμορραγία, βρογχόσπασμο, πνευμονία και πνευμοθώρακα. Θάνατοι κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ή αμέσως μετά από αυτή παρατηρούνται σπάνια. Η πιθανότητα αιμορραγίας κατά τη βρογχοσκόπηση είναι ιδιαίτερα μικρή και εντυπωσιακή είναι η ακόμα πιο μικρή πιθανότητα θανάτου εξ αιτίας της αιμορραγίας. Προληπτικά χρειάζεται εργαστηριακός έλεγχος για την απόδειξη απουσίας διαταραχών της πηκτικότητας καθώς και της ηπατικής και της νεφρικής λειτουργίας. Όλα τα προληπτικά και θεραπευτικά μέτρα και η υπομονή και κατανόηση του βρογχοσκόπου συντελούν στην αποτελεσματική αντιμετώπιση του μεγαλύτερου αριθμού των ιατρογενών αιμορραγιών κατά την βρογχοσκόπηση.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 151-159

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο ινιοπτικό βρογχοσκόπιο είναι καθιερωμένη διαγνωστική και θεραπευτική μέθοδος του αναπνευστικού συστήματος καλά ανεκτή από τον ασθενή και με λίγες επιπλοκές. Οι τελευταίες περιλαμβάνουν πυρετό, καρδιακές αρρυθμίες, αιμορραγία, βρογχόσπασμο, πνευμονία και πνευμοθώρακα¹.

Θάνατοι κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ή το πρώτο εικοσιτετράωρο μετά απ' αυτήν παρατηρήθηκαν σπάνια. Ο Credle και συν.² παρατήρησαν τρεις θανάτους σε 24.521 βρογχοσκοπήσεις (0,01%). Ο Surratt και συν.³ διαπίστωσαν συχνότητα θανάτων 0,03 % σε 48 χιλιάδες βρογχοσκοπήσεις. Ο Pereira et al¹ κατέγραψαν μόνο ένα θάνατο σε 908 βρογχοσκοπήσεις (0,1 %). Ο Ahmad και συν.⁴ δεν

ανάφεραν θάνατο σε 688 εξωτερικούς ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βρογχοσκόπηση. Ο Dreisin και συν.⁵ σε σειρά 205 βρογχοσκοπήσεων αναφέρουν συχνότητα θανάτων 0,5%, τη μεγαλύτερη που αναφέρθηκε μέχρι σήμερα. Ο Cordasco και συν.⁶ δεν αναφέρουν θάνατο από αιμορραγία σε σειρά 6.969 βρογχοσκοπήσεων, οι 3.096 με συνεκτέλεση βιοψίας, μεταξύ Ιανουαρίου 1981 και Δεκεμβρίου 1989. Όλα αυτά καθώς και οι ανακοινώσεις των Zavala^{7,8}, Saw και συν.⁹ δείχνουν την ασφάλεια και την ανοχή των αρρώστων στη μέθοδο.

Από τις επιπλοκές που παρατηρούνται, η αιμορραγία είναι η πιο δυσάρεστη και δυσκολώτερη προς έλεγχο. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφερόταν μέχρι πρόσφατα κατά περίπτωση η αντιμετώπιση της επιπλοκής αυτής. Για πρώτη φορά περιγράφεται ολοκληρωμένα η αντιμετώπιση της αιμορραγίας στη βρογχοσκόπηση από τους Prakash και Freitag¹⁰. Στην ελ-

Λέξεις κλειδιά:

Αιμορραγία (Hemorrhage), Βρογχοσκόπηση (Bronchoscopy), Ενδοβρογχική βιοψία (Endobronchial biopsy), Διαβρογχική βιοψία (Transbronchial biopsy).

¹Ιατρός Πνευμονολόγος, Επιμελητής Α' πνευμονολογικού τμήματος Νοσοκομείου Σητείας, ²Ιατρός Πνευμονολόγος, - Επιμελητής Α' 7ης Πνευμονολογικής Κλινικής Ν.Ν.Θ.Α.

ληνική βιβλιογραφία δεν υπάρχει παρόμοια ανασκόπηση. Η αιμορραγία στη βρογχοσκόπηση μπορεί να τύχει ως επιπλοκή σε οιονδήποτε βρογχοσκόπο, ανεξάρτητα από την εμπειρία που έχει. Η ανασκόπηση αυτή επιχειρείται προκειμένου να βοηθηθεί ο βρογχοσκόπος, ιδιαίτερα αυτός που στερείται εμπειρίας, να αποκτήσει ολοκληρωμένη άποψη για την αντιμετώπιση αυτής της επιπλοκής. Αναφέρονται οι ασθενείς που είναι επιρρεπείς σε αιμορραγία στη βρογχοσκόπηση, οι παράγοντες που προδιαθέτουν σ' αυτή και περιγράφονται οι χειρισμοί που απαιτούνται για την πρόληψη και αντιμετώπισή της.

Οι Hanson και συν.¹¹ διακρίνουν την αιμορραγία αναλόγως της ποσότητας του αίματος σε μικρή, μέτρια και μεγάλη. Μικρή θεωρείται αιμορραγία με ποσότητα αίματος λιγότερη των 25 ml, μέτρια με ποσότητα αίματος 25–100 ml και μεγάλη με ποσότητα αίματος μεγαλύτερη των 100 ml. Ο Cordasco και συν.⁶ συμφωνούν περίπου με την ανωτέρω διάκριση και θεωρούν μικρή την αιμορραγία με ποσότητα αίματος, σε ανάμειξη με το παροχτευόμενο υγρό έκπλυσης, λιγότερη των 50 ml, μέτρια με ποσότητα 50–100 ml και μεγάλη με ποσότητα μεγαλύτερη των 100 ml.

Το αίμα της αιμορραγίας προέρχεται είτε από το βρογχικό δέντρο, είτε από το πνευμονικό παρέγχυμα και συγκεκριμένα από τα αγγεία, δηλαδή τις βρογχικές αρτηρίες, τις πνευμονικές αρτηρίες, τις πνευμονικές φλέβες και τα πνευμονικά τριχοειδή. Σπανιότατα προέρχεται από τις μεγάλες αγγειακές δομές της θωρακικής κοιλότητας επί υπάρξεως επικοινωνίας αυτών με το βρογχικό δέντρο. Ο βαθμός της αιμορραγίας εξαρτάται από τον τύπο της βιοψίας. Η διαβρογχική βιοψία συνοδεύεται συχνότερα από σοβαρή αιμορραγία, συγκρινόμενη με την ενδοβρογχική βιοψία⁶. Αυτό το εύρημα συσχετίζεται με την ορατότητα στο οπτικό πεδίο και τον προσεκτικότερο τρόπο σύλληψης της βλάβης κατά την ενδοβρογχική βιοψία, σε αντίθεση με τις βλάβες των αγγείων που μπορούν να προκληθούν με την "τυφλή" διαβρογχική βιοψία ως και με τη διαφορετική σχέση των διαφόρων ιστολογικών στοιχείων στην ενδοβρογχική και παρεγχυματική βλάβη. Η πιθανότητα της αιμορραγίας εξαρτάται από τον αριθμό των βιοψιών και δεν σχετίζεται με τον τύπο των λαβίδων βιοψίας.

Ασθενείς με διαταραχές της ηηκτικότητας του αίματος έχουν μεγαλύτερη πιθανότητα για αιμορραγία στη βρογχοσκόπηση, αν αυτή συνοδεύεται από βιοψία με λαβίδα ή λήψη υλικού με τις ειδικές προς τούτο βούρτσες. Η βρογχοκυψελιδική έκπλυση όμως μπορεί να εκτελεστεί με ασφάλεια ακόμη και σε ασθενείς με σοβαρές διαταραχές της ηηκτικότητας του αίματος^{12,13}. Ο Weiss και συν.¹⁴ αναφέρουν ότι επτά ασθενείς, σε μια σειρά 58 θρομβοπενικών, που υποβλήθηκαν μόνο σε βρογχοσκόπηση και βρογχο-

κυψελιδική έκπλυση, εμφάνισαν αιμορραγία, δηλαδή ποσοστό 12%, χωρίς να συσχετίζεται ο βαθμός της αιμορραγίας με τον αριθμό των αιμοπεταλίων.

Οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς (στις παθήσεις και καταστάσεις που προκαλούν ανοσοκαταστολή αναφέρονται το λέμφωμα, η λευχαιμία, η ουδετεροπενία που ακολουθεί τη χημειοθεραπεία, οι μεταμοσχεύσεις οργάνων, η χρόνια λήψη στεροειδών, το AIDS και το τελικό στάδιο νεφρικής ανεπάρκειας) παρουσιάζουν μεγάλη πιθανότητα για εμφάνιση αιμορραγίας. Ο συνυπάρχουσες παθήσεις, τα φάρμακα ή οι οργανικές ανεπάρκειες στους ανοσοκατασταλμένους προκαλούν βλάβες στη λειτουργία των αιμοπεταλίων και διαταραχές της ηηκτικότητας και ως εκ τούτου ενοχοποιούνται για την πρόκληση αιμορραγίας. Ο Zavala⁷ αναφέρει ότι μετά από διαβρογχική βιοψία παρουσίασαν αιμορραγία οκτώ (29%) από 31 ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, πέντε (45%) από έντεκα ουραιμικούς ασθενείς και 41 (9%) από 438 ασθενείς χωρίς προβλήματα ηηκτικότητας. Ο Hanson και συν.¹¹ αναφέρουν ότι σε μια σειρά 164 ασθενών που υποβλήθηκαν σε διαβρογχική βιοψία κατά τη βρογχοσκόπηση με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο, οι 15 (9%), που ήταν και ανοσοκατασταλμένοι για διάφορες αιτίες παρουσίασαν αιμορραγία, οι τρεις μεγάλη και οι δώδεκα μικρή.

Αν και τα δεδομένα είναι ανεπαρκή, πιστεύεται ότι οι κακοήθειες είναι ένας άλλος παράγοντας που προδιαθέτει στην αιμορραγία. Ο Dreisin και συν.⁵ ανέφεραν επιδερμοειδές (squamous) καρκίνωμα της τραχείας σε μια περίπτωση από τις τέσσερις που παρουσίασαν σημαντική αιμορραγία κατά τη βρογχοσκόπηση. Η μεγαλύτερη αναφερόμενη συχνότητα αιμορραγίας σε ασθενείς με νεοπλάσματα του αναπνευστικού οφείλεται πιθανόν στα νεόπλαστα αγγεία που ευρίσκονται πλέον επιπολής και ιδιαίτερα κάτω από τις νεκρωτικές εστίες της βλάβης καθώς και στη μεγαλύτερη επιθετικότητα που δείχνεται στη λήψη δειγμάτων από τις αναφερόμενες βλάβες, σε σύγκριση με τη λήψη δειγμάτων από αρρώστους με διάμεσες διηθητικές πνευμονοπάθειες.

Τα μεγάλα σπλήλαια στις βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος αποτελούν άλλο παράγοντα που προδιαθέτει σε σημαντική αιμορραγία κατά τους χειρισμούς της βρογχοσκόπησης¹⁵, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ασπεργίλλωμα^{16,17}, φυματιώδη σπλήλαια και καρκίνο με κοιλότητα.

Οι αγγειοβριθείς ενδοβρογχικές βλάβες, όπως της ενδοβρογχικής ζυγομύκωσης, αποτελούν αιτία σοβαρής αιμορραγίας μετά από βιοψία. Οι καρκινοειδείς όγκοι, με τη μεγάλη αγγειοβριθείά τους, αποτελούν για πολλούς αντένδειξη βιοψίας, για μερικούς όμως όχι¹⁰. Οι ασθενείς με αιμόπτυση από εκτεταμένες βρογχεκτασίες έχουν μεγάλη πιθανότητα να αιμορραγήσουν κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ή

αμέσως μετά απ'αυτή.

Σημαντική αιμορραγία παρουσιάζεται σαν συνηθισμένη επιπλοκή της θεραπείας των ενδοτραχειικών και ενδοβρογχικών όγκων με YAG-LASER¹⁸, με αποτέλεσμα αρκετοί βρογχοσκόποι να χρησιμοποιούν το άκαμπτο βρογχοσκόπιο για την επέμβαση αυτή. Πολλοί από τους ασθενείς παρουσιάζουν αιμόπτυση μετά από φωτοδυναμική θεραπεία ή βραχυθεραπεία¹⁰, επειδή η νόσος έχει επεκταθεί και έχει προσβάλλει μεγάλα γειτονικά αγγεία.

Περισσότερο όμως εντυπωσιακό από τη μικρή πιθανότητα αιμορραγίας με τη βρογχοσκόπηση είναι η μικρότερη πιθανότητα θανάτων από την αιμορραγία. Ο Flick και συν.¹⁹, παρατήρησαν ένα θάνατο από μαζική αιμορραγία μετά από διαβρογχική βιοψία σε ασθενή 56 ετών με χαμηλής διαφοροποίησης λεμφοκυτταρικό λέμφωμα και πνευμονικές διηθήσεις, με λήψη ανοσοκατασταλτικών την τελευταία διετία, με φυσιολογική νεφρική και ηπατική λειτουργία και φυσιολογικό αριθμό αιμοπεταλίων, χωρίς όμως ν' αναφέρεται ο χρόνος προθρομβίνης και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης. Ο Surratt και συν.³ αναφέρουν δυο θανάτους οφειλόμενους σε αιμορραγία κατά τη βρογχοσκόπηση. Και οι δυο ασθενείς είχαν βρογχογενές καρκίνωμα (επιδερμοειδές και μικροκυτταρικό), χωρίς όμως να γίνεται αναφορά στον αριθμό των αιμοπεταλίων, στην ηπατική και νεφρική λειτουργία ή σε συνυπάρχουσες ασθένειες. Θάνατος δεν αναφέρεται σε 15 ασθενείς που αιμορράγησαν κατά τη διάρκεια βρογχοσκόπησης στην έρευνα των Hanson και συν.¹¹. Ο Prickett και Le Grand¹⁵ σε μια σειρά 122 βρογχοσκοπήσεων αναφέρουν ένα θάνατο μετά από βιοψία μεγάλης σπηλαιώδους βλάβης, χωρίς όμως να αναφέρονται λεπτομέρειες για άλλες συνοδές νόσους ή για διαταραχές της πηκτικότητας. Ο Burgher²⁰ ανέφερε ένα θάνατο που ακολούθησε βιοψία μετά από βρογχοσκόπηση σε 76 περιπτώσεις. Ο ασθενής αυτός είχε υποβληθεί σε νεφρική μεταμόσχευση, ήταν ουραιμικός, υπερφορτωμένος με υγρά, θρομβοπενικός και ακτινολογικά παρουσίαζε πνευμονικές διηθήσεις. Από τη Μεγάλη Βρετανία οι Simson και συν.²¹ αναφέρουν πέντε θανάτους που οφείλονταν άμεσα σε αιμορραγία κατά τη βρογχοσκόπηση (οι δύο μετά από βρογχοσκοπήσεις χωρίς βιοψία και οι τρεις μετά από διαβρογχική βιοψία), χωρίς όμως την αναφορά άλλων λεπτομερειών. Ο Cordasco και συν. συνοψίζουν τα δεδομένα για την αιμορραγία ως επιπλοκή της βρογχοσκόπησης σε πίνακα⁶, που παρουσιάζεται τροποποιημένος (Πίνακας 1).

2. ΠΡΟΛΗΨΗ

Σε όλους τους ασθενείς που θα υποβληθούν σε βρογχοσκόπηση και βιοψία πρέπει πάντοτε να γίνεται προληπτικός εργαστηριακός έλεγχος όλων των πα-

ραγόντων που επηρεάζουν την πήξη. Ελέγχονται ο αριθμός των αιμοπεταλίων, ο χρόνος προθρομβίνης, ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης, η ουρία, η κρεατινίνη ορού, η ολική χοληρυθρίνη, οι τρανσαμινάσες, η LDH και η αλκαλική φωσφατάση. Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που θεωρείται απαραίτητος για την εκτέλεση ενδοβρογχικής και διαβρογχικής βιοψίας είναι αντίστοιχα 50.000/μl και 75.000/μl⁶. Ο χρόνος προθρομβίνης και ο χρόνος μερικής θρομβοπλαστίνης θεωρούνται φυσιολογικοί αν δεν είναι πάνω από το διπλάσιο του μάρτυρα. Φυσιολογική νεφρική λειτουργία θεωρείται ότι υπάρχει όταν η τιμές του αζώτου ουρίας και της κρεατινίνης του ορού είναι μικρότερες των 25 mg/dl και 1,5 mg/dl, αντίστοιχα. Τιμή αζώτου ουρίας ορού 45 mg/dl είναι σχετική αντέδειξη για βιοψία^{7,22}. Ο Zavala συστήνει την αποφυγή βιοψιών στους ουραιμικούς ασθενείς²². Ο Prakash και Stubbs αναφέρουν ότι τιμή κρεατινίνης ορού 3 mg/dl θεωρείται σχετική αντέδειξη για βιοψία κατά τη βρογχοσκόπηση¹³. Φυσιολογική ηπατική λειτουργία θεωρείται ότι υπάρχει όταν οι τιμές είναι μικρότερες του 1,5 mg/dl για την ολική χοληρυθρίνη, 25 IU/L για την SGOT, 210 IU/L για την LDH και 110 IU/L για την αλκαλική φωσφατάση. Ο Cordasco και συν.⁶ προχώρησαν ερευνητικά με χρόνους προθρομβίνης και μερικής θρομβοπλαστίνης με τιμές μέχρι δωδεκαπλάσιες και εικοσιπενταπλάσιες του μάρτυρα αντίστοιχα, με αποτέλεσμα τα δεδομένα του πίνακα 2.

Από τους ασθενείς που εμφανίζουν προδιάθεση για αιμορραγία πρέπει να γίνεται επιλογή για εκτέλεση βιοψίας, ώστε να μειωθεί η συχνότητα της επιπλοκής, ενώ τα λαμβανόμενα προληπτικά μέτρα πρέπει να εφαρμόζονται με μεγαλύτερη σχολαστικότητα. Για παράδειγμα σε ασθενείς με διαταραχές της πηκτικότητας, σε ανοσοκατασταλμένους και σε θρομβοπενικούς, με αριθμό αιμοπεταλίων κάτω των επιτρεπτών ορίων, αποφεύγονται η λήψη υλικού με βούρτσας, η ενδοβρογχική και η διαβρογχική βιοψία και εκτελείται μόνο βρογχοκυμελιδική έκπλυση. Στους ασθενείς που πρέπει να γίνει εκτίμηση ενδοβρογχικής μάζας ο βρογχοσκόπος πρέπει να προλάβει την πιθανότητα εκτεταμένης αιμορραγίας με την ευσφίνωση του βρογχοσκοπίου στο βρογχοπνευμονικό τμήμα από όπου θα ληφθεί η βιοψία. Ο Zavala⁷ συνηθιστά τον αποκλεισμό των ασθενών υπό μηχανικό αερισμό για τη λήψη διαβρογχικής βιοψίας.

Επίσης, αν θεωρηθεί απαραίτητο, χορηγούνται στον ασθενή παράγοντες πήξεως για να φτάσει η τιμή τους σε φυσιολογικά επίπεδα. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος από 50.000/μl χορηγούνται έξι με δέκα μονάδες αιμοπεταλίων στον ασθενή για την εκτέλεση διαβρογχικής βιοψίας^{7,22}. Σε ασθενείς με δυσλειτουργίες των αιμοπεταλίων, διαπιστούμενες με το χρόνο ροής, π.χ. σε ασθενείς με ουραιμία, χορηγούνται κρουϊζηματίνες ή διάμινο 8D αργινίνη

Πίνακας 1. Περιληπτικός-συγκεντρωτικός πίνακας των βιβλιογραφικών δεδομένων για την αιμορραγία ως σύμβαμα στη βρογχοσκόπηση (Cordasco et al)⁶.

Αναφορά	Μέθοδος	Συνυπάρχουσα νόσος	Τελική διάγνωση	Αριθμός αιμορραγιών	(%)	Θάνατοι
Levin et al	33Br, 33Bx	NA	NA	4	(12)	0
Pereira et al ¹	100Br, Bx-NA	NA	NA	6	(6)	0
Credle et al ²	24.521 Br	NA		2	(0,008)	0
Flick et al ¹⁹	1Br, 1Bx	PDLL	LI	1	(100)	1
Elis ⁶⁷	107Br, 111Bx	NA	NA			0
Joiner and Schreinhorn ⁶⁸	37Br, 37Bx	ALT (1 ασθενής)	NA	3	(8)	0
Koerner et al ⁶⁹	26Br, 26Bx			1	(3,8)	0
Hanson et al ¹¹	507Br, 164Bx	IS (9 ασθ:7NAN,2Λ)		15	(2,9/9,1)	0
Zavala ⁷	31Br, Bx-NA	IS (31 ασθενείς)	NA	8	(26)	0
	164Br, Bx-NA	IS (9 ασθενείς)	NA	15	(9)	0
Surratt et al ³	48.000Br	NA	SCC (1 ασθενής)	5	(0,001/0,8)	0
Dresin et al ⁵	205Br	SCC(1 ασθ), TP(1 ασθ)	NA	4	(1,9)	0
Stableforth et al ⁷⁰	55Br, 55Bx	NA	NA	1	(1,8)	0
Burgher et al ²⁰	76Br, 76Bx	NA	NA	15	(19,7)	1
Mitchel el al ⁷¹	456Br, 112Bx	NA	NA	7	(1,5/6,3)	0
Pricket and Le Grand ¹⁵	112Br	NA	NA	2	(1,6/3/1)	0
Rees ⁷²	1Br	Καμμία	FBR	1	(100)	0
Simpson et al ²¹	36.564Br, Bx-NA	NA	NA	27	(0,7)	5
Ahmad et al ⁴	688Br, 290Bx	NA	NA	3	(0,4/1)	0
Cordasco et al ⁶	6.969Br	ALT,	*	58	(0,083)	0
	3.096Bx	IS, LI, AIDS		59	(1,9)	0

ALT: οξεία λευχαιμία με θρομβοπενία (acute leukemia with thrombocytopenia), Br: βρογχοσκοπήσεις (bronchoscopies), Bx: βιοψίες (biopsies), FBR: αφαίρεση ξένου σώματος (foreign body removal), IS: ανοσοκατασταλμένοι (immunosuppressed), Λ: λευχαιμία, LI: λευχαιμική διήθηση (leukemic infiltration), NA: μη διαθέσιμος (not available), NAN: νεφρική ανεπάρκεια, OCC: Καρκίνωμα oat cell (oat cell carcinoma), PDLL: χαμηλής διαφοροποίησης λεμφοκυτταρικό λέμφωμα (poorly differentiated lymphocytic lymphoma), SCC: επιδερμοειδές καρκίνωμα (squamous cell carcinoma), TP: θρομβοπενία (thrombocytopenia).

*Με τη βρογχοσκόπηση έγιναν μερικές διαγνώσεις.

βαζοπρεσσίνη (deamino 8D arginine vasopressin – DDAVP) πριν από τη βρογχοσκόπηση²³⁻²⁵. Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς με ανεπάρκεια του μυελού των οστών είναι επιρρεπείς σε αιμορραγικές επιπλοκές και συχνά απαιτείται η συνοδός χορήγηση διατηρημένου φρέσκου κατεψυγμένου πλάσματος και αιμοπεταλίων. Ανεπάρκεια του αριθμού των αιμοπεταλίων που αδυνατεί να φθάσει σε μια ώρα, μετά τη μετάγγιση αιμοπεταλίων, σε φυσιολογικά επίπεδα είναι ύποπτη για την ύπαρξη αντισωμάτων εναντίον των αιμοπεταλίων⁶ και αποκλείει τη βιοψία. Γίνεται μόνο βρογχοκυμελιδική έκπλυση στην προσπάθεια τεκμηρίωσης ειδικής λοίμωξης. Εφόσον οι λιγότερο επιθετικές μέθοδοι αποτύχουν να δώσουν λύση στη διαφορική διάγνωση σε απουσία φλεγμονής, τότε οι ασθενείς αυτοί οδηγούνται σε βιοψία με ανοιχτή θωρακοτομή.

Από μερικούς βρογχοσκόπους προτιμάται η προφυλακτική έγχυση ενδοβρογχικά επινεφρίνης για την ελάττωση της αιμορραγικής πιθανότητας μεγάλης, πολυποειδούς, σαρκωμάτωδους και αγγειοβριθούς ενδοβρογχικής μάζας πριν από την ενδοβρογχική βιοψία. Όμως αυτός ο χειρισμός δεν αναφέρεται ως χειρισμός ρουτίνας και εξαρτάται από τις προτιμήσεις

του βρογχοσκόπου. Διαφωνία υφίσταται επίσης και στη διασωλήνωση της τραχείας προφυλακτικά πριν από τη λήψη βιοψίας. Ο Zavala^{7,8} και οι Hanson και συν.¹¹ συλλογιστούν το προφυλακτικό αυτό μέτρο, ενώ οι Cordasco και συν.⁶ το συλλογιστούν μόνο σε ασθενείς με αιμορραγική προδιάθεση.

Σε διάχυτες βλάβες, για διευκόλυνση του ελέγχου της αιμορραγίας, προτιμάται η διαβρογχική βιοψία να γίνεται στο πλέον προσβλημένο τμήμα του πνεύμονα (εξαιρούνται τα πρόσθια τμήματα των άνω λοβών, ο μέσος λοβός και η γλωσσιδα). Πρέπει να γίνεται προσπάθεια η βιοψία να λαμβάνεται όσο το δυνατόν πιο περιφερικά, ώστε να ελαττώνεται το μέγεθος των τρωθέντων αγγείων και ως εκ τούτου το μέγεθος της προκύπτουσας αιμορραγίας^{7,26}. Όταν επιλεγθεί η

Πίνακας 2. Σχέση μεγέθους αιμορραγίας και διαφόρων χειρισμών κατά τη βρογχοσκόπηση (Cordasco et al)⁶

	Μικρή-Μεσαία	Μεγάλη
ΔΒΒ*	25	09
ΕΒΒ**	14	03
Βούρτσα	04	03

* Διαβρογχική βιοψία (ΔΒΒ)

** Ενδοβρογχική βιοψία (ΕΒΒ)

θέση της βιοψίας, η λαβίδα προωθείται, το βρογχοσκόπιο, με οδηγό το σύρμα της λαβίδας, τοποθετείται σε θέση ενσφήνωσης και διατηρείται στη θέση αυτή σε όλη τη διάρκεια της βιοψίας. Το βρογχοσκόπιο διατηρείται στη θέση ενσφήνωσης δύο λεπτά αν δεν εμφανισθεί αιμορραγία και περίπου πέντε λεπτά στην περίπτωση εμφάνισης μικρής αιμορραγίας. Η πρόωρη απομάκρυνση του βρογχοσκοπίου από τη θέση ενσφήνωσης καθιστά αδύνατο τον επαναπροσδιορισμό του αιμορραγούντος βρόγχου για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Ο Zavala⁷ συνιστά την αναρρόφηση από τη θέση ενσφήνωσης του βρογχοσκοπίου για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας. Με τη σύμπτωση του τοιχώματος του τμηματικού βρόγχου επιβραδύνεται η κυκλοφορία στα βρογχικά αγγεία και ελαττώνεται η αιμορραγία. Ο Hanson et al¹¹ και οι Cordasco και συν.⁶ συνιστούν να εκτελείται αναρρόφηση μόνο μετά την απόσυρση του βρογχοσκοπίου σε κάποια απόσταση από τη θέση βιοψίας. Με την αποφυγή των αναρροφήσεων μεταξύ των λήψεων των δειγμάτων αποφεύγονται οι πολλαπλοί χειρισμοί στους αεραγωγούς και ως εκ τούτου υποβοηθείται ο σχηματισμός θρόμβου και αποφεύγεται η απομάκρυνση του ήδη σχηματισμένου. Κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης και όταν στον αντικείμενοφόρο φακό του βρογχοσκοπίου επικολληθούν κομμάτια ατελούς σχηματισμένου θρόμβου ή αίμα, με αποτέλεσμα εξάλειψη της ορατότητας στο οπτικό πεδίο του οργάνου, ο καθαρισμός του άκρου θα επιτευχθεί με απαλό τρίψιμό του, αφού το οδηγήσουμε κάθετα, στο βλεννογόνο του χόνδρινου τμήματος του τοιχώματος της τραχείας. Εάν δεν επιτευχθεί καθαρισμός με αυτό το χειρισμό, το βρογχοσκόπιο κάμπτεται προς το χόνδρινο τμήμα της τραχείας και εκχέεται από τον αυλό του οργάνου φυσιολογικός ορός. Σπάνια αυτός ο συνδυασμός χειρισμών αποτυγχάνει στον καθαρισμό του αντικείμενοφόρου φακού και στην αποκατάσταση της ορατότητας του οργάνου. Στη μεγάλη αιμορραγία, εάν αυτοί οι χειρισμοί αποτύχουν, το βρογχοσκόπιο αποσύρεται, καθαρίζεται και ξαναεισάγεται γρήγορα για να εντοπιστεί η θέση της βιοψίας και λαμβάνεται μια πολύ μικρή ποσότητα, όση μια σταγόνα, με το βούρτσισμα ή τη βιοψία από τη προαναφερόμενη θέση. Στη συνέχεια το βρογχοσκόπιο αποσύρεται όσο το δυνατόν πιο γρήγορα μετά τον έλεγχο της αιμορραγίας, για να ελαττωθεί ο βήχας, που μπορεί να επιδεινώσει την αιμορραγία ή και να απομακρύνει το σχηματιζόμενο θρόμβο.

3. ANTIMETΩΠΙΣΗ

3.1 Γενικά μέτρα

Ο κίνδυνος για τη ζωή του ασθενούς που έχει

παρουσιάσει αιμορραγία κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης προέρχεται όχι από απώλεια αίματος, αλλά από την ασφυξία που κινδυνεύει να υποστεί από την πλήρωση του τραχειοβρογχικού δένδρου με αίμα και το σχηματισμό θρόμβων στους αεραγωγούς. Ο ασθενής τοποθετείται σε ανάστροφη θέση Trendelenburg με την αιμορραγούσα πλευρά προς τα κάτω, προς το μέρος της εξεταστικής κλίνης, ενώ χορηγείται συνεχώς οξυγόνο και μετρείται ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης με παλμικό οξυμέτρο. Τα αντιβηχικά φάρμακα βοηθούν να σταματήσει ο βήχας, όχι όμως και η αιμορραγία. Η υπερβολική δόση των φαρμάκων αυτών είναι επικίνδυνη, γιατί η απουσία του αντανακλαστικού του βήχα μπορεί να αποτελέσει αιτία κατακράτησης αίματος και σχηματισμού θρόμβων στο τραχειοβρογχικό δένδρο. Εξασφαλίζεται ανοικτή φλεβική οδός, γίνεται διασταύρωση για τον καθορισμό της ομάδας αίματος, μέτρηση αερίων αρτηριακού αίματος και ηλεκτροκαρδιογράφημα. Αντιμετωπίζεται η πιθανή ύπαρξη αιτιολογικών προδιαθεσικών παραγόντων για την εμφάνιση της αιμορραγίας. Εξασφαλίζεται η ενυπόγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για ενδεχόμενη επείγουσα γενική αναισθησία και χειρουργική αντιμετώπιση.

3.2 Θεραπευτικά μέτρα με τη βοήθεια βρογχοσκοπίου

3.2.1 Αναρρόφηση με το βρογχοσκόπιο

Η σημαντική αιμορραγία στην τραχεία και τους μεγάλους βρόγχους απαιτεί συνεχή αναρρόφηση, χρησιμοποιώντας βρογχοσκόπιο με ευρύ αυλό ή άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Η συνεχής αναρρόφηση του αίματος έχει ως άμεσο αποτέλεσμα την αποφυγή πλήρωσης των περιφερικότερων αεραγωγών και σχηματισμού θρόμβων και σαν απώτερο σκοπό την πρόληψη του έντονου βήχα του ασθενούς. Πρέπει να αποφεύγεται όσο είναι δυνατό η επαφή του βρογχοσκοπίου με την αιμορραγούσα βλάβη. Αν η αιμορραγία προέρχεται από μια εντοπισμένη θέση στην τραχεία, στους στελεχιαίους ή κύριους βρόγχους, η πλάγια πίεση της εστίας αυτής με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο μπορεί να είναι αρκετή. Εάν μειώνεται η αιμορραγία και αρχίζει ο σχηματισμός θρόμβου σε περιφερικότερο βρόγχο, τμηματικό ή λοβιαίο, από αίμα που προέρχεται απ' αυτόν, κρίνεται σκόπιμη η αποφυγή της αναρρόφησης, που εμποδίζει τον πλήρη σχηματισμό του θρόμβου, για να αποφευχθεί η συνέχιση της αιμορραγίας.

3.2.2 Έκπλυση με παγωμένο ορό

Μια από τις πιο εύκολες τεχνικές για να μειώσουμε ή να σταματήσουμε την αιμορραγία, είναι να εν-

σταλάξουμε με το βρογχοσκόπιο παγωμένο ορό^{27,28}. Ο βρογχοσκόπος πρέπει να έχει υπόψη του ότι δεν πρέπει να χρησιμοποιεί μεγάλη ποσότητα ορού και ότι σημαντική ποσότητα αποβάλλεται με την αναρρόφηση. Ως θεραπευτικό μέτρο μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε αιμορραγία από μεγάλους βρόγχους και σε αιμορραγία μετά από διαβρογχική βιοψία.

3.2.3 Αγγειοσυσπαστικές ουσίες

Οι ουσίες που προκαλούν σύσπαση των αγγείων χορηγούνται συστηματικά ή τοπικά^{29,30}. Εάν η αιμορραγία είναι μετρία, περίπου 3ml επινεφρίνης 1:10.000 ενσταλάζεται από τον αυλό του βρογχοσκοπίου. Αυτή η ουσία είναι λιγότερο ακριβή από τη γλυπρεσσίνη, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε περίπτωση μη ανταπόκρισης στην επινεφρίνη. Η δράση της ουσίας γίνεται αντιληπτή από ωχρότητα του βλεννογόνου γύρω από τη βλάβη, εξ αιτίας της αγγειοσύσπασης των αγγείων στα οποία έδρασε. Οι παρενέργειες της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία, στην καρδιακή συχνότητα και στον τόνο των βρόγχων είναι αμελητέες. Μελέτες στα πειραματόζωα με τη νεφελοποίηση και εισπνοή ιμپουπροφένης είχαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα. Συνδυασμός γλυπρεσσίνης και ιμپουπροφένης έδειξε ότι προκαλεί σημαντική μείωση της ροής στις βρογχικές αρτηρίες³¹.

Αγγειοσυσπαστικές ουσίες μπορούμε επίσης να χρησιμοποιήσουμε εμποτίζοντας με αυτές τολύπιο βαμβακιού ή γάζας και με εφαρμογή του στην αιμορραγική εστία μέσα από τον αυλό του άκαμπτου βρογχοσκοπίου.

3.2.4 Επιπωματισμός με το βρογχοσκόπιο

Εάν η αιμορραγία προέρχεται από περιφερική περιοχή, η άκρη του βρογχοσκοπίου ενσφηνώνεται στο βρόγχο απ' όπου προέρχεται το αίμα και εφαρμόζεται συνεχής αναρρόφηση. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της αιμορραγίας μετά από διαβρογχική βιοψία ή μετά από βιοψία ή άλλους χειρισμούς σε περιφερικό τμήμα του βρογχικού δένδρου⁷. Η συνεχής αναρρόφηση προκαλεί σύμπτωση του βρόγχου περιφερικά και τερματισμό της αιμορραγίας από την προκαλούμενη πίεση.

Σύμφωνα με άλλη μέθοδο, που παρουσιάστηκε παλαιότερα, εισάγεται από τον αυλό του άκαμπτου βρογχοσκοπίου τολύπιο γάζας εμποτισμένο με αγγειοσυσπαστική ουσία και ενσφηνώνεται στο στόμιο του βρόγχου απ' όπου προέρχεται η αιμορραγία. Μετά από μερικά λεπτά το τολύπιο αφαιρείται με ήπιες κινήσεις.

3.2.5 Επιπωματισμός με αεροθάλαμο

Οι καθετήρες με αεροθάλαμο χρησιμοποιούνται για τον εκλεκτικό αποκλεισμό του πνευμονικού λοβού ή του τμήματος απ' όπου προέρχεται η αιμορραγία³²⁻³⁴.

Χρησιμοποιούνται διάφοροι τύποι καθετήρων με αεροθάλαμο, που εισέρχονται από τον αυλό του εύκαμπτου ή άκαμπτου βρογχοσκοπίου. Το μειονέκτημα στη χρήση του καθετήρα Fogarty οφείλεται στο ότι είναι αδύνατη η αφαίρεση του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου. Ο νέος καθετήρας Rüschi-Waiblingen παρουσιάστηκε και χρησιμοποιείται με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο³⁵. Όταν απαιτείται ο καθετήρας αυτός με τον αεροθάλαμο μπορεί να παραμείνει ενδοβρογχικά ενσφηνωμένος για μερικές ημέρες, όταν τα υπόλοιπα μέτρα δεν αποδώσουν στον έλεγχο μεγάλης αιμορραγίας και σε επιλεγμένες περιπτώσεις είναι δυνατή η ταυτόχρονη εφαρμογή ραδιοθεραπείας, μεταγγίσεων αιμοπεταλίων και αρτηριακής εμβολοθεραπείας.

Οι προαναφερόμενοι καθετήρες έχουν ορισμένες ενδείξεις, αντενδείξεις και προβλήματα. Η εφαρμογή τους είναι κατάλληλη σε αιμορραγία από το βρογχικό δένδρο με βραδύ ρυθμό αποβολής αίματος και όταν η εντόπισή της είναι σε τμηματικό βρόγχο ή περιφερικότερα. Η αιμορραγία από λοβαίο βρόγχο είναι δύσκολο να ελεγχθεί με επιπωματισμό με αεροθάλαμο. Είναι πολύ δύσκολη η εφαρμογή του αεροθαλάμου στον άνω λοβό, εξ αιτίας της κλίσης του συστοίχου λοβαίου βρόγχου. Ο υπερβολικός βήχας του ασθενούς και οι εκκρίσεις, που δρουν σαν λιπαντικό, αποτελούν προβλήματα στη σταθεροποίηση του αεροθαλάμου. Η είσοδος του καθετήρα με αεροθάλαμο μειώνει την ορατότητα στο τραχειοβρογχικό δένδρο και στους ασθενείς που παρουσιάζουν συνεχή μαζική αιμορραγία, η παρουσία του στον αυλό του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου παρεμποδίζει την αναρρόφηση του αίματος.

Ο καθετήρας Foley, που χρησιμοποιείται για τον ουρηθρικό καθετηριασμό της ουροδόχου κύστης, είναι χρήσιμος όταν η αιμορραγία είναι σοβαρή και προέρχεται από στελεχιαίο βρόγχο. Όμως δεν τοποθετείται μέσα από τον αυλό του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου. Με τη βοήθεια του εύκαμπτου βρογχοσκοπίου εισάγουμε ενδοτραχειακό σωλήνα στον αιμορραγούντα βρόγχο, το όργανο αφαιρείται γρήγορα και ο καθετήρας εισάγεται από το σωλήνα στο βρόγχο. Ο σωλήνας ανασύρεται ελαφρά και το περιφερικό του άκρο σταθεροποιείται πάνω από την κύρια τρύπια. Ο αεροθάλαμος του καθετήρα φουσκώνεται, με αποτέλεσμα την πρόληψη της πλήρωσης με αίμα του αντιθέτου ημίσεως του βρογχικού δένδρου. Απαραίτητη είναι η συνεχής χορήγηση οξυγόνου στον ασθενή από τον ενδοτραχειακό σωλήνα. Το αίμα που αποβάλλεται μπορεί να υπολογισθεί συλλέγοντάς το με τη βοήθεια του καθετήρα.

3.2.6 Ινωδοποιο υπόστρωμα

Καταβάλλονται προσπάθειες για την εφαρμογή με το εύκαμπτο βρογχοσκόπιο ινωδών ουσιών ή προδρόμων ουσιών αυτών για θεραπεία της αιμό-

πτουσης³⁶⁻³⁸. Εισάγεται από τον αυλό του ευκάμπτου βρογχοσκοπίου και διαχέεται στον αιμορραγούντα βρόγχο ποσότητα 5–10ml θρομβίνης (1.000 μονάδες/ml) ή 5–10ml ινωδογόνου 2% που ακολουθείται από 5–10ml θρομβίνης. Αφού γίνει με ήπια αναρρόφηση επιβεβαίωση της αιμόστασης, το βρογχοσκόπιο παραμένει στη θέση του περίπου για πέντε λεπτά³⁷. Εναλλακτική λύση αποτελεί η χρησιμοποίηση κρυσταλλικής, με το μικρό κίνδυνο μετάδοσης στον ασθενή ηπατίτιδας ή του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας^{39,40}. Η επίμονη και μεγάλη αιμορραγία τείνει να αποβάλλει το ινωδοποιο υπόστρωμα πριν σχηματισθεί σταθερός θρόμβος.

3.2.7 Αποκλεισμός του βρογχικού δένδρου

Στους ασθενείς με σοβαρή αιμορραγία από τη μια πλευρά, ο κίνδυνος επινέμησης τους αίματος και στην αντίθετη, με αποτέλεσμα την πρόκληση ασφυξίας, είναι σημαντικός. Η προφύλαξη της μη αιμορραγούσας πλευράς είναι ουσιαστική ενέργεια σε αυτές τις καταστάσεις. Μια μέθοδος είναι η τοποθέτηση καθετήρα Foley όπως περιγράφηκε πιο πάνω. Σε άλλη μέθοδο χρησιμοποιείται το άκαμπτο βρογχοσκόπιο, που εισάγεται στη μη αιμορραγούσα πλευρά, ώστε να αποκλειστεί η επινέμηση αίματος σ' αυτή και να διατηρηθεί ικανοποιητικός ο αερισμός. Πιο αποτελεσματική όμως μέθοδος είναι η τοποθέτηση στη μη αιμορραγούσα πλευρά σωλήνα με διπλό αυλό (πλαστικός σωλήνας με διπλό αυλό, σωλήνας Carlens, σωλήνας Robertshaw, σωλήνας Inoue).

3.2.8 Ακτίνες LASER

Εάν η αιμορραγία σε ορατή βρογχοσκοπικά βλάβη δεν σταματήσει μόνη της, ο θεραπευτικός σχηματισμός θρόμβου κρίνεται απαραίτητος. Στις μικρότερες βλάβες μπορούμε να το επιτύχουμε με ακτίνες Laser χαμηλής ενέργειας (περίπου 15W). Μερικές φορές είναι δύσκολο να δούμε το αιμορραγούν σημείο ή να διακρίνουμε μεταξύ όγκου και πήγματος αίματος. Η μέθοδος αυτή αποτυγχάνει στον έλεγχο σοβαρής αιμορραγίας από όγκο.

3.2.9 Ηλεκτροκαυτηρίαση

Εναλλακτική μέθοδος στο σχηματισμό θρόμβου με ακτίνες Laser είναι η ηλεκτροκαυτηρίαση⁴¹, συνδυαζόμενη κυρίως με το άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Ο ευρύς αυλός του άκαμπτου οργάνου επιτρέπει τη ταυτόχρονη αναρρόφηση με την καυτηρίαση της αιμορραγούσας βλάβης. Μόλις ελεγχθεί η βαρεία αιμορραγία, ο τελικός σχηματισμός θρόμβου γίνεται με ND:YAG Laser. Ηλεκτροκαυτήρες χρησιμοποιούνται επίσης με τη βοήθεια ευκάμπτων βρογχοσκοπίων με ευρείς αυλούς. Το μεγάλο μειονέκτημα της μεθόδου είναι ότι ο καυτηριασμός παύει μόλις απανθρακωμένος ιστός καλύψει την επιφάνεια του ηλεκτροδίου. Απαιτείται

έτσι συνεχής καθαρισμός του ηλεκτροδίου, με αποτέλεσμα το χάσιμο χρόνου σε μια κατάσταση που πρέπει να αντιμετωπισθεί το ταχύτερο δυνατό.

3.2.10 Άλλα θεραπευτικά μέτρα με το βρογχοσκόπιο

Μη συνηθισμένα θεραπευτικά μέτρα χρησιμοποιούνται σε σπάνιας αιτιολογίας περιπτώσεις, όπως η χρησιμοποίηση ενδοβρογχικά αρτηριακών συνδετήρων για την αντιμετώπιση αιμορραγίας από αρτηρία και η έγχυση σκληρυντικών παραγόντων για τον έλεγχο αιμορραγίας από υποβλεννογόγιους κισσούς¹⁰.

3.3 Θεραπευτικά μέτρα χωρίς τη βοήθεια βρογχοσκοπίου

3.3.1 Εμβολοθεραπεία

Εάν υπάρχει αντέδειξη για χειρουργική αντιμετώπιση ασθενούς με μαζική αιμόπτυση εξετάζεται το ενδεχόμενο της επέμβασης με εμβολοθεραπεία στη βρογχική ή πνευμονική αρτηρία. Η μέθοδος έχει πιθανότητα επιτυχίας περίπου 85% και μικρή πιθανότητα επιπλοκής⁴²⁻⁴⁸. Η εμβολοθεραπεία στη βρογχική αρτηρία, ακόμη και αν είναι επιτυχής, μπορεί να ακολουθηθεί αργότερα από επαναλαμβανόμενη αιμόπτυση στο 10–27% των περιπτώσεων^{46,49-51}. Η επαναλαμβανόμενη αιμόπτυση απαιτεί επαναλαμβανόμενη εμβολοθεραπεία. Σοβαρή επιπλοκή της εμβολοθεραπείας στη βρογχική αρτηρία αποτελούν νευρολογικές διαταραχές, εάν αποφραχθούν οι σπονδυλικές αρτηρίες, που συχνά εκφύονται από τις βρογχικές.

Σε ασθενείς με σημαντική αιμορραγία ή σοβαρή υποξαιμία από πνευμονική αρτηριοφλεβική διαμαρτία διαπλάσεως, θεραπεία εκλογής αποτελεί η εμβολοθεραπεία της πνευμονικής αρτηρίας.

3.3.2 Χειρουργική αντιμετώπιση

Σε μερικές περιπτώσεις μαζικής αιμορραγίας από το τραχειοβρογχικό δένδρο, όταν όλα τα θεραπευτικά μέτρα με τη βοήθεια του βρογχοσκοπίου αποτύχουν, δεν πρέπει να σπαταλάται χρόνος σε ό,τι αφορά τη χειρουργική αντιμετώπιση της περίπτωσης, εφόσον η αιτία της αιμορραγίας είναι γνωστή⁵²⁻⁵⁴. Η επείγουσα πνευμονεκτομή για μαζική αιμόπτυση απαιτεί προσαρτία του άλλου πνεύμονα από την εισρόφηση αίματος. Η τοποθέτηση σωλήνα διπλού αυλού με τη βοήθεια του ευκάμπτου ή του άκαμπτου βρογχοσκοπίου στο μη αιμορραγούντα πνεύμονα για αερισμό του κατά τη διάρκεια της επέμβασης, έχει ασφαλέστερα αποτελέσματα⁵⁵.

3.3.3 Άλλα θεραπευτικά μέτρα χωρίς τη βοήθεια βρογχοσκοπίου

Φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως η ινδομεθακί-

νη, αναστολέας της κυκλοξυγενάσης, και η σιμετιδίνη, H₂ αναστολέας, αποδείχθηκε στα πειραματόζωα ότι ελαττώνουν την αιματική ροή στους βρόγχους αυξάνοντας την αντίσταση των βρογχικών αγγείων⁵⁶. Έχει αναφερθεί έλεγχος της αιμόπτυσης σε ανθρώπους μετά χορήγηση 200mg σιμετιδίνης ανά οκτώωρο⁵⁷.

Οι περισσότερες αιμορραγίες στη βρογχοσκόπηση σταματούν αυτόματα και χωρίς καμία παρέμβαση, όπως συμβαίνει στους ασθενείς με μικρή ή μέτρια

αιμορραγία. Στις περιπτώσεις που παρουσιάζεται μεγάλη αιμορραγία απαραίτητη θεωρείται η αντιμετώπισή της με κάποια από τις μεθόδους που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Οι κυριότεροι όμως παράγοντες για την αντιμετώπιση της αιμορραγίας στη βρογχοσκόπηση είναι η υπομονή και η κατανόηση του βρογχοσκόπου, που αποκτώνται με την εμπειρία, δεδομένου ότι ο μεγαλύτερος αριθμός των ιατρογενών αιμορραγιών σταματά εάν εφαρμοσθούν κατάλληλα θεραπευτικά μέτρα και χειρισμοί.

ABSTRACT

Haemorrhage during bronchoscopy

Drakonakis GE, Antoniou DL.

Bronchoscopy using the flexible fiberoptic bronchoscope is a widely applied diagnostic and therapeutic procedure of the respiratory system, well tolerated by the patient and with few complications which include fever, cardiac arrhythmias, haemorrhage, bronchospasm, pneumonia and pneumothorax. Death during bronchoscopy or immediately after is a very rare complication. The possibility of haemorrhage during bronchoscopy is very low. Prior to bronchoscopy laboratory for coagulation disorders or hepatic and renal dysfunction are necessary in order to minimize the possibility of haemorrhage.

PNEUMON 1996, 9 (3): 151-159

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Pereira W, Kovant DM, Snider GL. A Prospective study of complication following Flexible Fibreoptic Bronchoscopy. *Chest* 1978, 73: 813-816.
- Credle WF, Smiddy JF, Elliot RC. Complications of fibreoptic bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1974, 109: 676-72.
- Surratt DM, Smiddy JF, Bruder B. Deaths and complications associated with fibreoptic bronchoscopy. *Chest* 1976, 69: 747-751.
- Ahmad M, Livingston DR, Golish JA, Mehta AC, Wiedemann HP. The safety of out-patient transbronchial biopsy. *Chest* 1986, 90: 403-405.
- Dreisin RB, Albert RR, Rabley PA. Flexible bronchoscopy in the teaching hospital: yield and comparison. *Chest* 1978, 74: 148-149.
- Cordasco EM, Mehta AC, Ahmat M. Bronchoscopy induced Bleeding -A summary of nine years' Cleveland Clinic experience and review of the literature. *Chest* 1991, 100: 1141-1147.
- Zavala DC. Pulmonary hemorrhage in fibreoptic transbronchial biopsy. *Chest* 1976, 70: 584-588.
- Zavala DC. Complications following fibreoptic bronchoscopy: the good news and the bad news. *Chest* 1978, 73: 783-785.
- Saw CC, Gottlieb LS, Yakomyama T, Kee BC. Flexible fibreoptic bronchoscopy and endobronchial tamponade in the management of massive hemoptysis. *Chest* 1976, 70: 589-591.
- Prakash UBS, Freitag L. Hemoptysis and bronchoscopy induced hemorrhage. In: Prakash UBS ed. *Bronchoscopy*. New York, Raven Press, 1994, pp 227-251.
- Hanson RR, Zavala DC, Rhodes ML. Transbronchial biopsy via flexible bronchoscope: results in 164 patients. *Am Rev Respir Dis* 1976, 114: 67-72.
- Olopade CO, Pracash UBS. Bronchoscopy in the intensive care critical care unit. *Mayo Clinic Proc* 1989, 64: 1255-1263.
- Pracash UBS, Stubs SE. The bronchoscopy survey: some reflections. *Chest* 1991, 100: 1660-1667.
- Weiss SM, Hert RC, Gianola FJ, Clark JG, Grawford SW. Complications of fibreoptic bronchoscopy in thrombocytopenic patients. *Chest* 1993, 104: 1025-1028.
- Prickett C, Legrand P. Complications of fibreoptic bronchoscopy in a community hospital. *Ala Med* 1984, 53: 25-27.
- Glimp RA, Bayer SA. Pulmonary aspergilloma: diagnostic and therapeutic considerations. *Arch Intern Med* 1983, 143: 303-308.
- Shapipo MJ, Albelda SM, Maycock RL, McLean GK. Severe hemoptysis associated with pulmonary aspergilloma. *Chest* 1988, 94: 1225-1231.
- Dumon JE, Shapshay S, Bourcereau J, Cavalieres S, Merc B, Garbi N και συν. Principles for safety in application of Nd-YAG laser in bronchology. *Chest* 1984, 86: 163-168.
- Flick MR, Wasson R, Dunn LJ. Fatal pulmonary hemorrhage after transbronchial lung biopsy through the fibreoptic bronchoscope. *Am Rev Respir Dis* 1975, 111:

- 853-856.
20. Burgher LW. Complications and results of transbronchoscopic lung biopsy. *Nebr Med J* 1979, 64: 247-248.
 21. Simpson FG, Arnold AG, Purvis A, Belfield PW, Muers MF, Cooke NJ. Postal survey of bronchoscopy practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax* 1986, 41: 311-317.
 22. Zavala DC. Transbronchial biopsy in diffuse lung disease. *Chest* 1978, 73: 727-733.
 23. Manussi PM, Remozzi MD, Pusineri F, Lombardi R, Vlacchi C, Mecca G. Deamino 8D arginine vasopressin shortens the bleeding time in uremia. *N Engl J Med* 1983, 308: 8-11.
 24. Manussi PM, Vicente V, Vianello L, Cattaneo M, Alberca I, Coccato MP. Controlled trial of desmopressin in liver cirrhosis and other conditions associated with a prolonged bleeding time. *Blood* 1986, 67: 1148-1153.
 25. Geritsen SW, Akkerman JW, Sisma JJ. Correction of the bleeding time in patients with storage pool deficiency by infusion of cryoprecipitate. *Br J Haematol* 1978, 40: 153-160.
 26. Van Renterghem DM. Bronchoscopically induced bleeding (Letter). *Chest* 1992, 102: 1310-1311.
 27. Sahembjani H. Iced saline lavage during bronchoscopy. *Chest* 1976, 69-131.
 28. Conlan AA, Hurwitz SS. Management of massive hemoptysis with the rigid bronchoscope and cold saline lavage. *Thorax* 1983, 35: 901-904.
 29. Magee G, Williams MH. Treatment of massive hemoptysis with intravenous pitressin. *Lung* 1982, 160: 165-169.
 30. Worth H, Breuer HWM, Charchut S, Trampisch HJ, Gläeuzer K. Endobronchial versus intravenous application of glypressin for the therapy and prevention of lung bleeding during bronchoscopy. *Am Rev Respir Dis* 1987, 135 (4 part 2): A-108.
 31. Long WM, Yerger LD, Martinez H. Modifications of bronchial blood flow during allergic airway responses. *J Appl Physiol* 1988, 65: 272-28.
 32. Hiebert CA. Balloon catheter control of life-threatening hemoptysis. *Chest* 1974, 66: 308-309.
 33. Gottlieb LS, Hillbweg L. Endobronchial tamponade therapy for intractable hemoptysis. *Chest* 1975, 64: 482-483.
 34. Swersky RB, Chang JB, Wissoff BG, Gorvoy J. Endobronchial balloon tamponade of hemoptysis in patients with cystic fibrosis. *Ann Thorac Surg* 1979, 27: 262-264.
 35. Freitag L, Montag M. Development of a new balloon catheter for management of hemoptysis with bronchofiberscope. *Chest* 1993, 103: 593.
 36. Schlene H, Fritsche HM, Daum S. A new method for treatment of bronchial and lung bleeding. In: Nakhosten JA, Maasen W eds, *Bronchology*. Haag, Nijhoff, 1984: 111.
 37. Tsukamoto T, Sasaki H, Nakamura H. Treatment of hemoptysis patients by thrombin and fibrinogen-thrombin infusion therapy using a fiberoptic bronchoscope. *Chest* 1989, 96: 473-476.
 38. Bense L. Intrabronchial selective coagulative treatment of hemoptysis. Report of three cases. *Chest* 1990, 97(4): 990-996.
 39. Lupinet FM, Stoney WS, Alford WC, Burrus GR, Glasford DM, Petracek MR. Cryoprecipitate-topical thrombin glue. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985, 96: 456-457.
 40. Walsh TE. Bronchial infusion therapy (BIT). A bit of caution. *Chest* 1989, 96: 456-457.
 41. Gerasin VA, Safirovsky BB. Endobronchial electrocauterization. *Chest* 1988, 93(2): 270-274.
 42. Wholey MH, Chamoro HA, Rao G, Gord WB, Miller WH. Bronchial artery embolization of the bronchial arteries. *Radiology* 1977, 122: 33-37.
 43. Bredin CP, Richardson PR, King TKC, Sniderman KW, Sos TA, Smith JP. Treatment of massive hemoptysis by combined occlusion of pulmonary and bronchial arteries. *Am Rev Respir Dis* 1978, 117: 969-973.
 44. Ferris EJ. Pulmonary hemorrhage: vascular evaluation therapy. *Chest*, 1981: 80: 710-714.
 45. Remy J, Lemaitre L, Lafitte JJ, Vilain MO, Saint Michel J, Steenhouwer F. Massive hemoptysis of pulmonary artery origin: diagnosis and management. *Am J Roentgenol* 1984, 143: 963-969.
 46. Uflaker R, Kaemmerer A, Picon PD, Rizon CFC, Neves CNC, Oliveira NJM, et al. Bronchial artery embolization in the management of hemoptysis: technical aspects and long term results. *Radiology* 1985, 157: 637-644.
 47. Muthuswamy PP, Akbik F, Franklin C, Spigos D, Barker WL. Management of major or massive hemoptysis in active pulmonary tuberculosis by bronchial arterial embolization. *Chest*, 1987, 92.1: 77-82.
 48. Pinet F, Clermont A, Michel C, Celard P, Lagrange C. Embolization of the systematic arteries of the lung. *J Thorac Imag* 1987, 2(2): 11-17.
 49. Gourin A, Garzon and Associates. Operative treatment of massive hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 1974, 18: 52.
 50. Sweezy NB, Fellows KE. Bronchial artery embolization for severe hemoptysis in cystic fibrosis. *Chest* 1987, 91: 486.
 51. Saumench J, Escarrabil J, Padro L, Montana J, Clariana A, Canto A. Value of fiberoptic bronchoscopy and angiography for diagnosis of bleeding site in hemoptysis. *Ann Thorac Surg* 1989, 48: 272-274.
 52. McCollum WB, Mattox KL, Guinn GA. Immediate operative treatment for massive hemoptysis. *Chest* 1975, 67: 152-155.
 53. Gartzon AA, Gourin A. Surgical management of massive hemoptysis. *Ann Surg* 1978, 187: 267.
 54. Bobrowitz ID, Ramkrishna S, Shim Y. Comparison of medical vs surgical treatment of major hemoptysis. *Arch Intern Med* 1983, 143: 1343-1346.
 55. Gourin A, Garzon AA. Control of hemorrhage in emergency pulmonary resection for massive hemoptysis. *Chest* 1975, 68: 120-121.
 56. Long WM, Sprung CL, El-Fawal H. Effect of histamine on bronchial artery blood flow and bronchomotor tone. *J Appl Physiol* 1985, 59: 254-261.
 57. Syabbalo NC. Medical management of hemoptysis. *Chest* 1989, 96: 1441.

Τα γεωργικά φάρμακα ως συνεργός παράγων του καπνίσματος στην ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονος

Κ. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ, Μ. ΜΩΡΑΪΤΟΥ, Σ. ΚΑΡΑΟΥΛΗ, Μ. ΜΠΑΣΔΑΒΑΝΟΣ, Π. Α. ΜΟΛΥΒΔΑΣ*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι επίσημοι αριθμοί θανάτων από κακοήθη νεοπλάσματα της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδος για τα έτη 1975-1990 συσχετίστηκαν με τη μέση ετήσια κατανάλωση σε τόνους των κυριότερων γεωργικών φαρμάκων στην Ελλάδα κατά τη δεκαετία 1950-1965. Οι κατηγορίες των γεωργικών φαρμάκων που μελετήθηκαν ήταν τα μυκητοκτόνα με κυριότερο εκπρόσωπό τους το θείο, τα εντομοκτόνα-ακαρεοκτόνα με κυριότερο εκπρόσωπό τους το αρσενικό μόλυβδο, οι οργανοφωσφορικές ενώσεις με κυριότερο το παραθείο, οι χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες με κυριότερο το DDT, τα μυοκτόνα και τα ζιζανιοκτόνα. Οι θάνατοι από πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονος συσχετίστηκαν επίσης με τη μέση ετήσια κατανάλωση σιγαρέτων κατ' άτομο ηλικίας 15 ετών και άνω για την ίδια δεκαετία 1950-1965. Για τις συσχετίσεις χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της πολλαπλής παλινδρόμησης. Οι θάνατοι από καρκίνο πνεύμονος στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδος αυξάνονται συνεχώς από το έτος 1975 έως το έτος 1990. Οι θάνατοι το έτος 1990 (1502) είναι περίπου διπλάσιοι από τον αριθμό των θανάτων το 1975 (888). Η μέση ετήσια κατανάλωση σιγαρέτων κατ' άτομο ηλικίας 15 ετών και άνω έφθασε το έτος 1965 τα 1954 τσιγάρα. Βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ θανάτων από καρκίνο πνεύμονος και καπνίσματος ($p < 0,05$). Η στατιστικά σημαντική αυτή συσχέτιση εξάρτηση ήταν λίαν στατιστικά σημαντική ($p < 0,0001$) για το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τους θανάτους από καρκίνο πνεύμονος και ανεξάρτητες μεταβλητές το κάπνισμα, τον αρσενικό μόλυβδο, το παραθείο, το DDT και τα ζιζανιοκτόνα. Συμπερασματικά φαίνεται ότι μερικά γεωργικά φάρμακα, όπως οι ενώσεις του αρσενικού που χρησιμοποιήθηκαν στην Ελλάδα ίσως είναι η αιτία σε συνδυασμό με το κάπνισμα, των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 160-165

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η καρκινογόνος δράση μιας ουσίας αξιολογείται μετά από πειράματα καρκινογένεσης σε πειραματόζωα αφού εκτιμηθεί η μεταλαξιγόνο ικανότητα της ουσίας¹. Οι παρατηρήσεις αυτές παρέχουν έμμεσες ενδείξεις ότι κάποια ουσία μπορεί να είναι καρκινογόνος και στον άνθρωπο. Αυτό όμως επιβεβαιώνε-

ται από επιδημιολογικές μελέτες οι οποίες για μια καρκινογόνο ουσία θα πρέπει να δείξουν αυξημένη επίπτωση του καρκίνου σε ανθρώπινους πληθυσμούς οι οποίοι έχουν υποστεί έκθεση στην ουσία αυτή^{2,3}.

*Μονάδα Μελέτης Αναπνευστικής Λειτουργίας
Εργαστήριο Φυσιολογίας Ιατρικού Τμήματος Παν. Θεσσαλίας

Το μεγαλύτερο πρόβλημα στην αξιολόγηση των αποτελεσμάτων επιδημιολογικών μελετών καρκινογένεσης είναι η ύπαρξη πολλών συγχυτικών παραγόντων. Έτσι η μελέτη της σχέσης των φυτοφαρμάκων με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονος παρουσιάζει αρκετά επιδημιολογικά προβλήματα. Οι αγρότες κατά τη διάρκεια της εργασίας τους εκτίθενται σε αρκετά φυτοφάρμακα και είναι σχεδόν όλοι καπνιστές. Το αρσενικό και οι ενώσεις του αρσενικού που για πολλά χρόνια χρησιμοποιήθηκαν ως εντομοκτόνα είναι αποδεδειγμένα καρκινογόνα όπως αποδεικνύεται από επιδημιολογικές μελέτες^{4,5,6}. Αυτό ήταν η αιτία που οδήγησε στην κατάργηση της χρήσης τους. Για άλλες ουσίες υπάρχει περιορισμένη μαρτυρία για ικανότητα καρκινογένεσης. Αυτό προκύπτει από αντιφατικά δεδομένα μεταξύ πειραματικών και επιδημιολογικών δεδομένων. Στην Ελλάδα χρησιμοποιήθηκαν εντομοκτόνα για αρκετές δεκάδες χρόνια που εκ των υστέρων αποδείχθηκε η καρκινογόνος τους δράση και καταργήθηκαν.

Σκοπός της μελέτης ήταν η συσχέτιση των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος με την κατανάλωση γεωργικών φαρμάκων, σε σχέση με γνωστές καρκινογόνες ουσίες όπως είναι το κάπνισμα.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Υλικό της εργασίας απετέλεσαν οι θάνατοι από κακοήγη νεοπλάσματα της τραχείας, των βρόγχων και του πνεύμονα στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας τα έτη 1975–1990. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τη διεύθυνση στατιστικής πληροφόρησης και εκτιμήσεων της Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας της Ελλάδος. Ακολούθως ο αριθμός των θανάτων συσχετίστηκε με την κατανάλωση σιγαρέτων κατά άτομο ηλικίας 15 ετών και άνω, από τα έτη 1950 έως και 1965 και με την κατανάλωση σε τόνους των κυριότερων εισαχθέντων στην Ελλάδα γεωργικών φαρμάκων κατά την ίδια δεκαετία 1950–1965. Τα στοιχεία αυτά προέρχονται από τη διεύθυνση φυτοπαθολογίας του Υπ. Γεωργίας. Τα γεωργικά φάρμακα κατατάχθηκαν στις εξής κατηγορίες: μυκητοκτόνα, εντομοκτόνα–ακαρεοκτόνα, ορυκτέλαια, οργανοφωσφορικές ενώσεις, χλωριωμένοι υδρογονάνθρακες, κοχλιοκτόνα–μυοκτόνα, ζιζανιοκτόνα. Για κάθε μία κατηγορία σημειώθηκαν οι καταναλώσεις των φαρμάκων σε τόνους. Τα συχνότερα μυκητοκτόνα ήταν ο θειικός χαλκός και το θείο. Τα κυριότερα εντομοκτόνα–ακαρεοκτόνα ήταν ο αρσενικός μόλυβδος και η θειική νικοτίνη. Από τα ορυκτέλαια χρησιμοποιήθηκαν οι χειμερινοί πολτοί και οι θερινοί πολτοί, από τις οργανοφωσφορικές ενώσεις το παραθείον, από τους χλωριωμένους υδρογονάνθρακες το DDT και μίγμα διχλωροεθάνθρακα και τετραχλωροεθάνθρακα και από τα κοχλιοκτόνα–μυο-

κτόνα η μεταλδεύδη.

Για τη μελέτη αυτή έγιναν δύο παραδοχές που είναι όμως αποδεκτές βιβλιογραφικά διεθνώς. Πρώτον ότι απαιτούνται 25 περίπου χρόνια για την ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονος μετά από παρατεταμένη έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες και δεύτερον ότι η κατανάλωση τσιγάρου σε άτομα άνω των 15 ετών του γενικού πληθυσμού είναι ίδια και στον αγροτικό πληθυσμό.

Με τη μέθοδο της απλής γραμμικής παλινδρόμησης έγινε αρχικά συσχέτιση των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος με την κατανάλωση τσιγάρων και ακολούθως των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος με καθένα από τα γεωργικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν. Σημειώθηκαν αυτά που συσχετίζονταν στατιστικά σημαντικά με τον αριθμό των θανάτων και ακολούθως με τη μέθοδο της πολλαπλής παλινδρόμησης έγινε συσχέτιση των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος με το κάπνισμα και τα γεωργικά φάρμακα.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Ο πίνακας 1 δείχνει τους θανάτους από βρογχογενή νεοπλάσματα στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδος τα έτη 1975–90. Παρατηρείται μια βαθμιαία αύξηση στον αριθμό των θανάτων. Τα έτη 1989–90 οι θάνατοι ήταν περίπου διπλάσιοι από το έτος 1975.

Ο πίνακας 2 δείχνει τη μέση ετήσια κατανάλωση σιγαρέτων κατ' άτομο ηλικίας 15 ετών και άνω τα έτη 1950–65. Ο αριθμός παραμένει περίπου σταθερός (περίπου 1500 τσιγάρα ανά άτομο τα έτη 1951

Πίνακας 1. Θάνατοι από βρογχογενή νεοπλάσματα στις αγροτικές περιοχές της Ελλάδας τα έτη 1975–90.

Έτος	Θάνατοι*
1975	888
1976	1027
1977	1062
1978	1186
1979	1184
1980	1163
1981	1217
1982	1301
1983	1355
1984	1293
1985	1409
1986	1407
1987	1398
1988	1399
1989	1515
1990	1502

*Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος (ΕΣΥΕ)

Πίνακας 2. Μέση ετήσια κατανάλωση σιγαρέττων κατ' άτομο ηλικίας 15 ετών και άνω τα έτη 1950-65.

Έτος	Αριθμός σιγαρέττων/άτομο*
1950	1611
1951	1566
1952	1535
1953	1556
1954	1544
1955	1583
1956	1551
1957	1603
1958	1623
1959	1695
1960	1717
1961	1748
1962	1785
1963	1859
1964	1879
1965	1954

*Εθνική Στατιστική Υπηρεσία Ελλάδος (ΕΣΥΕ)

έως 1956). Τα έτη 1957-58 η κατανάλωση ήταν περίπου 1600 τσιγάρα ανά άτομο. Ακολούθως αυξάνει συνεχώς και προσεγγίζει το 1965 τα 2000 περίπου τσιγάρα ανά άτομο.

Η συσχέτιση θανάτων από βρογχογενή νεοπλάσματα με το κάπνισμα ήταν στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$). Από τα γεωργικά φάρμακα που μελετήθηκαν, με τους θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα συσχετιζόνταν ο αρσενικός μόλυβδος, το παραθείο, το DDT και τα ζιζανιοκτόνα. Η συσχέτιση των θανάτων από βρογχογενή νεοπλάσματα με το κάπνισμα και με τα παραπάνω γεωργικά φάρμακα σε μία εξίσωση συσχέτισης εξάρτησης ήταν στατιστικά λίαν σημαντική ($p < 0,0001$) (Πίνακας 3).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι μερι-

Πίνακας 3. Συσχέτιση θανάτων από βρογχογενή νεοπλάσματα, κάπνισμα και φυτοφάρμακα.

Εξαρτημένη μεταβλητή	Ανεξάρτητες μεταβλητές	R2	p
Θάνατοι από βρογχογενή νεοπλάσματα	Κάπνισμα	0,54	0,038
Θάνατοι από βρογχογενή νεοπλάσματα	Κάπνισμα Αρσενικός μόλυβδος Παραθείο DDT Ζιζανιοκτόνα	0,99	0,000

κά γεωργικά φάρμακα όπως ο αρσενικός μόλυβδος, το παραθείο, το DDT και τα ζιζανιοκτόνα που χρησιμοποιήθηκαν για πολλές δεκαετίες στην Ελλάδα, ίσως να συσχετίζονται με την αύξηση του καρκίνου πνεύμονος. Η χρησιμοποίηση αυτών των γεωργικών φαρμάκων και του καπνίσματος ως ανεξαρτήτων μεταβλητών και του αριθμού θανάτων από βρογχογενή νεοπλάσματα ως εξαρτημένης μεταβλητής βελτίωσε το μοντέλο πρόβλεψης των θανάτων από καρκίνο πνεύμονος.

Το αρσενικό με τη μορφή του αρσενικού μολύβδου και ως συστατικό αρκετών ζιζανιοκτόνων χρησιμοποιήθηκε ως γεωργικό φάρμακο στην Ελλάδα για αρκετά χρόνια. Οι οργανικές ενώσεις του αρσενικού είναι χαμηλής τοξικότητας για τον άνθρωπο. Αντίθετα οι ανόργανες ενώσεις του συσσωρεύονται στους μυς, στο ήπαρ και σε μικρότερο βαθμό στα υπόλοιπα όργανα^{7,8}. Ο αρσενικός μόλυβδος είναι μια λευκή αδιάλυτη σκόνη. Ο αρσενικός μόλυβδος που χρησιμοποιήθηκε στο εμπόριο περιείχε περίπου 33% πεντοξείδιο του αρσενικού. Χρησιμοποιήθηκε εκτεταμένα ως εντομοκτόνο ιδιαίτερα για τις κάμπιες και διάφορα άλλα έντομα της μηλιάς, του καπνού, του βαμβακιού και σε αμπελώνες. Έχουν γίνει αρκετές παρατηρήσεις σε πειραματόζωα αλλά και στον άνθρωπο. Η γνώμη της επιτροπής εργασίας της διεθνούς υπηρεσίας έρευνας του καρκίνου είναι ότι υπάρχουν επαρκείς μαρτυρίες για την ικανότητα καρκινογένεσης του αρσενικού και των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο και περιορισμένη μαρτυρία για την ικανότητα καρκινογένεσης στα πειραματόζωα^{9,10}.

Ο ψεκασμός με αρσενικό μόλυβδο χρησιμοποιήθηκε εκτός από την Ελλάδα σε μεγάλη έκταση στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής. Σε μια μελέτη που έγινε στην Ουάσιγκτον παρακολούθησαν οι εργάτες που παρασκεύαζαν τα διαλύματα, εκτελούσαν τους ψεκασμούς με αρσενικό μόλυβδο και εκτέθηκαν εποχιακά στην εισπνοή αυτής της ουσίας. Η παρακολούθηση αυτών των εργαζομένων για 30 χρόνια μετά την έκθεση έδειξε χαμηλή συνολική θνησιμότητα από καρκίνο. Ο καρκίνος του πνεύμονα επίσης δεν ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος. Ενώσεις του αρσενικού χρησιμοποιήθηκαν ως υλικά ψεκασμού στους αμπελώνες στην Αυστρία και στη Γερμανία από το 1920 μέχρι το 1942 οπότε και απαγορεύτηκε διά νόμου η χρήση τους. Η έκθεση των εργαζομένων ήταν εποχιακή για περίπου 30 ημέρες το χρόνο. Οι εργαζόμενοι έπιναν επίσης μεγάλες ποσότητες ενός ποτού που παρασκεύαζονταν με τη ζύμωση των σταφυλών μετά από την προσθήκη ζάχαρης και νερού. Το ποτό αυτό είχε αποδεδειγμένα μια σημαντική περιεκτικότητα ισοδυνάμων του αρσενικού. Νεκροψίες που έγιναν σ' αυτούς τους οινοποιούς έδειξαν αυξημένη συχνότητα καρκίνου του πνεύμονα, καρκίνου του δέρματος και αιμαγγειοεν-

δοθλιώματος του ήπατος¹¹⁻¹⁵. Κύρια αδυναμία αυτών των μελετών ήταν η ανομοιογένεια των εργαζομένων ως προς τη χρήση των ενώσεων του αρσενικού.

Σε πολλές χώρες της Ευρώπης και της Αμερικής οι ενώσεις του αρσενικού χρησιμοποιήθηκαν για λίγα χρόνια, λιγότερα από την Ελλάδα. Η χρήση ήταν εποχιακή και σχεδόν όλοι οι εργαζόμενοι κάπνιζαν. Τα αντιφατικά αποτελέσματα των μελετών που αναφέρθηκαν επομένως οφείλονται στην ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων και στην ανομοιογένεια του εξεταζόμενου δείγματος^{16,17}. Η δικιά μας μελέτη συμφωνεί με αυτές που υποστηρίζουν την καρκινογόνο δράση των ενώσεων του αρσενικού στον άνθρωπο. Ο παράγων κάπνισμα μελετήθηκε κατ' αρχήν ανεξάρτητα και συσχετίστηκε με τους θανάτους από καρκίνο πνεύμονος. Η κατανάλωση του αρσενικού μολύβδου συσχετίστηκε επίσης στατιστικά σημαντικά με τους θανάτους από καρκίνο πνεύμονος.

Πολλά από τα ζιζανιοκτόνα που χρησιμοποιήθηκαν στην Ελλάδα το ίδιο διάστημα περιείχαν ενώσεις του αρσενικού. Το πεντοξειδίο του αρσενικού είναι μια άμορφη σκόνη που χρησιμοποιείται στην παραγωγή γυαλιού, σε συντηρητικά αλλά και ως ζιζανιοκτόνο. Δεν υπάρχουν μέχρι τώρα διαθέσιμα στοιχεία που να αποδεικνύουν την ικανότητα καρκινογένεσης του πεντοξειδίου του αρσενικού σε πειραματόζωα. Η μόνη σχέση που είχε αναφερθεί μέχρι τώρα είναι η ανάπτυξη non Hodgkin λεμφωμάτων σε ανθρώπους που έχουν εκτεθεί στο πεντοξειδίο του αρσενικού. Η αμιτρόλη είναι επίσης ζιζανιοκτόνο. Αμιτρόλη χορηγήθηκε σε επίμυς ως συστατικό της τροφής με αποτέλεσμα την εμφάνιση καλοήθων και κακοήθων όγκων του θυροειδούς καθώς και ηπατωμάτων¹⁸⁻²⁰. Μια ομάδα Σουηδών σιδηροδρομικών που έκαναν ψεκασμούς με ζιζανιοκτόνα για περισσότερες από 45 μέρες ετησίως το χρονικό διάστημα 1957 έως και 1972 παρακολούθηθηκε για 6 χρόνια μετά. Οι εξετασθέντες χωρίστηκαν σε ομάδες. Τα άτομα που εκτέθηκαν μόνο σε αμιτρόλη και στα άτομα που εκτέθηκαν σε αμιτρόλη και σε άλλα ζιζανιοκτόνα. Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντικά αύξηση θανάτων από καρκίνο στην ομάδα των ατόμων με μικτή έκθεση. Οι 2 από τους 5 θανάτους από καρκίνο στην ομάδα των εκτεθέντων μόνο στην αμιτρόλη οφείλονταν σε καρκίνο του πνεύμονος. Η M-μυτροδοδιμεθιλαμίνδη χρησιμοποιήθηκε επίσης ως πρόσμιξη κάποιων ζιζανιοκτόνων. Τα βιβλιογραφικά δεδομένα υποστηρίζουν ότι υπάρχουν ενδείξεις για την ικανότητα καρκινογένεσης της στα ζώα. Δεν υπάρχουν όμως επαρκή στοιχεία για τον άνθρωπο. Η ουσία αυτή θα πρέπει να θεωρείται πιθανά καρκινογόνος. Ο θειικός διαιθυλεστέρας χρησιμοποιήθηκε επίσης ως ζιζανιοκτόνο. Η

χρήση του συσχετίστηκε με ανάπτυξη καλοήθων και κακοήθων όγκων του στομάχου σε πειραματόζωα. Βρέθηκαν επίσης 7 περιστατικά καρκίνου λάρυγγος σε άτομα που είχαν ασχοληθεί επαγγελματικά με την παρασκευή θειικού διαιθυλεστέρα. Από τις μελέτες αυτές προκύπτει ότι αρκετά ζιζανιοκτόνα είναι δυνητικά ή αποδεδειγμένα καρκινογόνα για τον άνθρωπο²¹⁻²³. Τα αποτελέσματα της εργασίας μας συμφωνούν με τα δεδομένα αυτά και υποστηρίζουν ότι τα ζιζανιοκτόνα σε συνδυασμό με άλλα γεωργικά φάρμακα και με το κάπνισμα αυξάνουν στατιστικά σημαντικά την πιθανότητα για την ανάπτυξη καρκίνου πνεύμονος στα άτομα που είναι εκτεθειμένα.

Το παραθείο ανήκει στις οργανοφωσφορικές ενώσεις και το DDT στους χλωριωμένους υδρογονάνθρακες. Για τις ουσίες αυτές υπάρχουν λιγότερες ενδείξεις σε σχέση με τις ενώσεις του αρσενικού για την καρκινογόνο δράση τους. Το διμεθυλοκαρβαμιλοχλωρίδιο χρησιμοποιήθηκε ως εντομοκτόνο. Όταν χορηγήθηκε σε υψηλές δόσεις σε θηλυκά ποντίκια αυτά ανέπτυξαν θηλώματα του πνεύμονος. Αντίθετα, σε εργοστάσιο όπου παράγονταν η ουσία αυτή δεν παρουσιάστηκε αυξημένη συχνότητα νεοπλασμάτων του αναπνευστικού συστήματος. Όσον αφορά τις ενώσεις του φωσφόρου τα συμπεράσματα από τη βιβλιογραφία είναι ότι υπάρχουν ανεπαρκείς ενδείξεις για την ικανότητα καρκινογένεσης των ουσιών αυτών σε πειραματόζωα και στον άνθρωπο²⁴⁻²⁶. Η συνδυασμένη όμως χρήση αυτών των ουσιών μαζί με άλλα γεωργικά φάρμακα από τους ίδιους εξετασθέντες, δηλαδή τους Έλληνες αγρότες πιθανότατα συσχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονος^{27,28}.

Οι ιδιαιτερότητες αυτής της μελέτης είναι ότι μελέτησε σχεδόν όλα τα γεωργικά φάρμακα που χρησιμοποιήθηκαν στην Ελλάδα για ένα μεγάλο χρονικό διάστημα, εντόπισε αυτά που συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την ανάπτυξη κρουσμάτων καρκίνου του πνεύμονος και ακολούθως δημιούργησε ένα μοντέλο πολυπαραγοντικής συσχέτισης σε συνδυασμό με το κάπνισμα. Η παρουσίαση της εξίσωσης πολλαπλής παλινδρόμησης δεν έχει καμία σκοπιμότητα γιατί τα γεωργικά φάρμακα που αποδείχθηκε η καρκινογόνος δράση τους έχουν ήδη αποσυρθεί. Επομένως στερείται ικανότητας πρόβλεψης νέων κρουσμάτων καρκίνου πνεύμονος.

Συμπερασματικά μερικά γεωργικά φάρμακα όπως οι ενώσεις του αρσενικού που χρησιμοποιήθηκαν για αρκετές δεκαετίες στην Ελλάδα είναι καρκινογόνες ουσίες. Η χρήση τους σε συνδυασμό με το κάπνισμα φαίνεται ότι ίσως ευθύνονται για τον αριθμό των κρουσμάτων από καρκίνο πνεύμονος.

Summary

The agricultural drugs as a synergic factor with smoking in the appearance of lung cancer

C. Gourgoulianis, M. Moraitou, S. Karaouli, M. Basdavanos, P.A. Molivdas

The official number of deaths from malignant neoplasms of trachea, bronchi and lung at rural areas of Greece for the years 1975–1990, were correlated with the average annual consumption in tons of the most common agricultural drugs in Greece for the years 1950–1965. The agricultural drugs that were studied were the fungicides with sulphur to be the most common one, the insecticides with arsenical led to be the most common one, the organophosphated compounds, the chloriated carbohydrates pesticides. Also, deaths from primary lung cancer were correlated with the average annual consumption of cigarettes per person age 15 years old or more concerning the same years 1950–1965. The method of multiple regression was used for the correlalions. Deaths from lung cancer at rural areas of Greece have been increasing since 1975 until 1990. Deaths in 1990 (1502) twice as many since 1975 (888). The average annual consumption of cigarettes per person aged 15 years old and more was 1954 cigarettes in 1965. It was found statistically important correlation between deaths from lung cancer and smoking ($p < 0.05$). This statistically important correlation dependence was statistically important ($p < 0.0001$) for the model of multiple regression with dependent variant the deaths from lung cancer and independent variant the smoking, the arsenical led, the parathion, the DDT and the pesticides. As a conclusion, it seems that some agricultural drugs, mainly the compounds of arsenic that were used in Greece for years are the reason of the increasing deaths from lung cancer at rural areas of Greece.

PNEUMON 1996, 9 (3): 160–165

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών. Η τοξικολογία των χημικών ουσιών. Ικανότητα Καρκινογένεσης. Αθήνα, 1993.
2. Adams SL, Horvat ST, Irwin AE, Junkin RW, Koreman NM, Blakley BR. The effects of Tordon 202c exposure on urethan-induced lung adenoma formation in female CE-1 mice. *Veterinary and Human Toxicology* 1991, 33:209–211.
3. Barthel E. Increased risk of lung cancer in pepticide exposed male agricultural workers. *Journal of Toxicology and Environmental Health* 1981, 8:1027–1040.
4. Blair A, Grauman DJ, Ludin JH, Fraumeni JF Jr. Lung cancer and other causes of death among licensed pepticide applicators. *Journal of the National Cancer Institue* 1983, 71:31–37.
5. Blakley BR, Gagnon JM, Rousseaux CG. The effect of a commercial 2,4-D formulation on chemical -and viral-induced tumor production in mice. *Journal of Applied Toxicology* 1992, 12:245–249.
6. Brownson RC, Alavanja MC, Chang JC. Occupational risk factors for lung cancer among nonsmoking women: a case-control study in Missouri. *Cancer Causes and Control* 1993, 4:449–454.
7. Cabral JR, Galendo D, Laval M, Lyandrat N. Carcinogenicity studies with deltamethrin in mice and rats. *Cancer Letters* 1990, 49:147–152.
8. Doe JE, Paddle GM. The evaluation of carcinogenic risk to humans: occupational exposures in the spraying and application of insecticides. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 1994, 19:297–308.
9. Lee TC, Tanaka N, Lamb PW, Gilmer TM, Barrett JC. Induction of gene amplification by arsenic. *Science* 1988, 241:79–81.
10. Ott MG, Holder BB, Gordon HL. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Archives of Environmental Health*, 1974, 29:250–255.
11. Sobel W, Bond GG, Baldwin CL, Ducommum DJ. An update of respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Am J Ind Med* 1988, 13:263–270.
12. Mabuchi K, Lilienfeld AM, Snell LM. Cancer and occupational exposure to arsenic: a study of pepticide workers. *Prev Med* 1980, 9:51–77.
13. Bartsch H, Montesano R. Relevance of nitrosamines to human cancer. *Carcinogenesis* 1984, 5:1381–1393.
14. Figa-Talamanca I, Mearelli I, Valente P, Basherini S. Cancer mortality in a cohort of rural licensed pepticide users in the province of Rome. *International Journal of Epidemiology* 1993, 22:579–583.
15. Luechtrath H. The consequences of chronic arsenic poisoning among Moselle wine growers. Pathoanatomical investigations of post-mortem examinations performed between 1960 and 1977. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 1983, 105:173–182.
16. McDuffie HH, Klaassen DJ, Dosman JA. Is pepticide use related to the risk of primary lung cancer in Saskatchewan? *Journal of Occupational Medicine* 1990, 32:996–1002.
17. Miller AC, Dwyer LD, Auerbach CE, Miley FB, Dinsdale D, Malkinson AM. Strain-related differences in the pneumotoxic effects of chronically administered butylated hydroxytoluene on protein kinase C and calpain. *Toxicology* 1994, 90:141–159.
18. Dunkelberg H. Carcinogenicity of elhylene oxide and 1,2

- propylene oxid upon intragastric administration to rats. *Br J Cancer* 1982, 46:924-933.
19. Fleig I, Thiess AM. Chromosome investigations of persons exposed to dimethylcarbamoyl chloride and diethylcarbamoyl chloride. *J Occup Med* 1978, 20:745-746.
 20. Ehling UH, Neuhaeuser-Klaus A. Induction of specific-locus and dominant lethal mutations in male mice by diethyl sulfal. *Nutat Res* 1988, 199:191-198.
 21. Weiss W. Epidemic curve of respiratory cancer due to chloromethyl ethers. *J Natl Cancer Inst* 1982, 69:1265-1270.
 22. Axelson O, Sundell L, Andersson K, Edling C, Hogstedt C, Kling H. Herbicide exposure and tumor mortality: An updated epidemiologic investigation on Swedish railroad workers. *Scand J Work Environ Health* 1980, 6:73-79.
 23. Wicklund KG, Daling JR, Allard J, Weiss NS. Respiratory cancer among orchardist in Washington State, 1968 to 1980. *Journal of Occupational Medicine* 1988, 30:561-564.
 24. Pesatori AC, Sontag JM, Lubin JH, Consonni O, Blair A. Cohort mortality and nested case-control study of lung cancer among structural pest control worker in Florida. *Cancer Causes and Control* 1994, 5:310-318.
 25. Shaker N, Hassan GA, el-Nouty FD, Abo-Ellezz Z, Abd-Allah GA. In vivo chronic effect of dimethoate and deltamethrin on rabbits. *J Environ Sci Health* 1988, 23:387-399.
 26. Vargova M, Kobzova D, Jakubovsky J, Gajclova M, Grunt J. Combined chronic toxicity/carcinogenicity study of the fungicide trimorphamide in rats. *Cancer Letters* 1990, 49:31-39.
 27. Witschi HP, Morse CC. Cell kinetics in mouse lung following administration of carcinogens and butylated hydroxytoluene. *Toxicology and Applied Pharmacology* 1985, 78:464-472.
 28. Witschi HP. Separation of early diffuse alveolar cell proliferation from enhanced tumor development in mouse lung. *Cancer Research* 1986, 46:2675-2679.

Μεσοθηλίωμα από μη επαγγελματική χρήση αμιάντου στο Μέτσοβο: προς το τέλος μιας επιδημίας;

Κ. ΣΑΚΕΛΛΑΡΙΟΥ, Β. ΜΑΛΑΜΟΥ-ΜΗΤΣΗ*, Α. ΧΑΡΙΤΟΥ, Χ. ΚΟΥΜΠΑΝΙΟΥ, Κ. ΜΑΝΤΑ – ΣΤΑΧΟΥΛΗ, Ι. ΔΗΜΟΛΙΑΤΗΣ**, Σ. Η. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι κάτοικοι του Μετσόβου έχουν εκτεθεί από πολύ μικρή ηλικία σε αμιάντο από χρήση υλικού που χρησιμοποιείτο για άσπρισμα εσωτερικών χώρων (τρεμολίτης, «λούτο» στην τοπική διάλεκτο). Συνέπεια της έκθεσης ήταν η ενδημική εμφάνιση υπεζωκοτικών αποιτανώσεων (47% ενηλίκων) και κακοήθους μεσοθηλιώματος υπεζωκότα. Το 1987 δημοσιεύσαμε ότι η επίπτωση του μεσοθηλιώματος στην περιοχή Μετσόβου (χωριά: Μέτσοβο, Μηλιά, Ανήλιο, Βοτονόσι) ήταν σχεδόν 300 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη σε πληθυσμούς μη εκτεθειμένους σε αμιάντο (επτά περιπτώσεις σε πέντε χρόνια σε 4.000-5.000 κατοίκους). Η παρούσα εργασία αποτελεί συνέχεια της προηγούμενης. Φαίνεται ότι από τότε η επίπτωση μεσοθηλιώματος έχει μειωθεί ουσιαστικά. Μεταξύ 1985-1994 διαγνώσαμε έξι μεσοθηλιώματα (επίπτωση: 1,36 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα/έτη) ενώ μεταξύ 1980-84 είχαν διαγνωσθεί οκτώ περιπτώσεις (επίπτωση: 3,74 περιπτώσεις / 10.000 άτομα/έτη. Αν και λόγω μικρού αριθμού περιστατικών η διαφορά στην επίπτωση δεν έφθασε σε στατιστικά σημαντικές τιμές (θα είχε φθάσει σε μια περισσότερη επίπτωση την πρώτη περίοδο) σημειώνουμε ότι τώρα η επίπτωση ήταν 2,78 φορές μικρότερη από τότε. Αν είχε παραμείνει η ίδια θα είχαμε 17 περιπτώσεις κακοήθους μεσοθηλιώματος αντί των έξι που είχαμε. Η μείωση αυτή ακολουθεί τη μείωση στη χρήση του αμιαντούχου υλικού άσπρισματος το οποίο χρησιμοποιείτο από όλους σχεδόν τους Μετσοβίτες ως το 1940-1950 αλλά μόνο 18% του πληθυσμού το 1980. Αν υπολογίσουμε μια «περίοδο επώασης» 30-40 χρόνια για το μεσοθηλίωμα, ελπίζουμε ότι η επιδημία αυτή θα εξαφανισθεί γύρω στο 2020-2030 αφού το υλικό δεν χρησιμοποιείται από το 1985.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 166-171

Εισαγωγή

Το 1987 δημοσιεύσαμε ότι στην περιοχή Μετσόβου (χωριά: Μέτσοβο, Μηλιά, Ανήλιο, Βοτονόσι) υπάρχει μεγάλη επίπτωση κακοήθους μεσοθηλιώματος υπεζωκότα¹. Αποδώσαμε το γεγονός αυτό, καθώς και

την ενδημική εμφάνιση υπεζωκοτικών αποιτανώσεων (47% του ενήλικου πληθυσμού), στη χρήση αμιαντούχου ασπροχώματος που χρησιμοποιείτο για άσπρισμα εσωτερικών χώρων²⁻⁴. Το υλικό (λούτο στην τοπική διάλεκτο) περιείχε τρεμολίτη (αμφίβоло τύπο αμιάντου) και χρησιμοποιείτο χωρίς οι κάτοικοι

Λέξεις κλειδιά: Κακοήθης μεσοθηλίωμα, μη επαγγελματική έκθεση στον αμιάντο, τρεμολίτης

Πνευμονολογική Κλινική, *Παθολογοανατομικό Τμήμα και **Εργαστήριο Υγιεινής, Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ρίζουν τη σύστασή του.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συνέχεια της προηγούμενης. Γίνεται ανάλυση της επίπτωσης του μεσοθελιώματος στη δεκαετία 1985–1994 και επιχειρείται η συσχέτιση της επίπτωσης τότε και τώρα με τη μειωμένη χρήση του λούτου.

Υλικό Μέθοδος

1) Πληθυσμός

Ο πληθυσμός της μελέτης είναι ο ολικός πληθυσμός 4 χωριών της περιοχής Μετσόβου, τον οποίον παρακολουθήσαμε για 15 χρόνια (1980–95). Ο πληθυσμός είναι επακριβώς γνωστός μόνο κατά τις απογραφές (1981: 4.250 και 1991: 4.494 άτομα). Με γραμμική παλινδρόμηση υπολογίσαμε τους πληθυσμούς των άλλων ετών και, αθροίζοντάς τους, τα ανθρωποέτη σε κίνδυνο: 21.372 κατά την πενταετία 1980–84 και 44.574 κατά την περίοδο 1985–94. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα (δημοσιευμένα) στοιχεία για την κατά ηλικία κατανομή του πληθυσμού των χωριών αυτών.

2) Περιστατικά μεσοθελιώματος

Από τον Ιανουάριο 1985 έως τον Δεκέμβριο 1994, διαγνώσαμε έξι περιστατικά μεσοθελιώματος από την περιοχή Μετσόβου. Δεν υπέπεσε στην αντίληψή μας μεσοθελίωμα από την περιοχή που να διεγνώσθη αλλού. Κατά την ίδια περίοδο διαγνώσαμε ένα μεσοθελίωμα από άλλη περιοχή με παρόμοια έκθεση σε αμίαντο (Δίστρατο Κονίτσης)⁵ και δύο από την ευρύτερη περιοχή που καλύπτει υγειονομικά το Νοσοκομείο (όχι έκθεση σε αμίαντο) δηλ. της Βορειοδυτικής Ελλάδας (πληθυσμός περίπου 400.000).

Συγκρίνουμε τα έξι αυτά μεσοθελιώματα με τα οκτώ της περιόδου 1980–84. Τα οκτώ αυτά είναι τα επτά που δημοσιεύσαμε και ένα που διεγνώσθη στην Αθήνα το 1980 και διαπιστώσαμε την ύπαρξή του 3 χρόνια μετά. Το τελευταίο μεσοθελίωμα της πρώτης περιόδου διεγνώσθη το τέλος του 1984.

Η διάγνωση κακοήθους μεσοθελιώματος στους έξι ασθενείς την περίοδο 1985–194 έγινε με κυτταρολογική εξέταση πλευριτικού υγρού, κλειστή βιοψία υπεζωκότα με βελόνη Abrams και ανοικτή βιοψία σε μια περίπτωση.

Σε όλους τους ασθενείς έγινε λεπτομερής έλεγχος «πρωτοπαθούς εστίας» της υπεζωκοτικής συλλογής που απέβη αρνητικός. Ο έλεγχος συμπεριλάμβανε λεπτομερή φυσική εξέταση, βρογχοσκόπηση και υπολογιστική τομογραφία θώρακα–κοιλίας.

Η επίπτωση κακοήθους μεσοθελιώματος στις δύο ομάδες (1980–84 και 1985–90) συσχετίσθηκε με τη χρήση του λούτου. Όπως αναφέρθη, το αμιαντούχο αυτό υλικό ασπρίσματος εχρησιμοποιείτο από όλους

Πίνακας 1. Ανθρωπομετρικά, Επιδημιολογικά, Κλινικά και Εργαστηριακά δεδομένα σε έξι ασθενείς με κακοήθες μεσοθελιώματα (1985–1994)

A/a	Ηλικία/Φύλο	Κάπνισμα/Επάγγελμα	Χρήση «λούτου»	Συμπτώματα	Ακτινογραφία θώρακος	Αξονική τομογραφία	Κυτταρολογία	Βιοψία*	Θεραπεία	Έκβαση
1	43/Γ	(-) Οικοκυρά	1963	Θωρ. άλγος	Υπέζ, μάζα, ΟΧΙ πλάκες	Ίδιες μάζες, ΟΧΙ πλάκες	-	Υπόνοια κ. μεσοθελ.	Συμπτωματική	Θάνατος 12 μήνες μετά 1ο σύμπτωμα
2	56/A	(-) Κτηνοτρόφος	1965	Δύσπνοια, Θωρ. άλγος πυρετός	Υπέζ, συλλογή μάζα, ΟΧΙ πλάκες	Συλλογή, μάζα, ελάχιστες πλάκες	Συμβατή με κακοήθους μεσοθελιώματα	Υπόνοια κακοήθους μεσοθελ.	Συμπτωματική	Θάνατος 18 μήνες μετά 1ο σύμπτωμα
3	47/Γ	(+) Οικοκυρά	1966	Θωρ. άλγος βήχας ΟΧΙ πλάκες	Πολλαπλές μάζες υπεζωκ.	Ίδιες μάζες, ΟΧΙ πλάκες	Συμβατή με κ. μεσοθελίωμα (FNA υπό CT)	Κακόθες μεσοθελ. επιθηλιακού τύπου	Εγχείρηση Ανοικτή βιοψία= κακοήθ. μεσοθελ. επιθηλιακού τύπου	Εν ζωή 3 χρόνια μετά εγχείρηση. Υποτροπή στο άλλο ημιθώρακο προ μηνός
4	58/A	(+) Οδοκαθαριστής	1972	Δύσπνοια, Θωρ. άλγος πυρετός	Υπέζ, συλλογή ΟΧΙ πλάκες	Υπέζ, συλλογή Ελάχιστες πλάκες	Συμβατή με κακοήθους μεσοθελιώματα	Κακόθες μεσοθελίωμα	Συμπτωματική	Θάνατος 10 μήνες μετά 1ο σύμπτωμα
5	64/Γ	(-) Οικοκυρά	1954	Δύσπνοια, Θωρ. άλγος βήχας, πυρετός	Υπέζ, συλλογή Αποπτανωμένες πλάκες	Υπέζ, συλλογή Αποπτανωμένες πλάκες	Κακόθες νεοπλασμα, πιθανώς μεσοθελίωμα	Μη διαγνωστική	Χημειοθεραπεία	Εν ζωή 2 χρόνια μετά 1ο σύμπτωμα
6	68/A	(-) Κοιφείς	1964	Δύσπνοια, βήχας πυρετός, ρίγος, ανορεξία	Υπέζ, συλλογή Αποπτανώσεις Πνευμοβίφρας	Υπέζ, συλλογή Ελάχιστες πλάκες	Συμβατή με κακοήθους μεσοθελιώματα	Υπόνοια κακοήθους μεσοθελ.	Συμπτωματική+ πλευρόδεση-αποφλοιώση	Εν ζωή 2,5 χρόνια μετά 1ο σύμπτωμα

*Κλειστή βιοψία, με βελόνη Abrams

τους κατοίκους πρακτικά ως το 1940–1950. Έκτοτε άρχισε να αντικαθίσταται από άλλο υλικό και το 1980 εχρησιμοποιείτο από μόλις 18% του πληθυσμού (Εικ. 1). Σήμερα υποτίθεται ότι δεν χρησιμοποιείται καθόλου.

Στατιστική Αξιολόγηση

Υπολογίσαμε την επίπτωση (νέες περιπτώσεις ανά ανθρωποέτη σε κίνδυνο) για τις 2 χρονικές περιόδους, καθώς και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης (95% ΔΕ) με βάση την κατανομή Poisson (ακριβής, exact method). Οι επιπτώσεις είναι αδρές, διότι η κατά ηλικία δομή των πληθυσμών δεν ήταν διαθέσιμη. Χρησιμοποιώντας το πακέτο EpiInfo ελέγξαμε τη διαφορά των επιπτώσεων με το ακριβές test του Fisher (Fisher's exact test). Μια από τις αναμενόμενες τιμές ήταν μικρότερη του 5 και το σύννηθες χ^2 δεν μπορούσε να χρησιμοποιηθεί. Υπολογίσαμε επίσης το σχετικό κίνδυνο (relative risk, RR), ανάπτυξης μεσοθηλιώματος το 1980–84 σε σχέση με το 1985–94 ως πηλίκο των αντίστοιχων επιπτώσεων και το 95% ΔΕ για τον RR χρησιμοποιώντας την «test-based» μέθοδο.

Αποτελέσματα

Τα ανθρωπομετρικά, επιδημιολογικά κλινικά και εργαστηριακά δεδομένα αναλύονται στον Πίνακα 1 ενώ τα ιστολογικά κυτταρολογικά στον Πίνακα 2.

Τα αποτελέσματα σχετικά με την επίπτωση μεσοθηλιώματος μεταξύ 1980–84 και 1985–94 φαίνονται στον Πίνακα 3. Η επίπτωση της νόσου ήταν 3,74 περιπτώσεις ανά 1.000 άτομα κατά την πρώτη περίοδο (1980–84) και 1,36 τη δεύτερη (1985–94) με διαστήματα εμπιστοσύνης 1,62–2,34 και 0,49–2,93 αντίστοιχα (Εικ. 1). Αν και η επίπτωση τότε ήταν 2,78 φορές μεγαλύτερη από τώρα, η διαφορά δεν έφθασε σε στατιστικά σημαντική τιμή λόγω μικρού αριθμού περιπτώσεων (Fisher exact test P-value 0,08 > 0,05).

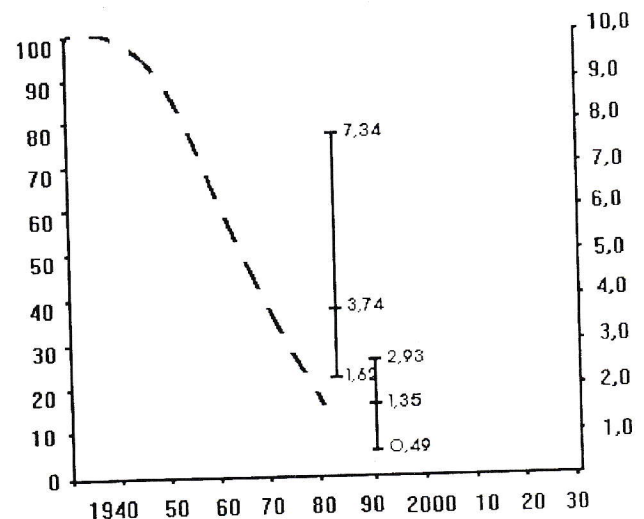
Συζήτηση

Η αυξημένη εμπορική χρήση αμιάντου στις βιομηχανικές χώρες πριν 30–40 χρόνια προκάλεσε μια «επιδημία μεσοθηλιώματος» 20 χρόνια αργότερα¹⁵. Αυτή η «περίοδος επώασης» 30–40 ετών είναι τυπική για όλες τις εκδηλώσεις έκθεσης σε αμιάντο. Έτσι, στις βιομηχανοποιημένες χώρες (Η.Π.Α., Μ. Βρετανία, Καναδά) έχουμε 2 θανάτους ανά εκατομμύριο πληθυσμού κατ' έτος ως τη δεκαετία του 1958 από μεσοθηλιώμα. Έκτοτε η θνητότητα αυξάνει παράλληλα με την αυξημένη χρήση αμιάντου 30–40 χρόνια

πριν. Αυτή η αύξηση αναμένεται να συνεχισθεί για 20 χρόνια ακόμη περίπου και στη συνέχεια θα αρχίσει να πέφτει ακολουθώντας τη μειωμένη χρήση αμιάντου¹⁵.

Στο Μέτσοβο, έχουμε αποδείξει ότι τόσο η αυξημένη επίπτωση μεσοθηλιώματος όσο και η ενδημική εμφάνιση υπεζωκοτικών αποπιτανώσεων οφείλεται στη χρήση αμιαντούχου υλικού για άσπρισμα (λούτο) που περιέχει τρεμολίτη^{1–4}. Πρόκειται για λίαν ιδιόμορφη έκθεση, που διαφέρει από τη συνήθη επαγγελματική έκθεση σε αμιάντο. Οι κύριες διαφορές είναι ότι η έκθεση άρχισε σε πολύ μικρή ηλικία, ήταν ασυνεχής και έφθασε εξαιρετικά υψηλές τιμές όταν το υλικό κονιορτοποιείτο για να εφαρμοσθεί στη συνέχεια στους τοίχους για άσπρισμα¹².

Το λούτο εξορύσσεται από γύρω λόφους κοντά στο χωριό Μηλιά, στους οποίους έφθαναν μέσα από δύσβατα, μυστικά, μονοπάτια αφού το υλικό αποτελούσε σημαντική πηγή πλουτισμού ιδίως κατά την κατοχή και τον εμφύλιο. Το έφτιαχναν μετά σε σχήμα μπάλας (μεγάλη σαν σφαίρα σφαιροβολίας) και το πουλούσαν. Οι γυναίκες το κονιορτοποιούσαν, το έβραζαν με νερό και γινόταν ένα παχύρευστο μίγμα που το εφάρμοζαν στους τοίχους με δέρμα προβάτου. Καθ' όλη αυτή τη διαδικασία, αμιάντος ελευθερωνόταν στο περιβάλλον σε μεγάλες πυκνότητες μόνο όταν κονιορτοποιείτο. Τότε ελευθερωνόταν



Εικόνα 1. Αριστερή πλευρά: Το ποσοστό των Μεσοθηλιτών που χρησιμοποιούσαν «λούτο» (διακεκομμένη καμπύλη) έπεσε από 100% (1940–1950) σε 71% (1960), 38% (1970) και 18% (1980). Δεξιά πλευρά: Η επίπτωση του μεσοθηλιώματος στην περιοχή ήταν 3,74 περιπτώσεις για 10.000 ανθρωποέτη (ΔΕ: 1,62 7,34) για την περίοδο 1980–84 και 1,35 (ΔΕ: 0,49 2,93) για την περίοδο 1985–94.

Πίνακας 2. Ιστοχημικά και ανοσοϊστοχημικά ευρήματα

Α. Ιστικά Δείγματα								
Ασθενής	ΙΣΤΟΧΗΜΕΙΑ			ΑΝΟΣΟΪΣΤΟΧΗΜΕΙΑ • •				
	PAS	Βλεννο- καρμίνη	Alcian blue	EMA	Κερατίνες	Βιμεντίνη	CEA	LeuM ₁ SC
3	(-)	(-)	(±)		(+)	(+)	(±)	(-) (-)
4	(-)	(-)		(+)	(+)	(+)	(±)	(-)

Β. Κυτταρικά μπλοκς παραφίνης πλευριτικού υγρού					
Ασθενής	ΑΝΟΣΟΚΥΤΤΑΡΟΧΗΜΕΙΑ				
	EMA	Κερατίνες	Βιμεντίνη	CEA	LeuM ₁
2	(+)	(+)	(+)	(-)	(-)
4	(+)	(±)	(+)	(-)	(-)
5	(+)	(+)	(±)	(-)	(±)
6	(+)	(±)	(+)	(-)	(-)

(-): Αρνητική χρώση

(>): Θετική χρώση

(±): Αμφίβολη χρώση

(±): Θετική χρώση σε λίγα κύτταρα

• •EMA=Επιθηλιακό μεμβρανικό αντιγόνο

CEA=Καρκινοεμβρυϊκό αντιγόνο

LeuM₁=Αντιγόνο LeuM₁

SC=Εκκριτικό συστατικό

Πίνακας 3. Η επίπτωση του μεσοθελιώματος στην περιοχή του Μετσόβου κατά τις χρονικές περιόδους 1980–84 και 1985–94.

	1980–84	1985–94
Περιπτώσεις (ασθενείς)	8	6
Ανθρωποέτη	21.372	44.574
Επίπτωση (επίπτωση ανά 10.000 ανθρωποέτη)	3,74	1,35
95% ΔΕ για την επίπτωση ^α	(1,62 7,34)	(0,49 2,93)
Σχετικός κίνδυνος (1980–84/1985–94)		2,78
95% ΔΕ για τον ΣΚ ^β		(1,01 7,66)
Στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς των επιπτώσεων		
Fisher exact 2-tailed P-value		0,08 (NS)

^αΑκριβής μέθοδος, βασισμένη στην κατανομή Poisson^β«Test-based» υπολογισμός των ΔΕ^γΑπλό χ^2 χωρίς διόρθωση κατά Yates=3,91, P=0,048<0,05, αλλά μια αναμενόμενη τιμή ήταν < 5 και έπρεπε να χρησιμοποιήσουμε το ακριβές test κατά Fisher

ΔΕ=Διαστήματα εμπιστοσύνης, ΣΚ=Σχετικός κίνδυνος

πάνω από 200 ίνες/ml αέρα¹². Υπενθυμίζουμε ότι το όριο ασφάλειας για ορυχεία αμιάντου είναι μία μόνο ίνα/ml και μάλιστα χρυσοσίλη. Κατά τα άλλα στάδια η έκθεση ήταν αμελητέα. Τέλος, έρευνά μας έδειξε ότι στην ατμόσφαιρα του Μετσόβου δεν υπάρχει ελεύθερος αμιάντος¹³.

Όλη αυτή η διαδικασία γινόταν 1–2 φορές το χρόνο, ιδίως στους τοίχους κοντά στα τζάκια γιατί έτσι «δεν μαύριζαν από τη φωτιά». Αυτή είναι όμως η ετυμολογία της λέξης αμιάντος(αυτός που δεν μαϊνεται από τη φωτιά).

Αν και το βάψιμο αποτελούσε «γυναικεία δουλειά» δεν παρατηρήσαμε διαφορές μεταξύ των δύο φύλων, ούτε στις αποπιτανώσεις² ούτε στο μεσοθελίωμα¹. Από την άλλη μεριά παρατηρήσαμε αποπιτανώσεις σε Μετσοβίτες που είχαν φύγει από το Μέτσοβο σε πολύ μικρή ηλικία (π.χ. 3 ετών)². Αυτό μας έκανε να υποθέσουμε ότι η έκθεση άρχιζε σε πολύ μικρή ηλικία όταν οι μητέρες έπαιρναν μαζί τους τα παιδιά στο «βάψιμο». Το ότι η έκθεση πρέπει να άρχιζε σε πολύ μικρή ηλικία φαίνεται και από τη μέση ηλικία των ασθενών μας με μεσοθελίωμα (40–68

μέση: 51 ενώ επαγγελματική έκθεση: 51–70)¹⁸.

Το λούτο εχρησιμοποιείτο από όλα τα σπίτια ως το 1940–1950. Αργότερα, αντικαταστάθηκε βαθμιαία από άλλα, πιο πρακτικά υλικά, έτσι ώστε το 1980 εχρησιμοποιείτο μόνο από το 18% του πληθυσμού (Εικ. 1).

Το πρώτο μεσοθηλίωμα που υπέπεσε στην αντίληψή μας από την περιοχή Μετσόβου διαγνώσθη το 1980 με εγχείρηση στον «Ευαγγελισμό» αλλά βέβαια δεν συσχετίσθηκε ούτε με αμιάντο ούτε πολύ περισσότερο με τόπο διαμονής. Δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν υπήρξαν άλλα μεσοθηλίωματα πριν από αυτά που δημοσιεύσαμε μεταξύ 1980–85, όμως δεν υπάρχει κανένα τέτοιο στοιχείο από πιστοποιητικά θανάτου ή αρχεία νοσοκομείων της περιοχής. Αυτό αναφέρεται και σε εργασίες των Μπάζα και συν.^{19,20}.

Με βάση την πτώση στη χρήση του λούτου είχαμε υποθέσει το 1989²¹ ότι η επιδημία έχει φθάσει στην κορυφή της και ότι σε 10–20 χρόνια θα βλέπουμε λιγότερα περιστατικά και θα κλείσει τον κύκλο της σε λίγες δεκαετίες. Η επίπτωση του μεσοθηλιώματος στην περίοδο 1985–94 φαίνεται να στηρίζει την υπόθεση αυτή. Σε σύγκριση με την περίοδο 1980–84 είχαμε μια πτώση από 3,74 σε 1,35 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα/έτη, στον ίδιο περίπου, ελαφρώς γερασμένο πληθυσμό (4.250 το 1981 και 4.494 το 1991). Αν και η διαφορά δεν φθάνει στατιστική σημαντικότητα ($p=0,08$) δεν μπορούμε να αγνοήσουμε το γεγονός ότι είναι σήμερα 2,78 φορές πιο χαμηλή από τότε. Φυσικά ακόμη είναι πολύ υψηλότερη από αυτή πληθυσμού χωρίς έκθεση στον αμιάντο (1–2 εκατομ./έτος)¹⁸ αλλά και τη δική μας γενικού πληθυσμού ΒΔ Ελλάδος (πλην εκτεθειμένων περιοχών) δηλ. 2 περιστατικά/10 χρόνια/400.000 πληθυσμού.

Όπως φαίνεται στην Εικόνα 1 η πτώση αυτή της επίπτωσης του μεσοθηλιώματος ακολουθεί την πτώση στη χρήση του λούτου (92% το 1950, 71% το 1960, 38% το 1970) με διαφορά φάσεως 30–40

έτη όση είναι η «περίοδος επώασης» του μεσοθηλιώματος. Επειδή η χρήση μειώθηκε ακόμη θεαματικότερα μετά (18% 1980, θεωρητικά 0% 1990) πρέπει να περιμένουμε περαιτέρω μείωση και, όπως ελπίζουμε πρακτικά εξαφάνιση της επιδημίας αυτής περί το 2020–2030 δηλ. 30–40 χρόνια μετά το 1990.

Η υπόθεση αυτή θα δοκιμασθεί φυσικά στο χρόνο αλλά θεωρήσαμε σκόπιμο να ανακοινώσουμε «τα καλά νέα» τώρα, 10 χρόνια μετά την τελευταία περίπτωση μεσοθηλιώματος που περιγράψαμε στη διεθνή βιβλιογραφία. Και θεωρούμε «καλά νέα» το ότι έχουμε μόνο έξι περιπτώσεις αντί 17 που θα είχαμε αν η επίπτωση παρέμενε στα ίδια υψηλά επίπεδα.

Είναι ενδιαφέρον ότι η υπόθεσή μας για αργή εξαφάνιση της επιδημίας μεσοθηλιώματος στο Μέτσοβο δεν διαφέρει πολύ από εκείνη των J. Peto και συν.²². Παρά τον τελείως διαφορετικό τίτλο (Continuing increase in mesothelioma workers in Britain) καταλήγει σε παρόμοιο συμπέρασμα, ότι δηλαδή, οι θάνατοι από μεσοθηλίωμα στη Βρετανία θα εξακολουθούν να αυξάνουν ως το 2020 και μετά θα πέσουν θεαματικά από το 2040. Μολονότι έχουμε βέβαια διαφορετικούς πληθυσμούς, οι Βρετανοί εργάτες που εξετέθησαν στον αμιάντο τη δεκαετία της ανεξέλεγκτης χρήσης (1960–70) είναι συγκρίσιμοι με τους Μετσοβίτες που γεννήθηκαν πριν από το 1950 και είχαν σχεδόν όλοι εκτεθεί στο λούτο από τα πρώτα χρόνια της ζωής τους.

Κατά συνέπεια δεν είναι παράλογο να περιμένουμε ένα αργό τέλος της επιδημίας αυτής περίπου το 2020–2030. Αν συμβεί αυτό θα είναι πολύ παρόμοιο με αυτό που συνέβη στις ΗΠΑ όπου η επιδημία του μεσοθηλιώματος έχει φθάσει επίσης στην κορυφή της²³. Οι περιπτώσεις αναμένεται να μειώνονται, ακολουθώντας τη χρήση του αμιάντου που έφθασε ένα επίπεδο, λίγο μετά τον πόλεμο και μειώθηκε στις επόμενες δεκαετίες ακριβώς όπως στο Μέτσοβο²⁴.

Summary

Mesothelioma due to non occupational use of asbestos: towards the end of an epidemic?

Kall. Sacellariou, Vas. Malamou-Mitsi, Ag. Haritou, Christ. Koubanliou, Carmen Manta-Stahouli, J. Demoliatis, S. Constantopoulos

Inhabitants of Metsovo area in Northwestern Greece have been exposed since childhood to inhalation of asbestos, from a material containing tremolite, used for whitewashing (luto soil). This has resulted in endemic pleural calcifications (47% of adult population) and increased incidence of malignant pleural mesothelioma. We reported in 1987 that the incidence of malignant pleural mesothelioma between 1981–1985 was around 300 times higher than expected in non asbestos exposed population (seven cases in 5 years in 4.000–5.000 population). The present study is an updated report regarding this «mesothelioma epidemic» in conjunction with the diminished use and final abandonment of «luto soil» in the early 1980's. It appears that the incidence of malignant pleural mesothelioma in Metsovo has dropped considerably since our first report. Between

1985–1994 we diagnosed six such cases (incidence rate=1.35 cases per 10.000 person years), while between 1980–84 eight cases had been diagnosed (incidence rate=3.74 cases/10.000 person years). Although, because of the small number of cases, this did not reach statistical significance ($p=0,08$) we note that the incidence is now 2,78 times lower than before. Had it remained unchanged we would have 17 cases of malignant pleural mesothelioma instead of six. This drop follows the diminished use of «luto» whitewash (by 92% of population in 1950 and only 18% in 1980). If we take into account a 30–40 year latency period for mesothelioma, we expect that the «Metsovo mesothelioma epidemic» will face away by the year 2020–2030 since the material is not in use since 1985.

PNEUMON 1996, 9 (3): 166–171

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Constantopoulos SH, Malamou-Mitsi V, Goudevenos J, Papanthanasou MP, Pavlidis NA, Papadimitriou CS. High incidence of malignant pleural mesothelioma in neighbouring villages of Northwest Greece. *Respiration* 1987, 51:277–71.
- Constantopoulos SH, Goudevenos JA, Saratzis N, Langer AE, Selkoff IJ, Moutsopoulos HM. Metsovo lung: pleural calcifications and restrictive lung function in North–Western Greece: environmental exposure to mineral fiber as etiology. *Environmental Research* 1985, 38:319–31.
- Langer AM, Nolan RP, Constantopoulos SH, Moutsopoulos HM. Association of Metsovo lung and pleural mesothelioma with exposure to tremolite-containing whitewash. *Lancet* 1987, 1:965–7.
- Constantopoulos SH, Saratzis NA, Goudevenos JA, Kontogiannis D, Karantanis A, Katsiotis P. Tremolite whitewashing and pleural calcifications. *Chest* 1987, 92:709–12.
- Constantopoulos SH, Theodoracopoulos P, Dascalopoulos G, Saratzis NA, Sideris K. Metsovo lung outside Metsovo. Endemic pleural calcifications in the ophiolite belts of Greece. *Chest* 1991, 99:1158–61.
- Whitaker D, Shilkin KB. Diagnosis of pleural malignant mesothelioma in life – A practical approach. *J Pathol* 1984, 143:147–175.
- Jones JSP. Pathology of mesothelioma. *Eur Respir Rev* 1993, 11:22–24.
- Ordenez NG. The immunohistochemical diagnosis of mesothelioma. Differentiation of mesothelioma and lung adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 1989, 13:276–291.
- Mason MR, Bedrossian CWM, Fahey CA. Value of immunocytochemistry in the study of malignant effusions. *Diagn Cytopathol* 1987, 3:215–221.
- Duggan MA, Masters CB, Alexander F. Immunohistochemical differentiation of malignant mesothelioma, mesothelial hyperplasia and metastatic adenocarcinoma in serous effusions, utilizing staining for carcinoembryonic antigen, keratin and vimentin. *Acta Cytol* 1987, 31:807–814.
- Diaz–Arias AA, Loy TS, Bickel JT, Chapman RK. Utility of BER–ER4 in the diagnosis of adenocarcinoma in effusions. An immunocytochemical study of 232 cases. *Diagn Cytopathol* 1993, 9:516–521.
- Constantopoulos SH, Dalavanga YA, Sakellariou K, Goudevenos J and Koutoulas OB. Lymphocytic alveolitis and pleural calcifications in non–occupational asbestos exposure. Protection against neoplasia? *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:1565–1570.
- Ahlbom Andrs. Biostatistics for Epidemiologists. Lewis Publishers 1993, pp 56, 68.
- Pearson JCG and Turton A. Statistical methods in environmental Health, Chapman and Hall 1993, p. 95.
- McDonald JC. Asbestos related disease: An epidemiological review. In: Wagner JC (Ed). Biological effects of mineral fibres. (IARC Scientific Publications, No 30), Lyon, International Agency for Research on Cancer, pp 587–601, 1980.
- Roggli VL, San Filippo E and Shelburne JD. Mesothelioma. In: Roggli VL, Greenberg SD, Pratt PC (Eds). Pathology of asbestos associated diseases. Little Brown, pp 109–164, 1992.
- Mc Donald JC. Health implications of environmental exposure to asbestos. *Environmental Health Perspectives* 1985, 62:319–328.
- Hillerdal G. Malignant mesothelioma 1982: review of 4.710 published cases. *Br J Dis Chest* 1983, 77:321–343.
- Bazas T, Bazas B, Kitas D, Gilson JC, Mc Donald JC. Pleural calcification in northwest Greece. *Lancet* 1981, 1:254.
- Bazas T, Oakes D, Gilson JC, Bazas B, McDonald JC. Pleural Calcification in northwest Greece. *Environ Res* 1985, 38:239–47.
- Constantopoulos SH. Epidemiology, clinical picture and diagnosis of mesothelioma. In: Constantopoulos SH and Pavlidis NA (Eds). Bronchogenic carcinoma and mesothelioma. Editions of University of Ioannina, 1989, (Greek).
- Peto J, Hodgson JT, Matthews FE, Jones JR. Continuing increase in mesothelioma mortality in Britain. *Lancet* 1995, 345:535–39.
- Health Effects Institute. Asbestos Research. Asbestos in public and commercial building: a literature review and synthesis of current knowledge. Cambridge, MA, Health Effects Institute, 1991.
- Peto J, Henderson BE, Pike MC. Trends in mesothelioma incidence in the United States and the forecast epidemic due to asbestos exposure during World War II. In: Peto R, Schneiderman M, eds. Quantification of occupational cancer. Banbyry Report 9, Cold Spring Harbor Laboratory, 1981.

Η αξιοπιστία της χρώσης Gram των ποσοτικών καλλιέργειών του υλικού της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης και της προστατευμένης βούρτσας σε μηχανικώς αεριζόμενους ασθενείς με πιθανή πνευμονία

ΑΘ. ΠΡΕΚΑΤΕΣ, Σ. ΝΑΝΑΣ, Ε. ΒΑΓΙΑΚΗΣ, Γ. ΦΛΩΡΟΣ, Π. ΚΑΤΣΟΥΛΗΣ, Ε. ΜΠΑΡΔΟΥΝΙΩΤΟΥ, Χ. ΝΙΚΟΛΑΟΥ, Π. ΚΑΛΤΣΑΣ, Ε. ΔΗΜΗΤΡΙΑΔΟΥ, Ε. ΠΑΠΑΓΑΛΟΣ, Α. ΑΡΓΥΡΟΠΟΥΛΟΥ, ΑΘ. ΜΑΥΡΟΕΙΔΗ-ΦΩΤΟΠΟΥΛΟΥ, Ο. ΠΑΝΙΑΡΑ, Χ. ΡΟΥΣΣΟΣ.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι ποσοτικές καλλιέργειες της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης (ΒΚΕ) και της προστατευμένης βούρτσας (ΠΒ) βοηθούν στην διάγνωση της πνευμονίας που αποκτάται στον αναπνευστήρα (ΠΑΑ), αλλά τα αποτελέσματα των καλλιέργειών καθυστερούν τουλάχιστον 24 ώρες, ενώ η χρώση Gram, στα ίδια υλικά, δίνει αποτελέσματα μέσα σε 2 ώρες. Ο σκοπός της μελέτης μας είναι να προσδιορίσουμε την αξιοπιστία της χρώσης Gram στο υλικό της ΒΚΕ και της ΠΒ, σε μηχανικώς αεριζόμενους ασθενείς με πιθανή πνευμονία. Εκτελέσαμε ΒΚΕ και ΠΒ, με την βοήθεια του ινοσκοπικού βρογχοσκοπίου, σε 47 μηχανικώς αεριζόμενους ασθενείς. Θεωρήσαμε θετική την χρώση Gram για την διάγνωση της ΠΑΑ, όταν στα δείγματα του υλικού της ΒΚΕ υπήρχε τουλάχιστον ένας μικροοργανισμός. Όλοι οι ασθενείς είχαν λάβει αντιβιοτικά. Οκτώ από τους 47 ασθενείς είχαν πνευμονία (17,02%). Τα αποτελέσματά μας έδειξαν ότι η ευαισθησία της χρώσης Gram για την διάγνωση της ΠΑΑ ήταν στο υλικό της ΒΚΕ 75% (έξι από τους οκτώ ασθενείς) και στο της ΠΒ 37,5% (3/8), ενώ η ειδικότητα ήταν 89,5% (35 από τους 39 ασθενείς) και 92,3% (36/39), αντίστοιχα. Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρώση Gram στο υλικό της ΒΚΕ και στο της ΠΒ, έχει καλή ευαισθησία και πολύ καλή ειδικότητα για την διάγνωση της ΠΑΑ και ίσως θα πρέπει να χρησιμοποιείται πιο συχνά, επειδή είναι αρκετά εύκολη στην εκτέλεση της και δίδει γρήγορα αποτελέσματα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 172-177

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστό ότι 9% έως το 24% των ασθενών,

Λέξεις κλειδιά: χρώση Gram, πνευμονία αποκτούμενη στον αναπνευστήρα, βρογχοκυψελιδική έκπλυση, προστατευμένη βούρτσα
Συντμήσεις

ΒΚΕ=Βρογχοκυψελιδική έκπλυση, κ.ο.π.=κατά οπτικό πεδίο, Π.Ε.Κ.=πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα, Π.Α.Α.=πνευμονία, αποκτούμενη στον αναπνευστήρα, Π.Β.=προστατευμένη βούρτσα

που νοσηλεύονται στην Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, διασωληνωμένοι και σε μηχανική αναπνοή, επιπλέκονται με πνευμονία^{1,2}. Η εμφάνιση πνευμονίας, στους ασθενείς που είναι διασωληνωμένοι, σε μηχανική αναπνοή και δεν έχουν μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα (ARDS), αυξάνει την θνησιμότητα

Κλινική Εντατικής Θεραπείας και Μικροβιολογικό Εργαστήριο του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός

από 19% στο 50%^{1,2}, ενώ στους ασθενείς που έχουν ARDS από 23% στο 67%³⁻⁵. Επίσης, η τεκμηριωμένη αντιβιοτική θεραπεία αυξάνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών που είναι στον αναπνευστήρα και έχουν πνευμονία^{2,6}. Η θνησιμότητα των ασθενών, που έχουν λάβει την κατάλληλη αντιμικροβιακή θεραπεία, είναι 23% έναντι 91% εκείνων που δεν έχουν λάβει την κατάλληλη θεραπεία^{2,6}. Τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα δεν είναι επαρκή για την διάγνωση της πνευμονίας στον αναπνευστήρα, ενώ οι καλλιέργειες των τραχειακών εκκρίσεων έχουν χαμηλή ειδικότητα^{5,7-9}. Δεδομένου ότι τα αποτελέσματα των ποσοτικών καλλιεργιών από τα υλικά της ΒΚΕ και της ΠΒ καθυστερούν τουλάχιστον 24 έως 48 ώρες^{10,11}, ενώ τα αποτελέσματα από την χρώση Gram του υλικού της ΒΚΕ και της ΠΒ είναι γνωστά το πολύ σε 2 ώρες, ο σκοπός της μελέτης μας είναι να αξιολογήσουμε την ευαισθησία και την ειδικότητα της χρώσης Gram, σε διασωληνωμένους και μηχανικώς αεριζόμενους ασθενείς με πιθανή πνευμονία.

ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήσαμε 47 ασθενείς (36 άνδρες και 11 γυναίκες) με πιθανή πνευμονία, που ήταν διασωληνωμένοι και σε μηχανική αναπνοή, από τον Μάρτιο του 1995 ως τον Νοέμβριο του 1995 στην Κλινική Εντατικής Θεραπείας του Νοσοκομείου Ευαγγελισμός. Η διάρκεια του μηχανικού αερισμού πριν εκτελεστεί η βρογχοσκόπηση ήταν $5,54 \pm 5,32$ ημέρες και η ολική διάρκεια του αερισμού ήταν $16,9 \pm 4,89$ ημέρες. Στην μελέτη συμπεριελήφθησαν οι ασθενείς που πληρούσαν τα επόμενα κριτήρια: α) νέα ή επιμένουσα σκίαση στην ακτινογραφία θώρακος, β) πυρετός $>38,3^\circ\text{C}$ και γ) διασωλήνωση και μηχανική αναπνοή. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιβιοτικά για διάφορες αιτίες (πολυτραυματίες με ανοικτό τραύμα, μετεγχειρητική

προφύλαξη, λοίμωξη από ενδοφλέβιο καθετήρα, λοίμωξη μαλακών μορίων, ιγμορίτιδα, κ.λπ.). Τριάντα πέντε από τους 47 ασθενείς δεν είχαν αλλάξει αντιβιοτικό σχήμα τις τρεις τελευταίες ημέρες πριν από τη βρογχοσκόπηση. Οι υπόλοιποι, δηλαδή οι 12 από τους 47 ασθενείς, είχαν αλλάξει αντιβιοτικά τις τελευταίες τρεις ημέρες επειδή έξι είχαν λοίμωξη του παραρρινίων και τρεις λοίμωξη στην περιοχή των κατακλίσεων. Η υποκείμενη νόσος στους ασθενείς με και χωρίς πνευμονία φαίνεται στον πίνακα 1. Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι και σε μηχανική αναπνοή. Ο στοματοτραχειακός σωλήνας είχε εσωτερική διάμετρο μεγαλύτερη από 8,5 mm και ήταν τουλάχιστον κατά 1,5 mm μεγαλύτερη από την εξωτερική διάμετρο του ινσκοπικού βρογχοσκοπίου. Κατά τη διάρκεια της βρογχοσκόπησης ο αναπνευστήρας ήταν σταθερού όγκου, η πυκνότητα του οξυγόνου ήταν 100%, οι αναπνοές ήταν 20 το λεπτό, και η μέγιστη εισπνευστική ροή ήταν τόση ώστε να αποδίδει επαρκή αναπνεύσιμο όγκο. Μερικοί ασθενείς ήταν μόνο σε καταστολή (μιδαζολάμη, σε δόση 50 μg/kg ενδοφλεβίως εφ' άπαξ) και άλλοι ήταν σε καταστολή και μυοχάλαση (μιδαζολάμη, σε δόση 50 μg/kg ενδοφλεβίως εφ' άπαξ και ατρακούριουμ, σε δόση 0,6 mg/kg, ενδοφλεβίως εφ' άπαξ). Στη διάρκεια της βρογχοσκόπησης δεν χρησιμοποιήθηκε ξυλοκαΐνη. Από πλευράς εργαστηριακών παραμέτρων παρακολουθήσαμε τον εκπνεόμενο όγκο αέρος, τη μέγιστη εισπνευστική πίεση, τον κορεσμό του οξυγόνου και το ΗΚΓ. Τη βρογχοσκόπηση την εκτελούσαμε τις πρώτες 12 ώρες από τη φάση που ο ασθενής πληρούσε τα παραπάνω κριτήρια.

Πριν εκτελέσουμε τη βρογχοσκόπηση αναρροφούσαμε μέσω του τραχειοσωλήνα τις τραχειακές εκκρίσεις. Δια μέσου ειδικού πλαστικού «Τ» (adaptor) φθάναμε με το ινσκοπικό βρογχοσκόπιο στη θέση της πιθανής πνευμονίας και λαμβάναμε υλικό με τη

Πίνακας 1. Διάγνωση

ΑΑ*	Υποκείμενη νόσος	Ομάδα ασθενών
3	Πολυτραυματίας	πνευμονία
3	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	πνευμονία
1	Ρήξη κοιλιακού ανeurύσματος	πνευμονία
1	Ρήξη κοίλου σπλάχνου-περιτονίτιδα	πνευμονία
15	Κρανιοεγκεφαλική κάκωση	χωρίς πνευμονία
10	Μετεγχειρητική Αναπνευστική Ανεπάρκεια	χωρίς πνευμονία
6	Πολυτραυματίας	χωρίς πνευμονία
3	Μετεγχειρητική σήψη	χωρίς πνευμονία
2	Χρονία Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	χωρίς πνευμονία
1	Παγκρεατίτιδα	χωρίς πνευμονία
1	Ενδοκαρδίτιδα	χωρίς πνευμονία
1	Μεσοθελίωμα	χωρίς πνευμονία

*ΑΑ = αριθμός ασθενών

βοήθεια της προστατευμένης βούρτσας (ΠΒ) (τη γνωστή μέθοδο που περιγράφηκε από τον Wimberly). Κατόπιν βγάσαμε έξω το βρογχοσκόπιο μαζί με την ΠΒ και το άκρο της ΠΒ το κόβαμε με αποστειρωμένο ψαλλίδι, και το εμβαπτίζαμε μέσα σε αποστειρωμένο σωληνάριο, που περιείχε 1 κυβικό εκατοστό φυσιολογικού ορού μη βακτηριοστατικού. Κατόπιν το στέλναμε στο μικροβιολογικό εργαστήριο για χρώση Gram και ποσοτικές καλλιέργειες σε κοινά μικρόβια. Μετά εκτελούσαμε βρογχοκυψελιδική έκπλυση (ΒΚΕ), ρίχναμε 20 κυβικά εκατοστά φυσιολογικού ορού και ύστερα κάναμε αναρρόφηση. Αυτό το κάναμε 6 φορές (το υγρό που συλλέγαμε την πρώτη φορά το πετούσαμε). Το αναρροφούμενο υγρό από τον πνεύμονα το στέλναμε στο μικροβιολογικό εργαστήριο για καλλιέργειες και για ποσοτική μέτρηση των αποικιών. Τα αποτελέσματα των καλλιεργιών ήταν εκφρασμένα σε μονάδες αποικιών ανά ml (colony forming unit-cfu/ml). Τις καλλιέργειες παρακολουθούσαμε 24 έως 48 ώρες για την ανάπτυξη των αερόβιων και 72 ώρες για την ανάπτυξη των αναερόβιων. Χρησιμοποιούσαμε τις συνήθεις τεχνικές για την αναγνώριση των αερόβιων και αναερόβιων μικροοργανισμών. Τα δείγματα τα μεταφέραμε μέσα σε 15 λεπτά, από το τέλος της βρογχοσκόπησης, στο εργαστήριο. Εννέα από τους 47 ασθενείς είχαν μικρή αιμορραγία (< 20 κυβικά εκατοστά) και κανένας δεν παρουσίασε πνευμοθώρακα. Σε δεκαοκτώ ασθενείς η ΡαΟ₂ ελαττώθηκε αλλά όχι σε σημαντικό βαθμό.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες. Η ομάδα I, περιελάμβανε τους ασθενείς με πνευμονία και η ομάδα II τους ασθενείς χωρίς πνευμονία. Τα κριτήρια για την οριστική διάγνωση της πνευμονίας ήταν τουλάχιστον ένα από τα επόμενα α) ιστολογικά υπήρχε εστία πύκνωσης με συσσώρευση πολύ μεγάλου αριθμού πολυμορφοπυρήνων στα βρογχιόλια και στους κυψελιδικούς χώρους, β) εργαστηριακά η καλλιέργεια του αίματος ή του υπεζοκωτικού υγρού είχε τον ίδιο μικροοργανισμό με την καλλιέργεια της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης (ΒΚΕ) ή της προστατευμένης βούρτσας (ΠΒ), γ) ακτινολογικά η ακτινογραφία θώρακος παρουσίαζε μία τουλάχιστον κοιλότητα, που είχε ανα-

πτυχθεί πολύ γρήγορα (ο καρκίνος πνεύμονα είχε αποκλεισθεί) και δ) κλινικοεργαστηριακά στο υλικό της ΠΒ αναπτυσσόταν ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός σε συγκέντρωση > 10³ αποικίες ανά ml, ή > 10⁵ αποικίες ανά ml στο υλικό της ΒΚΕ και αυτό συνοδευόταν με κλινική και ακτινολογική απάντηση σε περιορισμένο φάσμα αντιβιοτικών. Το δείγμα που λαμβάναμε από το υλικό της ΒΚΕ, για να εκτελέσουμε τη χρώση Gram, ήταν από την οπτικά περισσότερο πυώδη περιοχή. Το υλικό για την Gram χρώση της ΠΒ το λαμβάναμε από το 1 ml του φυσιολογικού ορού, που εμβαπτίζαμε τη βούρτσα. Θεωρήσαμε θετική τη χρώση Gram στο υλικό της ΒΚΕ όταν: α) είχε πλακώδη επιθηλιακά κύτταρα (ΠΕΚ) λιγότερα από 1% και β) υπήρχε ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός κατά οπτικό πεδίο σε μεγέθυνση 1000, ή όταν η χρώση Gram στο υλικό της ΠΒ είχε τουλάχιστον ένα μικροοργανισμό. Τα αποτελέσματα της χρώσης Gram από το υλικό της ΒΚΕ και της ΠΒ τα γνωρίζαμε σε λιγότερο από 2 ώρες.

Τα αποτελέσματά τα εκφράσαμε ως μέση τιμή ± SD. Για τη στατιστική επεξεργασία χρησιμοποιήσαμε το t-paired test και το χ²-test. Όταν το p ήταν < 0,05 η διαφορά ήταν στατιστικώς σημαντική.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Μελετήσαμε 47 ασθενείς, οι οκτώ από τους 47 (17,02%) ανέπτυξαν πνευμονία και οι υπόλοιποι όχι. Ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με και χωρίς πνευμονία φαίνονται στον πίνακα 2. Τρεις από τους οκτώ ασθενείς με πνευμονία και οκτώ από τους 39 ασθενείς χωρίς πνευμονία απεβίωσαν, θνητότητα 37,5% και 20,5% αντίστοιχα (p > 0,05). Η διάγνωση της πνευμονίας τέθηκε ως εξής: Τέσσερις από τους οκτώ ασθενείς είχαν στο υλικό της της προστατευμένης βούρτσας (ΠΒ), ένα τουλάχιστον μικροοργανισμό σε συγκέντρωση > 10³ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό ή και στο υλικό της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης (ΒΚΕ) ένα τουλάχιστον μικροοργανισμό σε συγκέντρωση > 10⁵ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό, σε συνδυασμό με τη βελτίωση της κλινικής

Πίνακας 2. Κλινικά χαρακτηριστικά των 47 ασθενών

	Πνευμονία (8 ασθενείς)	Χωρίς πνευμονία (47 ασθενείς)
Ηλικία (έτη)	46±21	49±20
Φύλο (άνδρες:γυναίκες)	6:2	31:16
Λευκά στο αίμα, κύτταρα ανά κυβ. χιλ.	14,218±6,404	12,571±4,917
APACHE II (βαθμολόγηση βαρύτητας)	16±6	18±5
Διάρκεια μηχανισμού αερισμού (ημέρες)	21±9	13±6
Κλίμακα Γλασκώβης	10±4,5	12±3,7

Τα αποτελέσματα είναι εκφρασμένα σε μέση τιμή±σταθερά παρέκλιση.

και ακτινολογικής εικόνας, κατόπιν λήψεως στενού φάσματος αντιβιοτικών. Δύο από τους οκτώ ασθενείς είχαν τον ίδιο μικροοργανισμό στο αίμα, στο υλικό της ΠΒ και της ΒΚΕ. Ένας ασθενής είχε τον ίδιο μικροοργανισμό στη διαβρογχική βιοψία, ΠΒ και ΒΚΕ πριν και μετά το θάνατο και ένας ασθενής είχε τον ίδιο μικροοργανισμό στην καλλιέργεια του πλευριτικού υγρού και στην καλλιέργεια του υλικού της ΠΒ και της ΒΚΕ. Οι άλλοι 39 ασθενείς δεν είχαν πνευμονία (19 ασθενείς είχαν ατελεκτασία, 13 είχαν μετεγχειρητική υπεζωκοτική συλλογή, τέσσερις κυψελιδική αιμορραγία, δύο καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και ένας πνευμονικό έμφρακτο, διαγνωσμένο με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης).

Στην ομάδα της πνευμονίας (ομάδα 1, πίνακας 3) η χρώση Gram ήταν θετική στους έξι από τους οκτώ ασθενείς (75%) στο υλικό της ΒΚΕ και στους τρεις από τους οκτώ (37,5%) στο υλικό της ΠΒ. Στην ομάδα των ασθενών χωρίς πνευμονία η χρώση Gram ήταν θετική στους τέσσερις από τους τριανταεννέα ασθενείς (10,2%) στο υλικό της ΒΚΕ και στους τρεις από τους τριανταεννέα (7,7%) στο υλικό της ΠΒ (πίνακας 4). Επομένως, η ευαισθησία της χρώσης Gram ήταν 75% (6/8) για την ΒΚΕ και 37,5 (3/8) για την ΠΒ, η δε ειδικότητα της ΒΚΕ για τη χρώση Gram ήταν 89,5% (35/39) και της ΠΒ ήταν 92,3% (36/39). Για

τη χρώση Gram της ΒΚΕ η θετικώς προβλεπόμενη τιμή ήταν 60% (6/10), και η αρνητικώς προβλεπόμενη τιμή ήταν 94,59% (35/37), ενώ για τη χρώση Gram του υλικού της ΠΒ η θετικώς προβλεπόμενη τιμή ήταν 50% (3/6) και η αρνητικώς προβλεπόμενη τιμή 87,8% (36/41). Στην ομάδα των ασθενών με πνευμονία (ομάδα 1, πίνακας 3) η ποσοτική καλλιέργεια της ΒΚΕ ήταν θετική (ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός σε συγκέντρωση > 10⁵ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό) στους επτά από τους οκτώ ασθενείς (87,5%), και της ΠΒ στους πέντε από τους οκτώ ασθενείς (62,5%) σε συγκέντρωση > 10³ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό. Στην ομάδα των ασθενών χωρίς πνευμονία η ποσοτική καλλιέργεια της ΒΚΕ ήταν θετική (ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός σε συγκέντρωση > 10⁵ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό) στους επτά από τους τριανταεννέα ασθενείς (18%), και της ΠΒ στους τρεις από τους τριανταεννέα ασθενείς (7,6%) (ένας τουλάχιστον μικροοργανισμός σε συγκέντρωση > 10³ αποικίες ανά κυβικό εκατοστό). Τα συνηθέστερα μικρόβια που αναπτύχθηκαν στους ασθενείς με ΠΑΑ ήταν η ψευδομονάδα η ψυοκυανική (4/8 ασθενείς, 50%) και ο σταφυλόκοκκος ο χρυσίζων (3/8, 37,5%). Πολυμικροβιακή ΠΑΑ παρατηρήθηκε σε δύο ασθενείς (2/8, 25%) (πίνακας 3).

Πίνακας 3. Τα αποτελέσματα της Βρογχοκυψελιδικής Έκπλυσης (ΒΚΕ) και της Προστατευμένης Βούρτσας (ΠΒ) στους ασθενείς με πνευμονία

ΑΑ*	Είδος μικροοργανισμού	ΒΚΕ	ΠΒ		
		χρ.	ποσοτική	χρ.	ποσοτική
1	Κρεμπσιέλλα πνευμονίας	+	> 10 ⁵	+	> 10 ³
2	Ακινετοβακτηρίδιο ανιτράτους	+	> 10 ⁵	+	> 10 ³
3	Σταφυλόκοκκος χρυσίζων	+	2,10 ⁵	+	3,10 ³
4	Εντεροβακτηρίδιο	+	> 10 ⁵	+	2,10 ³
5	Σταφυλόκοκκος χρυσίζων	+	> 10 ⁵	+	1,4x10 ³
6	Ψευδομονάς ψυοκυανική	+	> 10 ⁵	-	1,5x10 ³
7	Ψευδομονάς ψυοκυανική	+	> 10 ⁵	-	600
8	Σταφυλόκοκκος χρυσίζων	+	> 10 ⁵	-	500
9	Ψευδομονάς ψυοκυανική	-	> 10 ⁵	-	350
10	Ψευδομονάς ψυοκυανική	-	< 10 ⁵	-	> 10 ³

* ΑΑ = αριθμός ασθενών, χρ. = χρώση Gram

Πίνακας 4. Τα αποτελέσματα της χρώσης Gram στα υλικά της Βρογχοκυψελιδικής Έκπλυσης (ΒΚΕ) και της Προστατευμένης Βούρτσας (ΠΒ) σε όλους τους ασθενείς

	Πνευμονία	
	Ναι	Όχι
ΒΚΕ (+)	6	4
ΒΚΕ (-)	2	35
ΠΒ (+)	3	3
ΠΒ (-)	5	36

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η χρώση Gram του υλικού της προστατευμένης βούρτσας (ΠΒ) και της βρογχοκυψελιδικής έκπλυσης (ΒΚΕ), έχει καλή ευαισθησία και πολύ καλή ειδικότητα για τη διάγνωση της Π.Α.Α. Επίσης, παρατηρήσαμε ότι αν η χρώση Gram της ΒΚΕ ή και της ΠΒ είναι αρνητική και οι ποσοτικές καλλιέργειες αυτών δεν αναπτύσσουν μικροοργανισμό, τότε ή ο ασθενής έχει πνευμονία,

που απαντά καλά στα αντιβιοτικά και γι' αυτό το λόγο οι εξετάσεις είναι αρνητικές ή ο ασθενής δεν έχει πνευμονία και έτσι σωστά οι εξετάσεις είναι αρνητικές ή ότι στην περιοχή του πνεύμονα που εκτέλεσαμε τις μεθόδους (ΠΒ, ΒΚΕ) δεν υπάρχει πνευμονική λοίμωξη ή τέλος, ο ασθενής έχει λοίμωξη από άτυπους μικροοργανισμούς (π.χ. μυκόπλασμα, χλαμύδια, ιούς). Ο Higuchi και συν.¹² έδειξε ότι η ειδικότητα των ποσοτικών καλλιιεργειών του υλικού της προστατευμένης βούρτσας ήταν 100%, η ευαισθησία 70% και η ευαισθησία της χρώσης Gram 30% στα δείγματα της ΠΒ. Οι Kahn και Jones έδειξαν στους ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς με πιθανή πνευμονία, που δεν ήταν διασωληνωμένοι, ότι αν η ποσοτική καλλιέργεια της ΒΚΕ είχε τουλάχιστον έναν μικροοργανισμό σε συγκέντρωση $> 10^5$ αποικίες ανά ml και στο υλικό της ΒΚΕ τα επιθηλιακά κύτταρα ήταν $< 1\%$, τότε η διαγνωστική ευαισθησία ήταν 88% και η ειδικότητα 100%.¹³ Επίσης, ο Thorpe και οι συνεργάτες του έδειξαν ότι, η χρώση Gram της ΒΚΕ είχε μεγάλη συσχέτιση με την ποσοτική καλλιέργεια της

ΒΚΕ¹⁴. Οι ασθενείς και σ' αυτή τη μελέτη ήταν ανοσοκατασταλαμένοι με πιθανή πνευμονία και χωρίς διασωλήνωση¹⁴. Το υλικό της ΒΚΕ είχε φυγοκεντρηθεί, πριν εκτελεστεί η χρώση Gram¹⁴. Τα πλεονεκτήματα της μελέτης μας είναι ότι η χρώση Gram είναι μία αρκετά χρήσιμη μέθοδος για τους ασθενείς που υποπτευόμαστε ΠΑΑ, επειδή είναι ταχεία, εύκολη στην εκτέλεση, και θέτει γρήγορα τη διάγνωση της ΠΑΑ, αλλά παρέχει απλώς ενδείξεις για το μικροβιακό αίτιο (Gram θετικό ή αρνητικό). Τα μειονεκτήματα της μελέτης μας ήταν πρώτον, ότι η χρώση Gram δεν είχε υψηλή ευαισθησία, ιδίως όταν το υλικό προερχόταν από την προστατευμένη βούρτσα, και δεύτερον, ότι οι ασθενείς ελάμβαναν αντιβιοτικά. Τα αποτελέσματα μας δεικνύουν ότι η χρώση Gram στο υλικό της ΒΚΕ και της ΠΒ έχει καλή ευαισθησία και πολύ καλή ειδικότητα για τη διάγνωση της πνευμονίας που αποκτάται στον αναπνευστήρα και είναι μια χρήσιμη και απαραίτητη μέθοδος για τη διάγνωση της πνευμονίας.

SUMMARY

The reliability of Gram stain of the quantitative cultures of the bronchoalveolar lavage fluid and protected specimen brush in patients under mechanical ventilation with probable pneumonia

A. Prekates, S. Nanas, E. Vagiakis, G. Floros, P. Katsoulis, H. Bardouniotou, Ch. Nikolaou, P. Kaltsas, H. Dimitriadou, E. Papagalos, A. Argyropoulou, A. Mavroidi-Fotopoulou, O. Paniara, Ch. Roussos

The optimal management strategy in order to diagnose whether a patient has ventilator-associated pneumonia (VAP) remains controversial. The quantitative bacterial cultures (QBC) of bronchoalveolar lavage (BAL) and protected specimen brush (PSB) help in VAP diagnosis, but there is a critical time interval of at least 24 hours between bronchoscopy and the QBC results. The aim of this study is to determine the diagnostic value of Gram stain in BAL and PSB samples, in 47 mechanically ventilated patients with suspected pneumonia. We performed BAL and PSB in 47 consecutive patients. The obtained specimens by BAL and PSB were assessed by Gram stain and quantification of the bacterial cultures. Gram stain was considered positive when either the specimens of BAL showed one or more microorganisms per 1000 optic fields and squamous epithelial cells (SECs) $< 1\%$, or the PSB specimens had one microorganism. All patients were receiving antibiotics. Eight out of 47 patients (17%) had VAP. Our results showed that the sensitivity of Gram stain for VAP diagnosis was 75% (6/8 patients) for the BAL samples and 37.5% (3/8 patients) for the PSB samples, whereas the specificity was 89.7% (35/39) and 92.3% (36/39), respectively. In conclusion our findings indicate that the Gram stain of BAL and PSB specimens for VAP diagnosis has good sensitivity and remarkably high specificity.

PNEUMON 1996, 9 (3): 172-177

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fagon JY, Chastre J, Dormat Y, Trouillet JL, Darne C, et al. Nosocomial pneumonia in patients receiving continuous mechanical ventilation: prospective analysis of 52 episodes with use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques. *Am Rev Respir Dis* 1989, 139:877-84.
2. Torres A, Aznar R, Gatell JM, Jimenez P, Gonzalez J, Ferrer A, et al. Incidence, risk, and prognostic factors of nosocomial pneumonia in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1990, 142:523-28.
3. Ashbaugh DG, Petty TL. Sepsis complicating the acute respiratory distress syndrome. *Surgery* 1972, 135:865-69.

4. Bell RC, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WGJr. Multiple organ system failure and infection in adult respiratory distress syndrome. *Ann Int Med* 1983, 99:293-98.
5. Andrews CP, Coalson JJ, Smith JD, Johanson WGJr. Diagnosis of nosocomial bacterial pneumonia in acute, diffuse lung injury. *Chest* 1981, 80:254-58.
6. Celis R, Torres A, Gatell JM, Alemla M, Rodriguez-Roisin R, Agusti-Vidal A. Nosocomial pneumonia: a multivariate analysis of risk and prognosis. *Chest* 1988, 93:318-23.
7. Johanson WG, Pierce AK, Sanford JP, Thomas GD. Nosocomial respiratory infections with gram-negative bacilli: the significance of colonization of the respiratory tract. *Ann Intern Med* 1972, 77:701-6.
8. Lefcoe MS, Fox GA, Leasa DJ, Sparrow KR, McCormack DG. Accuracy of portable chest radiography in the critical care setting; Diagnosis of pneumonia based on quantitative cultures obtained from protected brush catheter. *Chest* 1994, 105:885-887.
9. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, Guiguet M, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients: use of a protected specimen brush and quantitative culture techniques in 147 patients. *Am Rev Respir Dis* 1988, 138:110-16.
10. Johanson WGJr, Seidenfeld JJ, Gomez P, Santos RDL, CoalsonJJ. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1988, 137:259-264.
11. Chastre J, Viau F, Brun P, Pierre J, et al. Prospective evaluation of the protected specimen brush for the diagnosis of pulmonary infections in ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1984, 130:924-29.
12. Higuchi JH, Coalson JJ, Johanson WGJr. Bacterial diagnosis of nosocomial pneumonia in primates: usefulness of the protected specimen brush. *Am Rev Respir Dis* 1982, 125:53-7.
13. Kahn FW, Jones JM. Diagnosing bacterial respiratory infection by bronchoalveolar lavage. *J Inf Dis* 1987, 155:862-69.
14. Thorpe JE, Braughman PP, Frame PT, Wesseler TA, Staneck JL. Bronchoalveolar lavage for diagnosing acute bacterial pneumonia. *J Inf Dis* 1987, 155:855-61.

Κλινική σημασία της παρουσίας αναστολέων της Ιντερφερόνης-α (IFN-α) σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος

Κ. ΚΑΡΜΑΝΙΩΛΑΣ*, Σ. ΠΑΠΑΒΑΣΙΛΕΙΟΥ, Θ. ΠΑΠΑΛΑΜΠΡΟΣ, Θ. ΒΟΥΔΟΥΡΗ, Δ. ΠΟΥΛΟΥ, Ι. ΠΑΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

In vitro και in vivo μελέτες έχουν αποκαλύψει την παρουσία ουσιών που ανταγωνίζονται ή αναστέλλουν τη δράση των ιντερφερονών και ειδικότερα της IFN-α και πιθανώς ευθύνονται για τα αντιφατικά αποτελέσματα που παρουσιάζει η κλινική της εφαρμογή. Σκοπός της μελέτης είναι η ανίχνευση αναστολέων της δράσης της IFN-α σε ορούς ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος και η διερεύνηση της πιθανής διαγνωστικής ή προγνωστικής σημασίας της παρουσίας αυτών στον ορό. Το υλικό αποτέλεσαν 34 ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονος, δέκα με μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, 24 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος και 34 μάρτυρες (υγιείς αιμοδότες). Για τον προσδιορισμό της IFN και των αναστολέων της χρησιμοποιήθηκε βιολογική μέθοδος που στηρίζεται στην προκαλούμενη αναστολή ανάπτυξης του ιού της αφθώδους στοματίτιδας στις ευαίσθητες κυτταρικές σειρές A₅₄₉, Intestine 407 και Chang-Liver, εκτεθείσες σε δείγμα ορού που περιέχει IFN-α. Παρατηρήθηκε διαφορετική συμπεριφορά του μικροκυτταρικού από το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, όσον αφορά την κατανομή της δράσης των αναστολέων της IFN-α στις 3 ευαίσθητες κυτταρικές σειρές. Επίσης, η ευαισθησία στη σειρά A₅₄₉ συνδυάστηκε και στους δύο τύπους καρκίνου του πνεύμονος με τη παρουσία ηπατικών και άλλων μεταστάσεων, ενώ η ευαισθησία στη σειρά Intestine 407 με την απουσία μεταστατικής νόσου. Ειδικά για το μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος, η ευαισθησία στα κύτταρα A₅₄₉ συνδυάστηκε με επιδερμοειδές νεόπλασμα και η ευαισθησία στα Chang-Liver με αδενοκαρκίνωμα. Η παρουσία αναστολέων της IFN-α στους ορούς ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος συσχετίζεται άμεσα με τα κλινικά και ιστολογικά δεδομένα των ασθενών. Η περαιτέρω αξιολόγηση των ευρημάτων θα αποτελέσει αντικείμενο διερεύνησης.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1996, 9 (3): 178-187

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

* Στην πορεία εξαλλαγής του το κύτταρο υπόκειται σε μια σειρά ουσιαστικών αλλαγών που το οδηγούν συνήθως πλησιέστερα προς ανώριμες μορφές από ότι προς τους αντίστοιχους ώριμους κυτταρικούς τύπους. Οι αλλαγές αυτές ελέγχονται από ένα δίκτυο μηχανισμών που συμπεριλαμβάνει ενδοκυτταρικές μεταβολές και κυτταρικές αλληλεπιδράσεις.

Μία μεγάλη ποικιλία φυσικών προϊόντων του κυτ-

τάρου γνωστών ως βιολογικοί τροποποιητές (ιντερλευκίνες, ιντερφερόνες, παράγοντες διαφοροποίησης, αυξητικοί παράγοντες κ.ά.) έχουν απομονωθεί και συμμετέχουν στη ρύθμιση της κυτταρικής ανάπτυξης και τον έλεγχο των παραπάνω κυτταρικών αλληλεπιδράσεων. Τα τελευταία χρόνια οι βιολογικοί

*Γ' Παθολογική Κλινική, Πνευμονολογική Κλινική - ΝΙΜΤΣ - Αθήνα

τροποποιητές έχουν εισέλθει σταδιακά στην κλινική πράξη και υπόσχονται μία αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση σε διάφορους τύπους νεοπλασιών. Φέρονται με την ονομασία κυτταροκίνες και εκδηλώνουν μια ποικιλία δράσης.

Μεταξύ των κυτταροκινών, η οικογένεια των ιντερφερονών βρίσκεται σήμερα στο επίκεντρο της βιολογικής και ιατρικής έρευνας. Οι ιντερφερόνες είναι χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες που επιτελούν μια ποικιλία λειτουργιών στα κύτταρα, οι οποίες κυρίως συνίστανται στη ρύθμιση της αντιικής δραστηριότητας, της κυτταρικής ανάπτυξης και της ανόσου απάντησης. Παράλληλα, *in vitro* και *in vivo* μελέτες έχουν αποκαλύψει την παρουσία ουσιών που ανταγωνίζονται ή αναστέλλουν τη δράση των ιντερφερονών. Αναστολείς ιντερφερόνης έχουν περιγραφεί και ανιχνευθεί σε ιστούς και υγρά του σώματος, μεταξύ των οποίων και στον ορό. Στην πιθανή παρουσία των παραπάνω αναστολέων της IFN, θα μπορούσαν να αποδοθούν τα μάλλον αντιφατικά αποτελέσματα που παρουσιάζει η κλινική της εφαρμογή.

Έτσι στην παρούσα μελέτη διερευνήθηκε η κατανομή της ευρύτερα γνωστής και περισσότερο χρησιμοποιούμενης στην κλινική πράξη κυτταροκίνης (IFN- α) καθώς και μιας σειράς αναστολέων της δράσης αυτής, σε ορούς ασθενών πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονος, σε μία προσπάθεια να εξηγηθούν τα πτωχά γενικώς αποτελέσματα που εμφανίζει η χρήση της IFN- α στη θεραπεία του καρκίνου του πνεύμονος.

Υλικό - Μέθοδος

Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 34 συνολικά ασθενείς πάσχοντες από καρκίνο του πνεύμονος (δέκα με μικροκυτταρικό και 24 με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονος) και 34 μάρτυρες (υγιείς αιμοδότες).

Όσον αφορά τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά, οι ασθενείς κατενέμοντο ως εις τον πίνακα 1.

Για την επιλογή των ασθενών που συμπεριέλαβε η μελέτη ελήφθησαν υπ' όψιν τέτοια κριτήρια, ώστε να αποκλείεται κατά το δυνατόν η συμμετοχή παραγόντων, οι οποίοι θα μπορούσαν να αλλοιώσουν τα αποτελέσματα των γενομένων προσδιορισμών. Έτσι, όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογικά ή κυτταρολογικά αποδεδειγμένο καρκίνο, ενώ ασθενείς με προηγούμενη χειρουργική επέμβαση σχετιζόμενη με την υπό μελέτη νόσο, ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία ή είχαν λάβει ως θεραπεία κορτικοειδή αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Ασθενείς με ιογενή λοίμωξη ή ιοφορία σε ηπατίτιδα Β, C και HIV επίσης αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Εννοείται ότι και οι μάρτυρες ελέγχθηκαν ιδιαίτερα ως προς την ιοφορία σε ηπατίτιδα Β, C και HIV.

Πίνακας 1. Κατανομή ασθενών με καρκίνο πνεύμονος (Ca) με βάση τα κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά.

Τύπος νεοπλασίας πνεύμονος	Αριθμός ασθενών
Μικροκυτταρικό Ca, μεταστάσεις	5
Μικροκυτταρικό Ca, χωρίς μεταστάσεις	5
Επιδερμοειδές Ca, μεταστάσεις	7
Επιδερμοειδές Ca, χωρίς μεταστάσεις	9
Αδενο Ca, μεταστάσεις	7
Αδενο Ca, χωρίς μεταστάσεις	1
Σύνολο	34

Αίμα από τους παραπάνω 34 ασθενείς και τους 34 μάρτυρες συνελήγη σε γυάλινα αποστειρωμένα φιαλίδια. Το αίμα αφήνεται για 30–45 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου για το σχηματισμό θρόμβου και φυγοκεντρείται για 10 λεπτά σε 2500 στροφές. Στη συνέχεια συλλέγεται ο ορός, διαμοιράζεται σε μικρές ποσότητες (ανά 0,5 ml) για την αποφυγή συνεχών ψύξεων και αποψύξεων που καταστρέφουν ασταθείς και ευαίσθητους στη θερμοκρασία παράγοντες και φυλάσσεται σε πλαστικά σωληνάρια με κωνικό πυθμένα σε θερμοκρασία -65°C μέχρι να γίνουν οι προσδιορισμοί. Όσον αφορά τη μεθοδολογία των προσδιορισμών της IFN, βασίζεται στη βιολογική μέθοδο της αναστολής ανάπτυξης της κυτταροπαθογόνου δράσης (cpe) ενός ιού αναφοράς (του ιού της αφθώδους στοματίτιδας-VSV) σε ευαίσθητες καλλιέργειες κυττάρων που έχουν προηγουμένως εκτεθεί σε δείγμα ορού, το οποίο ελέγχεται αν περιέχει ιντερφερόνη. Ο προσδιορισμός των αναστολέων έναντι της IFN- α βασίζεται στην ίδια αρχή, δηλαδή τον ανταγωνισμό της αναστολής ανάπτυξης του ιού που προκαλεί μία δεδομένη ποσότητα ιντερφερόνης, στις ίδιες ευαίσθητες καλλιέργειες κυττάρων¹.

Από τα ανωτέρω γίνεται φανερό ότι οι μέθοδοι μέτρησης της IFN- α και των αναστολέων της δράσης της στηρίζονται στην επιλογή ενός συστήματος κυττάρων ευαίσθητων στη δράση της IFN και στην επιλογή ενός στελέχους ιού που μπορεί να αναπτύσσεται εύκολα στο επιλεγέν κυτταρικό σύστημα και παράλληλα να είναι ευαίσθητος στην αντιική δράση της IFN².

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται, ότι οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν τις βιολογικές μεθόδους μέτρησης της IFN και των αναστολέων της είναι: α) το χρησιμοποιούμενο κυτταρικό σύστημα (καλλιέργεια κυττάρων) β) ο τύπος του ιού που χρησιμοποιείται για την εκτίμηση της αντιικής δράσης της IFN και γ) ο τύπος της IFN.

Στα πειράματα της παρούσης μελέτης, προκειμένου να διερευνηθούν η σημασία της κυτταρικής εξειδίκευσης και η συσχέτιση αυτής με τη δράση βιολογικών τροποποιητών του τύπου της IFN- α και των

αναστολέων της, χρησιμοποιήθηκαν κυτταροκαλλιέργειες εκ τριών διαφορετικών τύπων κυττάρων. Συγκεκριμένα χρησιμοποιήθηκαν: α) η κυτταρική σειρά A₅₄₉, προερχόμενη από καρκινωματώδη πνευμονικό ιστό ανθρώπου β) η κυτταρική σειρά Intestine-407, προερχόμενη από εμβρυϊκό ιστό νήστιδας και ειλεού ανθρώπου και γ) η κυτταρική σειρά Chang Liver, προερχόμενη από μη νεοπλασματικά ηπατικά κύτταρα ανθρώπου³.

Ως ιός αναφοράς χρησιμοποιήθηκε ο ιός της αφθώδους στοματίτιδας (Vesicular Stomatitis virus, VSV). Ο VSV παρουσιάζει μεγάλη ευαισθησία στη δράση της IFN, μπορεί να χρησιμοποιείται στη μέτρηση αυτής σε διαφορετικά κυτταρικά συστήματα καθ' όσον πολλαπλασιάζεται και προκαλεί cpe σε μία ποικιλία κυτταρικών τύπων, αναπτύσσεται γρήγορα σε σχέση με άλλους ιούς, είναι εύκολη η παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων αυτού και τέλος φυσικός ξενιστής του ιού δεν είναι ο άνθρωπος, με επακόλουθο η μέθοδος να είναι ασφαλής από πλευράς μόλυνσης των ασχολούμενων⁴.

Οι παραχθείσες κατόπιν ιικού εμβολιασμού σε καλλιέργειες κυττάρων L₉₂₉ ποσότητες του ιού VSV, αφού διαμοιράστηκαν ανά 100λ (0,1 ml) σε πλαστικά φιαλίδια τύπου Erpendorff, διατηρήθηκαν στους -70°C και χρησιμοποιήθηκαν καθ' όλη τη διάρκεια των πειραμάτων. Τιτλοποιήσεις των δειγμάτων του ιού επαναλαμβάνονταν ανά τακτά χρονικά διαστήματα.

Οι αναστολές της δράσης της IFN προσδιορίστηκαν έναντι της rIFN-α-2β (INTRON A, Schering Co USA). Το περιεχόμενο ενός φιαλιδίου IFN-α διαλύθηκε σε 1 ml αποστειρωμένου νερού. Το περιεχόμενο του φιαλιδίου μετά προσεκτική ανάμειξη διανεμήθηκε σε μικρότερες ποσότητες (ανά 50λ) σε φιαλίδια τύπου Erpendorff, φυλάχθηκε στους -45° C και χρησιμοποιήθηκε σε όλη τη διάρκεια των πειραμάτων. Τιτλοποιήσεις των δειγμάτων της IFN επαναλαμβάνονταν σε τακτικά χρονικά διαστήματα.

Σε κάθε μία από τις τρεις κυτταρικές σειρές που επελέγησαν για την ανίχνευση των αναστολέων της δράσης της IFN-α και πριν από τη διαδικασία προσδιορισμού των, προηγήθηκε τιτλοποίηση του ιού VSV, τιτλοποίηση του σκευάσματος της IFN-α-2β που χρησιμοποιήθηκε και φυσικά ανίχνευση της παρουσίας ενδογενούς IFN στους ορούς των ασθενών και των μαρτύρων. Ακολούθησε ο προσδιορισμός των αναστολέων της IFN-α, συμφώνως με το παρακάτω πρωτόκολλο.

Πρωτόκολλο ανίχνευσης αναστολέων της δράσης της IFN-α στα δείγματα των εξεταζομένων ορών με τη μέθοδο των cpe⁵⁻⁷

A. Ανάπτυξη μικροκαλλιέργειας κυττάρων.

1. Κατανομή εναιωρήματος κυττάρων σε πλακέτα μικροκαλλιέργειας 96 φρεατίων (costar) (2x10⁵ κύτταρα/ml, 0,2ml/φρεάτιο).

2. Επώαση σε 37°C με 5% CO₂ μέχρι την ανάπτυξη πλήρους ταπητίου (ηλικίας 72 ωρών).

B. Ανίχνευση αναστολέων IFN-α

1. Αραίωση 1:10 των δειγμάτων των εξεταζομένων ορών με υλικό RPMI no serum.

2. Αραίωση τιτλοποιημένου δείγματος IFN-α-2β με υλικό RPMI no serum μέχρι συγκεντρώσεως 20 U/ml.

3. Ανάμειξη ίσων όγκων αραιωμένου 1:10 δείγματος ορού και διαλύματος IFN συγκεντρώσεως 20 U/ml (τελική συγκέντρωση διαλύματος IFN 10 U/ml). Η συγκέντρωση αυτή της IFN (10 U/ml) προσφέρει πλήρη προστασία στον κυτταρικό πληθυσμό της καλλιέργειας έναντι των cpe των 100 μονάδων VSV.

4. Επώαση του μείγματος σε θερμοκρασία δωματίου για 1 ώρα.

5. Απομάκρυνση του θρεπτικού υλικού από τα φρεάτια και πρόσθεση 0,2ml από το μείγμα σε κάθε φρεάτιο (σε κάθε δείγμα ορού αντιστοιχούν 4 φρεάτια).

6. Επώαση της κυτταροκαλλιέργειας για 18-20 ώρες στους 37°C παρουσία CO₂ 5%.

7. Απομάκρυνση του μείγματος από όλα τα φρεάτια και προσθήκη 100 μονάδων ιού VSV (0,2ml/φρεάτιο).

8. Επώαση της καλλιέργειας για 48 ώρες στους 37°C παρουσία CO₂ 5%.

9. Εκτίμηση στο μικροσκόπιο των κυτταροπαθολογικών αλλοιώσεων (cpe) που προκαλεί ο ιός. Οι cpe αυτές αποτελούν τον έμμεσο δείκτη της παρουσίας αναστολέων της IFN-α στα εξεταζόμενα δείγματα ορών.

Αποτελέσματα

Ανίχνευση ενδογενούς ιντερφερόνης

Πριν από τον προσδιορισμό των αναστολέων της IFN στα δείγματα των ορών ασθενών και μαρτύρων, κρίθηκε απαραίτητο να προηγηθεί ο έλεγχος της παρουσίας ενδογενούς IFN στα παραπάνω δείγματα, δεδομένου ότι η πιθανή παρουσία της θα επηρέαζε όπως είναι φυσικό τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Η δοκιμασία ανίχνευσης ενδογενούς IFN έγινε και στις τέσσερις ομόλογες κυτταρικές σειρές (A₅₄₉, Intestine 407, Chang-Liver, Wish), που επελέγησαν για τις δοκιμασίες προσδιορισμού των αναστολέων της.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, μόνο ένας από τους 34 εξετασθέντες ορούς ανέστειλε εν μέρει την ανάπτυξη του ιού VSV. Με άλλους λόγους, ένας μόνο ορός παρουσίασε αντική δράση ενδεικτικής δραστη-

κότητας τύπου IFN (IFN – like activity). Η αντιική δράση του συγκεκριμένου ορού (ο οποίος προερχόταν από γυναίκα ασθενή πάσχουσα από μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος με ηπατικές μεταστάσεις), εκδηλώθηκε κυρίως στην κυτταρική σειρά Chang–Liver (κύτταρα από υγιές ήπαρ) και σε μικρότερο βαθμό στη σειρά A₅₄₉, (καρκινικά κύτταρα πνεύμονος).

Όσον αφορά τους ορούς των 34 μαρτύρων, ουδείς παρουσίασε αντιική δράση που να υπαινίσσεται την πιθανή παρουσία ενδογενούς IFN βιολογικά δραστηκής.

Προσδιορισμός επιπέδων αναστολέων IFN-α

Η ανίχνευση και ο προσδιορισμός των αναστολέων της δράσης της IFN-α αποτέλεσε το επόμενο και κύριο στάδιο των εργασιών της μελέτης αυτής. Βασίστηκε στην ίδια όπως προηγουμένως αρχή, δηλαδή τον ανταγωνισμό της αναστολής του ιού που προκαλεί μία δεδομένη ποσότητα IFN-α. Πριν από τη λεπτομερή παράθεση των αποτελεσμάτων των προσδιορισμών των αναστολέων της IFN στους εξετασθέντες ορούς ασθενών και μαρτύρων και για την πληρέστερη κατανόηση αυτών, κρίνεται σκόπιμη η παρεμβολή ορισμένων στοιχείων.

Αναλυτικά, όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο Μέθοδοι, η προσθήκη τιτλοποιημένου διαλύματος IFN σε μία ευαίσθητη σ' αυτήν κυτταροκαλλιέργεια σε συγκέντρωση 10 IU/ml, αναστέλλει πλήρως την ανάπτυξη του προστιθέμενου 24h αργότερα ιού αναφοράς (100 μονάδες VSV). Αντίθετα, η παρουσία στο διάλυμα-δείγμα αναστολέων έναντι της IFN, εμποδίζει σε ποικίλο βαθμό την εκδήλωση της αντιικής δράσης αυτής, επιτρέποντας την ανάπτυξη του ιού. Η εκτίμηση της ανάπτυξης του ιού βασίζεται στην παρατήρηση στο μικροσκόπιο της έκτασης της κυτταροπαθογόνου δράσης (cytopathic effect, cpe) της παραγόμενης από τον ιό στην κυτταροκαλλιέργεια. Η κυτταροπαθογόνος αυτή δράση υπολογίζεται από το 0 ως το 6. Το μηδέν υποδηλώνει το φυσιολογικό πλήρες μονόστιβο ταπήτιο κυττάρων. Από το 1 ως το 6 παρασπώνονται οι ενδείξεις 15%, 30%, 50%, 70%, 85% και 100% των κυττάρων τα οποία εμφανίζουν cpe⁵.

Είναι φανερό ότι όταν τα αποτελέσματα δείχνουν ποσοστό cpe 0%, τότε υπάρχει πλήρης (100%) προστασία του ταπήτιου των κυττάρων από το διάλυμα-δείγμα της IFN και συνεπώς η παρουσία αναστολέων της δράσης της είναι μηδενική. Αντίθετα όταν τα αποτελέσματα δείχνουν ποσοστό cpe 100%, τότε υπάρχει μηδενική προστασία του ταπήτιου των κυττάρων της καλλιέργειας από το διάλυμα-δείγμα της IFN, γεγονός που υπονοεί 100% αναστολή της δράσης της λόγω παρουσίας αναστολέων. Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι το ποσοστό % των cpe του ιού, αντιστοιχεί ευθέως στο % ποσοστό της αναστολής της δράσης της IFN στο εξεταζόμενο διάλυμα-δείγμα.

Βάσει των δεδομένων της διεθνούς βιβλιογραφίας⁵, για να θεωρηθεί ότι ένα διάλυμα-δείγμα περιέχει αναστολείς της IFN, θα πρέπει η ανασταλτική έναντι της IFN δράση την οποία αυτό προκαλεί να υπερβαίνει το 50% (>50%). Εάν η παραπάνω δράση του εξεταζόμενου δείγματος είναι ≤50%, θεωρείται ότι αυτό δεν περιέχει αναστολείς της IFN.

Στον πίνακα 2 αναλύονται τα αποτελέσματα των προσδιορισμών των αναστολέων στους ορούς των ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος, σε συσχέτιση με τον ιστολογικό τύπο του νεοπλασματος αυτού.

Ο πίνακας 2 δείχνει τη διαφορετική συμπεριφορά του μικροκυτταρικού (Small Cell Lung Cancer, SCLC) από τον μη μικροκυτταρικό (Non Small Cell Lung Cancer, NSCLC) καρκίνο του πνεύμονος, όσον αφορά την κατανομή της δράσης των αναστολέων της IFN στις τρεις ευαίσθητες κυτταρικές σειρές.

Η παρατηρούμενη διάσταση στα αποτελέσματα είναι περισσότερο έκδηλη στην κυτταρική σειρά A₅₄₉, (προερχόμενη από καρκινωμάτωδη πνευμονικό ιστό ανθρώπου), στην οποία το 70% των ορών από ασθενείς με SCLC και μόνον 37% από ασθενείς με NSCLC παρουσιάζει ανασταλτική έναντι της IFN δράση (P<0,01, στατιστικά λίαν σημαντικό). Στη σειρά Intestine-407, τα αντίστοιχα ποσοστά που βρέθηκαν ήταν 30% για το SCLC και 17% για το NSCLC. Παρατηρήθηκε δηλαδή η ίδια αναλογία (σχεδόν 2:1) στα ποσοστά των ορών από SCLC και NSCLC που

Πίνακας 2. Οροί ασθενών με καρκίνο (Ca) του πνεύμονος (μικροκυτταρικό και μη μικροκυτταρικό) που αναστέλλουν τη δράση της IFN σε καλλιέργειες διαφόρων τύπων κυττάρων (σε παρένθεση % αναλογία).

Τύπος νεοπλασίας πνεύμονος	Οροί με αντι-IFN δράση στις κυτταρικές σειρές			Οροί χωρίς αντι-IFN δράση
	Int. 407	Chang-Liver		
A ₅₄₉				
Μικροκυτταρικό Ca	*7/10 (70)	3/10 (30)	2/10 (20)	2/10 (20)
Μη μικροκυτταρικό Ca	9/24 (37)	4/24 (17)	9/24 (37)	6/24 (25)
Σύνολο	16/34 (47)	7/34 (21)	11/34 (32,3)	8/34 (23)

*Ο αριθμητής υποδηλώνει τον αριθμό των ορών που εκδηλώνουν αντι-IFN δράση, ο παρονομαστής το σύνολο των ορών που εξετάστηκαν.

ανέστειλαν τη δράση της IFN όπως στην προηγούμενη σειρά A₅₄₉, τα αποτελέσματα όμως εκμάνθησαν στη σειρά αυτή σε χαμηλότερα επίπεδα (P<0,05, στατιστικά σημαντικό). Στη σειρά Chang-Liver, τέλος, τα αποτελέσματα ήταν αντίστροφα. Συγκεκριμένα, στους ορούς από ασθενείς με NSCLC ανιχνεύθηκαν αναστολείς IFN σε διπλάσια σχεδόν συχνότητα (37% έναντι 20%), σε σχέση με τους προερχόμενους από ασθενείς με SCLC (P<0,05, στατιστικά σημαντικό).

Στους δύο πίνακες που ακολουθούν αναλύονται πλήρως τα επί μέρους αποτελέσματα των προσδιορισμών των αναστολέων πρώτα στους ορούς των ασθενών με SCLC (Πίνακας 3) και μετά σε αυτούς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος (Πίνακας 4), σε συσχέτιση με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών.

Στον πίνακα 3 διακρίνονται τα εξής στοιχεία που αφορούν τους ορούς από μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος: 1. Η αντι-IFN δραστηριότητα των ορών εκφράζεται συνολικά σε ποσοστό 80% και κυρίως στη σειρά A₅₄₉, (7 στους 10 ορούς). 2. Τέσσερις στους 10 ορούς εκφράζουν τη δράση τους αποκλειστικά στη σειρά A₅₄₉, δύο ορούς στις σειρές A₅₄₉, και Intestine-407, ένας στις σειρές A₅₄₉, και Chang-Liver και ένας στις Intestine-407 και Chang-Liver. 3. Κανένας από τους ορούς δεν εκφράζει αντι-IFN δράση και στις τρεις κυτταρικές σειρές. 4. Αναφορικά με τη σχέση της ευαισθησίας της χρησιμοποιούμενης κυτταρικής σειράς με τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών, ενδιαφέρον παρουσιάζει η διαπίστωση ότι η ευαισθησία στη σειρά A₅₄₉, συνδυάζεται με την παρουσία μεταστατικής νόσου, ενώ αντίθετα η ευαισθησία στη σειρά Intestine-407 (3 ορούς στους 10), όπως και η απουσία ευαισθησίας σε οποιαδήποτε σειρά (2 ορούς) συνδυάζονται με την απουσία μεταστατικής νόσου.

Από τον πίνακα 4 συμπεραίνονται τα ακόλουθα στοιχεία που αφορούν τους ορούς από μη μικροκυτ-

ταρικό Ca πνεύμονος: 1. Η αντι-IFN δραστηριότητα των ορών εκφράζεται σε ποσοστό 75% (18 στους 24 ορούς), ενώ 6 στους 24 ορούς (ποσοστό 25%) δεν εμφανίζουν αντι-IFN δράση σε οποιαδήποτε από τις τρεις κυτταρικές σειρές. 2. Από τους 18 ορούς που αναστέλλουν τη δράση της IFN 7 (29%) εκφράζουν τη δραστηριότητά τους αποκλειστικά στη σειρά A₅₄₉, ένας ορός αποκλειστικά στη σειρά Intestine-407, 6 ορούς (25 %) στη σειρά Chang-Liver και τέσσερις σε περισσότερες από μία κυτταρικές σειρές. 3. Κανένας από τους ορούς που εξετάστηκαν δεν εμφανίζει αντι-IFN δράση και στις τρεις κυτταρικές σειρές. 4. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της κυτταρικής σειράς που σημειώνεται η αντι-IFN δράση των ορών και των κλινικών χαρακτηριστικών και ιστολογικών δεδομένων των ασθενών. Έτσι η ευαισθησία στην κυτταρική σειρά A₅₄₉, συνδυάζεται κατά κανόνα κλινικά με την παρουσία μεταστατικής νόσου και ιστολογικά με επιδερμοειδές νεόπλασμα. Η ευαισθησία στη σειρά Chang-Liver επίσης συνδυάζεται κλινικά με την παρουσία μεταστάσεων, αλλά χαρακτηρίζει κυρίως ορούς προερχόμενους από αδενοκαρκινώματα. Στα κύτταρα Intestine-407 εκφράζεται η αντι-IFN δράση ορών προερχομένων είτε από αδενοκαρκινώματα είτε από επιδερμοειδή νεοπλασμάτα του πνεύμονος, ενώ η ευαισθησία στη σειρά αυτή συνδυάζεται με την απουσία μεταστατικής νόσου. Τέλος, η απουσία ευαισθησίας σε οποιαδήποτε κυτταρική σειρά, χαρακτηρίζει ορούς από επιδερμοειδείς καρκίνους του πνεύμονος χωρίς μεταστάσεις.

Όσον αφορά τους ορούς των μαρτύρων, ουδείς από τους 34 ορούς ενεφάνισε αξιολογήσιμη αντι-IFN δραστηριότητα, σε οποιαδήποτε από τις τρεις χρησιμοποιηθείσες κυτταρικές σειρές.

Πίνακας 3. Ορούς ασθενών με μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος που εμφανίζουν αντι-IFN δράση σε καλλιέργειες διαφορετικών τύπων κυττάρων. Συσχέτιση με τα κλινικά χαρακτηριστικά ασθενών (σε παρένθεση % αναλογία).

Κυτταρική σειρά όπου σημειώθηκε αντι-IFN δράση	Ορούς με αντι-IFN δράση	Κλινικά χαρακτηριστικά
A ₅₄₉ (αποκλειστικά)	4/10 ¹ (40) ²	Μεταστάσεις
Int.-407 »	0/10 (0)	
Chang-Liver »	0/10 (0)	
A ₅₄₉ + Int.-407	2/10 (20)	Όχι μεταστάσεις
A ₅₄₉ + Chang-Liver	1/10 (10)	Μεταστάσεις
Int.-407 + Chang-Liver	1/10 (10)	Όχι μεταστάσεις
Σε όλες τις σειρές	0/10 (0)	
Σύνολο	8/10 (80)	
Σε ουδεμία σειρά	2/10 (20)	Όχι μεταστάσεις

¹Ο αριθμητής υποδηλώνει τον αριθμό των ορών που εκδηλώνει αντι-IFN δράση, ο παρονομαστής το σύνολο των ορών που εξετάστηκαν.

²Με τον περιορισμό του μικρού αριθμού των ορών που μετρήθηκαν.

Πίνακας 4. Οροί ασθενών με μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος που εμφανίζουν αντι-IFN δράση σε καλλιέργειες διαφορετικών τύπων κυττάρων. Συσχέτιση με κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών (σε παρένθεση % αναλογία).

Κυτταρική σειρά όπου σημειώθηκε αντι-IFN δράση	Οροί με αντι-IFN δράση	Κλινικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά
A ₅₄₉ (αποκλειστικά)	* 7/24 (29)	Μεταστάσεις-Επιδερμοειδές Ca
Int.-407 »	1/24 (4)	Όχι μεταστάσεις-Επιδερμοειδές Ca
Chang-Liver »	6/24 (25)	Μεταστάσεις-Αδeno- Ca
A ₅₄₉ + Int.-407	1/24 (4)	Όχι μεταστάσεις-Αδeno- Ca
A ₅₄₉ + Chang-Liver	1/24 (10)	Μεταστάσεις- Αδeno- Ca
Int.-407 + Chang-Liver	2/24 (10)	Όχι μεταστάσεις- Επιδερμοειδές Ca
Σε όλες τις σειρές	0/24 (0)	
Σύνολο	18/24 (75)	
Σε ουδεμία σειρά	6/24 (20)	Όχι μεταστάσεις-Επιδερμοειδές Ca

*Ο αριθμητής υποδηλώνει τον αριθμό των ορών που εκδηλώνει αντι-IFN δράση, ο παρονομαστής το σύνολο των ορών που εξετάστηκαν.

Συζήτηση

Προσδιορισμός ενδογενούς IFN

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, ένας μόνο από τους 34 εξετασθέντες ορούς ασθενών (προερχόμενος από γυναίκα πάσχουσα από μη μικροκυτταρικό Ca πνεύμονος με ηπατικές μεταστάσεις) και ουδείς από τους ορούς των 34 μαρτύρων παρουσίασε αντιική δράση που να υπαινίσσεται την παρουσία ενδογενούς IFN βιολογικά δραστικής.

Τα παραπάνω ευρήματα συμφωνούν με τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αναφέρουν ότι γενικά δεν ανιχνεύεται σε υψηλό ποσοστό IFN, ούτε στους ορούς φυσιολογικών ατόμων⁸ ούτε στους ορούς ασθενών πασχόντων από κακοήγη νοσήματα⁹.

Όσον αφορά την αντιική δράση του συγκεκριμένου ορού, αυτή εκδηλώθηκε εκλεκτικά σε εκείνες τις κυτταρικές σειρές (A₅₄₉ και Chang Liver), με τις οποίες το νεόπλασμα της ασθενούς παρουσιάζει ιστολογική συγγένεια. Η τελευταία αυτή παρατήρηση, εάν δεν είναι αποτέλεσμα συμπτώσεως, είναι οπωσδήποτε ενδιαφέρουσα και απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση.

Τέλος πρέπει να τονισθεί ότι η παραπάνω ασθενής, όπως οι υπόλοιποι ασθενείς και οι μάρτυρες, δεν παρουσίασαν κατά το χρόνο της αιμοληψίας ενδείξεις προσφάτου ιογενούς λοιμώξεως που θα δικαιολογούσαν ίσως την παρουσία ενδογενούς IFN στους ορούς.

Προσδιορισμός αναστολέων IFN

Η φιλολογία για τους αναστολείς της δράσης της ιντερφερόνης αρχίζει αμέσως μετά την ανακάλυψη της το 1957. Αρχικά το ενδιαφέρον περιοριζόταν στους αναστολείς της αντιικής δράσης της IFN (άλλωστε μόνο αυτή ήταν γνωστή) και η έρευνα αφο-

ρούσε σε κυτταροκαλλιέργειες, όπου μετά τη μόλυνση με ιό αναφοράς προσδιορίζονταν τα επίπεδα της IFN, αλλά και ουσιών που ανέστειλαν την αντιική δράση της¹⁰.

Με την είσοδο της IFN στην κλινική έρευνα, αναζωπυρώνεται το ενδιαφέρον για την ύπαρξη ουσιών που ανταγωνίζονται τη δράση της IFN στα διάφορα βιολογικά υγρά.

Έτσι ο Chanγ και συν. το 1965 ανίχνευσαν την ύπαρξη ανταγωνιστών της δράσης της IFN σε σαρκοματώδη αλλά και φυσιολογικό μυϊκό ιστό ποντικού και ανθρώπου. Οι ουσίες που θεωρήθηκαν υπεύθυνες για την ανασταλτική έναντι της IFN δραστηριότητα, χαρακτηρίστηκαν σαν σαρκολεκτίνες¹¹. Παρόμοιες ουσίες ανιχνεύθηκαν πολύ αργότερα σε αίμα από ανθρώπινο πλακούντα¹².

Ο Cesarío και συν. (1973) μελέτησαν την ανασταλτική έναντι της IFN δράση σωματικών υγρών (στέλος, εγκεφαλονωτιαίο υγρό, πλευριτικό υγρό, χολή, κόπρανα, ούρα) και διεπίστωσαν πράγματι την ύπαρξη αντι-IFN δράσης, την οποία απέδωσαν στην παρουσία κάποιου διαλυτού παράγοντα¹³. Η ίδια ερευνητική ομάδα (1977) μελέτησε τη συμπεριφορά της IFN-β και της IFN-α ύστερα από έκθεση σε σωματικά υγρά. Η μελέτη έδειξε ότι η IFN-α εμφανίζεται σταθερότερη της IFN-β στη δράση εγκεφαλονωτιαίου υγρού, σιέλου, ορού, ούρων και χολής¹⁴.

Το γεγονός ότι και άλλες μελέτες συμφωνούσαν με αυτή την άποψη, έφερε την IFN-α πρώτη στη κλινική χρήση. Έτσι η χρησιμοποίησή της σε ευρεία κλίμακα και η διαπίστωση της μειωμένης αποτελεσματικότητάς της σε ορισμένους τύπους καρκίνου, αναθέρμανε το ενδιαφέρον για την έρευνα των αναστολέων της IFN και γενικά για την ανίχνευση ουσιών που ενδέχεται να επηρεάζουν τη δράση της in vivo. Έτσι, και πάλι ο Cesarío και συν. (1979) ανέφεραν ότι μετά από έγχυση υψηλών δόσεων IFN σε υγιείς ενή-

λικες, με δυσκολία ανιχνεύθηκε στην κυκλοφορία IFN ή και δεν ανιχνεύθηκε καθόλου. Οι ερευνητές απέδωσαν το γεγονός σε αδρανιοποίηση ή αναστολή της IFN¹⁵.

Ο Ikossi και συν. (1984) μελέτησαν την παρουσία αναστολέων IFN στο πλάσμα ασθενών με AIDS και ασθενών με σάρκωμα Karosi μη σχετιζόμενου με AIDS. Η χρησιμοποιηθείσα μέθοδος ήταν βιολογική και στηρίχθηκε στην αναστολή της κυτταροπαθογόνου δράσης του ιού της αφθώδους στοματίτιδας (VSV) σε καλλιέργεια ινοβλαστών. Αναστολείς βρέθηκαν σε 11 από τους 14 ασθενείς με AIDS, ενώ δεν ανιχνεύθηκαν στους ασθενείς με σάρκωμα Karosi ούτε σε 75 υγιείς μάρτυρες¹⁶.

Ο Ambrus και συν. (1988) μελέτησαν δείγματα ορών από 12 ασθενείς με συστηματικό ερυθματώδη λύκο αναζητώντας την παρουσία αναστολέων της IFN. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε επίσης βιολογική μέθοδος. Πέντε από τα 12 εξετασθέντα δείγματα παρουσίασαν σημαντική ανασταλτική δράση έναντι της IFN¹⁷. Σε άλλη μελέτη, η ίδια ερευνητική ομάδα (1991) αναζήτησε αναστολείς της IFN σε 121 ασθενείς με AIDS, σάρκωμα Karosi, ερπητική λοίμωξη, ARC και σε 70 υγιείς μάρτυρες. Στην έρευνα χρησιμοποιήθηκε βιολογική μέθοδος. Βρέθηκαν αναστολείς σε δύο μόνον δείγματα που ανήκαν σε ασθενείς με AIDS¹⁸.

Ο Chadha και συν. (1991) μελέτησαν την παρουσία αναστολέων IFN στον ορό 13 ασθενών με καρκίνο του τραχήλου της μήτρας και 40 υγιών μαρτύρων. Σε όλους τους ορούς των ασθενών ανιχνεύθηκε αφ' ενός η παρουσία ενδογενούς IFN, αφ' ετέρου η παρουσία αναστολέων της δράσης της, οι οποίοι δεν ήσαν αντισώματα. Τα επίπεδα των αναστολέων μειώθηκαν μετά από επιτυχημένη ακτινοθεραπεία ή χημειοθεραπεία. Στους ορούς των μαρτύρων δεν ανιχνεύθηκε IFN ούτε αναστολείς της δράσης της¹⁹. Ο Parmely και συν. (1991) χρησιμοποιώντας βιολογική μέθοδο, διαπίστωσαν ότι οι οροί ασθενών με λοίμωξη από ψευδομονάδα *aeruginosa* παρουσίασαν ανασταλτική δράση έναντι της IFN. Το γεγονός απεδόθη στην παρουσία των ενζύμων πρωτεάση και ελαστάση, παραγομένων από το παραπάνω βακτήριο, τα οποία πράγματι ασκούν ανασταλτική δράση έναντι πολλών κυτταροκινών²⁰. Ο Chadha και συν. (1991) αναφέρουν την παρουσία αναστολέων της IFN στον ορό ασθενών με συστηματικό ερυθματώδη λύκο σε προχωρημένο κλινικό στάδιο. Οι αναστολείς αυτοί ανέστειλαν την αντιική δραστηριότητα και των τριών τύπων ανθρώπινης IFN και οι υπάρχουσες ενδείξεις συγκλίνουν στο ότι δεν πρόκειται περί αντισωμάτων, αλλά ούτε περί ουσιών που ασκούν δράση πρωτεάσης στο πλάσμα²¹.

Ο Bertran και συν. (1992) διαπίστωσαν την ύπαρξη ανασταλτικής δράσης έναντι της IFN- γ στους ορούς

ασθενών με σαρκοείδωση, ενώ δεν παρατήρησαν ανάλογη δράση στους ορούς υγιών μαρτύρων²². Ο Ambrus και συν. (1992) μελέτησαν την περίπτωση ενός ασθενούς με προχωρημένη κοκκιωμάτωση και αγγειίτιδα Wegener. Χρησιμοποιώντας βιολογικές μεθόδους για την ανίχνευση αναστολέων της IFN στον ορό, βρήκαν ότι παρουσίαζε 35 RPMI u/ml αντι-IFN δραστικότητα, όταν 1 μονάδα RPMI αντι-IFN δραστικότητας δύναται να αναστείλει την αντιική δράση 25 IU ανθρώπινης IFN- α . Να σημειωθεί ότι στους ορούς 100 και πλέον, κατά τεκμήριο υγιών ατόμων που είχαν εξετασθεί προηγουμένως, δεν ανιχνεύθηκαν αναστολείς της IFN²³. Τον ίδιο χρόνο (1992) ο Aszalos και συν. χρησιμοποιώντας βιολογική μέθοδο διαπίστωσαν ότι αρκετοί οροί από ασθενείς με AIDS, κακοήγη νεοπλάσματα και συστηματικό ερυθματώδη λύκο, φαίνεται να παρεμποδίζουν την αντιπολλαπλασιαστική δράση της IFN στη κυτταρική σειρά Daudi. Το γεγονός απεδόθη στην παρουσία αναστολέων της IFN στους ορούς αυτούς²⁴. Το 1993 οι Τσαντάκης και Χαβρεδάκη αναφέρουν την παρουσία αναστολέων της IFN σε υψηλό ποσοστό ορών από ασθενείς με κακοήγη νεοπλάσματα, σε αντίθεση με τους μάρτυρες, στους ορούς των οποίων δεν ανιχνεύθηκαν αναστολείς²⁵. Ο Madenica και συν. (1994) ανίχνευαν την παρουσία αναστολέων της IFN σε ορούς ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας. Η απομάκρυνσή του μάλιστα συνδέθηκε αφ' ενός με αύξηση των επιπέδων της IFN στους ορούς, αφ' ετέρου με κλινική βελτίωση των ασθενών²⁶.

Τέλος, η Huschart και συν. (1995) απέδειξαν την παρουσία αναστολέων της IFN στους ορούς ασθενών με σκλήρυνση κατά πλάκας και καρκίνο. Χαρακτηριστικό είναι μάλιστα το γεγονός ότι η ανταπόκριση των ασθενών στη γενόμενη θεραπεία (πλασμαφαίρεση και ιντερφερόνη α και γ στην πολλαπλή σκλήρυνση και συνδυασμός ιντερφερόνης α και χημειοθεραπείας στους καρκίνους) σχετίζεται άμεσα με την ελάττωση των επιπέδων των αναστολέων, με παράλληλη αύξηση των επιπέδων της IFN στους ορούς²⁷.

Όπως διαπιστώνεται από την αναφερόμενη βιβλιογραφία, το θέμα των αναστολέων της IFN γίνεται επίκαιρο τα τελευταία χρόνια και οι σχετικές εργασίες αυξάνουν σε αριθμό. Σαν παράγοντες που επηρεάζουν (αναστέλλουν) τη δράση των ιντερφερόνων αναφέρονται αυξητικοί παράγοντες, αναστολείς προϊόντα ιών, ιστικοί ανταγωνιστές, ανόργανες ουσίες, φαρμακευτικοί παράγοντες καθώς και άλλες κυτταροκίνες. Όσον αφορά τον μηχανισμό της αναστολής, αυτή δυνατόν να αφορά βασικά στάδια όπως η παρεμπόδιση της μεταγραφής του γονιδίου ή η αποσταθεροποίηση του μηνύματος (mRNA), δυνατόν όμως να αφορά τους υποδοχείς της IFN, η αναστολή της έκφρασης των οποίων είναι ενδεχόμενο να γίνει

στο μεταγραφικό ή στο μεταμεταγραφικό στάδιο. Γενικά, πρόσφατες μελέτες συμφωνούν ότι ο ρόλος των υποδοχέων της IFN στο φαινόμενο της αναστολής θα αποδειχθεί σημαντικός²⁸.

Η παρούσα μελέτη είχε σαν σκοπό σε πρώτη φάση να διερευνήσει την ανασταλτική έναντι της IFN-α δραστηριότητα ορών ασθενών πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονος, σε μια προσπάθεια να εξηγήσει τα μάλλον πτωχά αποτελέσματα που παρουσιάζει η μέχρι σήμερα χρήση της IFN-α στη θεραπεία της νόσου.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα (πίνακες 2, 3, 4), το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος (SCLC) συμπεριφέρεται διαφορετικά από το μη μικροκυτταρικό (NSCLC), όσον αφορά τη συχνότητα ανίχνευσης αναστολέων της IFN στους αντίστοιχους ορούς. Το γεγονός παρατηρήθηκε και στις τρεις κυτταρικές σειρές (A₅₄₉, Intestine-407, Chang-Liver).

Επίσης, η αντι-IFN δραστηριότητα των ορών των προερχομένων τόσο από το SCLC όσο από το NSCLC, ποικίλλει από σειρά σε σειρά. Ακόμη, προκειμένου για το μικροκυτταρικό καρκίνωμα του πνεύμονος, η ευαισθησία στη σειρά A₅₄₉ συνδυάζεται με την παρουσία μεταστατικής νόσου, ενώ αντίθετα η ευαισθησία στη σειρά Int.-407 συνδυάζεται με απουσία μεταστατικής νόσου.

Όσον αφορά το μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος, η ευαισθησία στη σειρά A₅₄₉ συνδυάζεται κατά κανόνα κλινικά με την παρουσία μεταστατικής νόσου και ιστολογικά με επιδερμοειδές νεόπλασμα. Η ευαισθησία στα κύτταρα Chang-Liver συνδυάζεται και αυτή κλινικά με την παρουσία μεταστάσεων, αλλά ιστολογικά με αδενοκαρκίνωμα. Τέλος, η ευαισθησία στη σειρά Int.-407 κλινικά συνδυάζεται με απουσία μεταστατικής νόσου, ενώ ιστολογικά είτε με επιδερμοειδές νεόπλασμα είτε με αδενοκαρκίνωμα.

Η διαφορετική συμπεριφορά του μικροκυτταρικού καρκινώματος του πνεύμονος σε σχέση με το μη μικροκυτταρικό δεν εκπλήσσει. Το SCLC θεωρείται σαν μία ιδιαίτερη κλινικοπαθολογοανατομική οντότητα, με διαφορετική πρόγνωση και φυσικά με διαφορετική θεραπευτική προσέγγιση²⁹. Εντυπωσιάζει όμως το γεγονός ότι η διαφορετική αυτή συμπεριφορά εκδηλώνεται κυρίως στη σειρά A₅₄₉, η οποία ως γνωστόν προέρχεται από καρκινωμάτωση πνευμονικό ιστό. Στην υπάρχουσα ιστολογική συγγένεια θα πρέπει ίσως να αποδοθεί η παρατηρηθείσα αυξημένη διακριτική ικανότητα της σειράς A₅₄₉, όσον αφορά το SCI-C και το NSCLC.

Η διακύμανση την οποία εμφανίζει η αντι-IFN δραστηριότητα των ορών των προερχομένων και από τους δύο τύπους νεοπλασιών του πνεύμονος, στις 3 γνωστές κυτταρικές σειρές, αποτελεί ισχυρή απόδειξη της συσχέτισης της κυτταρικής εξειδίκευσης (cell

specificity) της σειράς, με τη δράση των βιολογικών τροποποιητών (IFN και αναστολείς). Δεν αποκλείεται μάλιστα η παρατηρηθείσα διαφοροποίηση στα αποτελέσματα να σχετίζεται με τη διαφορετική έκφραση των υποδοχέων της IFN-α στα κύτταρα των χρησιμοποιηθεισών στη μελέτη κυτταρικών σειρών.

Πρακτικό ενδιαφέρον παρουσιάζει επίσης η συσχέτιση των αποτελεσμάτων των μετρήσεων με τα κλινικά και ιστολογικά δεδομένα των ασθενών. Αν και ο αριθμός των εξετασθέντων ορών είναι μικρός για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, από τα αποτελέσματα δεν μπορεί να αποκλεισθεί η πιθανότητα μελλοντικής χρησιμοποίησης του προσδιορισμού των αναστολέων της IFN, σαν διαγνωστικού ή προγνωστικού δείκτη του καρκίνου του πνεύμονος.

Για όλα τα παραπάνω, όπως και για τη σημασία της παρουσίας των αναστολέων της IFN-α στη θεραπευτική του καρκίνου του πνεύμονος, θα απαιτηθεί ασφαλώς περαιτέρω διερεύνηση.

Η ανάπτυξη αντισωμάτων και η πιθανότητα να οφείλεται στην παρουσία αυτών η ανασταλτική δραστηριότητα κάποιων ορών έναντι της IFN, ήταν μεταξύ των παραγόντων που επίσης διερευνήθηκαν. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι IFNs αποτελούν ασθενή αντιγονικά μόρια και ως εκ τούτου ένα μικρό ποσοστό ασθενών αναπτύσσει αντισώματα και μάλιστα ύστερα από τη χορήγηση IFN για μεγάλο χρονικό διάστημα και σε υψηλές δόσεις³⁰⁻³². Επιπλέον, ακόμη και στην περίπτωση ανάπτυξης αντισωμάτων, βρέθηκε ότι αυτά ανήκουν σε δύο κυρίως τύπους. Ο ένας αφορά αντισώματα που μπορούν να αδρανοποιήσουν την IFN και ο άλλος αντισώματα που δεν φαίνεται να επηρεάζουν τη δράση της IFN. Όμως το φαινόμενο της ανάπτυξης των αντισωμάτων δεν φαίνεται να έχει σχέση με τα κλινικά αποτελέσματα και δεν βρέθηκε να συνδέεται με τη διακοπή της ανταπόκρισης στη χορηγούμενη IFN³³.

Σε μια μεγάλη σειρά περιστατικών που μελετήθηκαν για την παρουσία αντισωμάτων έναντι της IFN που περιλάμβανε 1103 ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα, ανιχνεύθηκαν αντισώματα έναντι της IFN σε ποσοστό περίπου 10%. Η ίδια μελέτη περιλάμβανε 604 υγιείς μάρτυρες, στους οποίους δεν ανιχνεύθηκαν τέτοιου τύπου αντισώματα³⁴.

Οι Hooks και συν. ήδη από το 1979³⁵ ανίχνευαν δραστηριότητα IFN τύπου II σε ορό ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα. Αργότερα (1982) διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για μια άτυπη IFN-α, που παράγεται στα αυτοάνοσα νοσήματα και αποτελεί ερέθισμα για το ανοσοποιητικό σύστημα για την παραγωγή αυτοαντισωμάτων³⁶. Μια δεκαετία αργότερα ο Catani και συν. (1993) από την Ιταλία, μελέτησαν την *in vitro* αναστολή της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης της IFN-α-2a, από αντισώματα αναπτυσθέντα κατά τη διάρκεια θεραπείας για πρωτοπαθή θρομβοκυττά-

ρωση. Από τη μελέτη διαπιστώθηκε η πράγματι υψηλή δραστηριότητα, αλλά και εξειδίκευση των αντισωμάτων αυτών έναντι της αντιπολλαπλασιαστικής δράσης της IFN- α -2a³⁷.

Τέλος οι Brand και συν. σε πρόσφατη μελέτη τους (1994), ισχυρίζονται ότι τα αντισώματα που αναπτύσσονται έναντι μιας μεμονωμένης ανασυνδυασμένης ιντερφερόνης- α , μπορούν να εξουδετερώσουν πολλούς ακόμη υπότυπους αυτής^{38,39}.

Στην παρούσα μελέτη, η περίπτωση υπάρξεως αντισωμάτων και η πιθανότητα να οφείλεται σε αυτά η ανασταλτική δράση που παρουσιάζουν ορισμένοι οροί έναντι της IFN έχει αποκλεισθεί. Και αυτό διότι η μελέτη δεν συμπεριέλαβε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα ή ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε οποιαδήποτε θεραπεία και ιδιαίτερα με ιντερφερόνη.

Συμπερασματικά αναφέρεται ότι οι παράγοντες

εκείνοι του ορού ορισμένων ασθενών με καρκίνο του πνεύμονος, που αναστέλουν την αντιική δράση της IFN- α σε βιολογικά συστήματα ευαίσθητα σε αυτή (πρότυπες κυτταροκαλλιέργειες), δεν αποτελούν αντισώματα, αλλά ουσίες η ακριβής φύση των οποίων δεν έχει ακόμη διευκρινισθεί.

Η περαιτέρω διερεύνηση της σημασίας της παρουσίας των αναστολέων της IFN- α στο ορό των πασχόντων από καρκίνο του πνεύμονος αλλά και άλλα κακοήθη νοσήματα, η μελέτη της ακριβούς φύσης των παραγόντων αυτών καθώς και η εξέταση του ρόλου τους στη λειτουργία του δικτύου των κυττοκινών, θα οδηγήσουν ασφαλώς στην πληρέστερη κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που εμπλέκονται στην πορεία εμφάνισης της κακοήθους νόσου, ώστε να αξιοποιηθούν μελλοντικά καλύτερα οι θεραπευτικές δυνατότητες των ιντερφερονών.

Summary

Factors inhibiting Interferon (IFN) activity in serum from patients with lung cancer and their clinical significance

C. Karmaniolas, S. Papavassiliou, T. Papalambros, T. Voudouri, D. Poulou, I. Papa

Natural inhibitors to various cytokines and IFNs have been documented in several in vitro as well as in vivo systems. The presence of IFN-blocking activity in cancer patients may contribute to their variable response to interferon treatment. The aim of this study was to search the presence of IFN- α inhibitors in sera from patients with lung cancer and to investigate their probable diagnostic or prognostic significance. Thirty four patients with histologically proved lung cancer (10 with Small Cell Lung Carcinoma and 24 with Non Small Cell Lung Carcinoma) were included in the study. Thirty four sera from healthy blood donors were used as controls. An IFN-bioassay was used for the measurements of serum IFN-like and IFN-blocking activity. In brief, the presence of endogenous IFN and IFN- α inhibitors was determined by assaying the inhibition of the virus specific cytopathic effect (cpe) of the vesicular stomatitis virus, in three epithelial cell lines (A₅₄₉, Intestine-407 and Chang Liver cells), which they have already been exposed either to a serum sample, or to the mixture of serum and diluted IFN- α . The pattern of IFN-blocking activity in the three aforementioned cell lines is different for Small Cell Lung Carcinoma and Non Small Cell Lung Carcinoma patients' sera. In relation to clinical characteristics, sera exerting IFN-blocking activity in A₅₄₉ cells, include either Small Cell Lung Carcinoma patients with metastasis or patients with squamous cancer with metastasis. Patients with prominent serum IFN-blocking activity in Chang Liver cells have been diagnosed as adenocarcinoma of the lung with metastases but the serum samples exerting IFN-blocking activity in intestine-407 cells have been collected from patients without metastases. The correlation between the presence of IFN- α inhibitors in lung cancer patients' serum and the clinical and histological characteristics of the patients is evident but needs further investigation.

PNEUMON 1996, 9 (3): 178-187

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Meager A. Quantification of interferons by antiviral assays and their standardization. 1987, 129-147 in Lymphokines and Interferons a practical approach. IRL Press, Oxford Washington D.C.
2. Lewis JA. Biological assays for interferons. 1987, 73-87. IRL Press, Oxford Washington D.C.
3. American Tissue Culture Collection. Catalogue of cell lines. 1992. 7th ed.
4. Goorha R. Preparation and assay of vesicular stomatitis virus. Methods in Enzymology. 1981, 78: 309-312.

5. Kawade Y. Quantitation of neutralization of interferon by antibody. *Methods in enzymology* 1987, 119: 558–576.
6. Kawade Y. Procedure of antibody titration. *Immunology* 1985, vol. 56.
7. Plummer O, Streichan U, Heimpel H, Porzsolt F. Sensitive antiproliferative neutralization assay for the detection of neutralizing IFN- α and IFN- β antibodies. *J Immunol Methods* 1994, 171: 45–53.
8. Tovey MG. The expression of cytokines in the organs of normal individuals: role in homeostasis. *J Biol Reg Hom Agents* 1988, 2: 87–92.
9. Horn Y, Zeidman JL, Heller A, Salzberg S. Serum Interferon as a biological marker in malignant tumors. *Oncology* 1985, 42: 164–168.
10. Sheaff ET. A substance enhancing virus growth and antagonistic to interferon action. *Canadian Journal of Microbiology* 1968, 14: 965–969.
11. Chany C. Interferons and sarcolectins in Coordinated Cell Growth. *J Interf Res* 1987, 7: 569–574.
12. Duc-Goiran P, Robert-Galliot B, Chany C. Unusual apparently constitutive interferons and antagonists in human placental blood. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985, 82: 5010–5014.
13. Cesario TC, Mandell A, Tilles G. Inactivation of human interferon by body fluids. *PSEBM* 1973, 144: 1030–1032.
14. Cesario T. The effects of body fluids in polynucleotide induced fibroblast interferon and virus induced leukocyte interferon. *Proc Soc Exp Biol Med* 1977, 155: 583–587.
15. Cesario T, Vaziri N, Slater L. Inactivators of fibroblast interferon found in human serum. *J Infect Immunity* 1979, 24: 851–855.
16. Ikossi – O' Connor MG, Ambrus JL, West T. Interferon and interferon inactivators in patients with acquired immune deficiency syndrome and Kaposi's sarcoma. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1984, 45: 271–277.
17. Ambrus JL, Ambrus JL Jr, Chadha KC. Interferon inhibitors in Lupus Erythematosus. *N Engl J Med* 1988, 319, 9: 582.
18. Ambrus JL et al. Interferon and interferon inhibitor levels in patients infected with varicella – zoster virus, acquired immunodeficiency syndrome, acquired immunodeficiency syndrome – related complex, or Kaposi's sarcoma and in normal individuals. *Am J Med* 1991, 87: 405–407.
19. Chadha KC, Ambrus JL, Halpern J, Khalil M, Hreshchyn M. The Interferon system in carcinoma of the cervix. *Cancer* 1991, 67: 87–90.
20. Parmely M, Gale A, Clabangh M, Horvat R, Zhou W. Proteolytic inactivation of cytokines by *Pseudomonas aeruginosa*. *Infect-Immun* 1991, 58: 3009–14.
21. Chadha KC, Ambrus JL, Stadler I, Ambrus JL Jr. Interferon inhibitor in the blood of patients with systemic lupus erythematosus. *J Biol Regul Homeost Agents* 1991, 5: 1–9.
22. Bertran G, Arzt E, Resnik E, Mosca C, Nahmod V. Inhibition of interferon gamma production by peripheral blood mononuclear leukocytes of patients with sarcoidosis. Pathogenic implications. *Chest*, 1992, 101: 996–9.
23. Ambrus JL, Chadha KC. Interferon inhibitors in Wegener granulomatosis and vasculitis. *Annals of Internal Medicine* 1992, vol. 114.
24. Aszalos A, Chadha KC, Stadler I, Ambrus JL Jr, Ambrus JL. Effect of an interferon inhibitor on the antiproliferative signal of Interferon- α . *Biochem Med Metab Biol* 1991, 2: 267–270.
25. Tsantakis G, Schizas N, Havredaki M. Interferon inhibitors and/or inactivators in sera from patients with neoplasias. *Arch Immunol et Ther Experim* 1993, 41: 335–7.
26. Medenica RD, Mukerjee S, Huschart T, Corbitt W. Interferon inhibitor factor predicting success of plasmapheresis in patients with multiple sclerosis. *J Clin Apheresis*, 1994, 94: 216–221.
27. Huschart T, Medenica R, Hankenson R, Corbitt W. Response to interferon therapy is dependent on interferon inhibitor factor levels. *J Interf Res* 1995, vol. 14.
28. Abramovich C, Ratovitski E, Lundgren E, Revel M. Identification of mRNAs encoding two different soluble forms of the human interferon α receptor *FEBS* 1994, 38: 295–300.
29. Inde DC, Minna JD. Small cell lung cancer, in *The Principles and Practice of Oncology*, 4th ed, VT De Vita et al. 1993.
30. Antonelli G, Currenti M, Turriziani O, and Dianzani F. Neutralizing antibodies to interferon α : relative frequency in patients treated with different interferon preparations. *J Infect Dis* 1991, 163: 882–885.
31. Ross C, Svenson M, Hansen MB, Bendtzen K. Specific antibodies directed against interferon- α in pharmaceutically prepared human immunoglobulin preparations. *J Interf Res* 1994, 14: 159–160.
32. Weck PK, Leventhal BG, Brand C, Finter NB. Detection and incidence of neutralizing antibodies to interferon- α . *J Interf Res* 1989, 9, suppl. 1: 37–44.
33. Itri M, Campion M, Dennin RA, Palleroni AV, Trown PW. Incidence and clinical significance of neutralizing antibodies in patients receiving recombinant Interferon α -2a by intramuscular injection. *Cancer* 1987, 59: 668–674.
34. Prummer O, Seyfarth C, Scherbaum WA, Porzsolt F. Interferon- α antibodies in autoimmune diseases. *J Interferon Res* 1989, 9: 67–74.
35. Hooks JJ, Moutsopoulos HM, Geis SA, Stahl NI, Decker JL and Notkins AL. Immune interferon in the circulation of patients with autoimmune disease. *N Engl J Med* 1979, 301: 5–8.
36. Vilcek J. Systemic lupus erythematosus: Presence in human serum of an unusual acid-labile leukocyte interferon. *Science* 1982, vol. 216: 429–41.
37. Catani L, Gugliotta L, Zauli G, Antonelli G, Vianelli N, Tura S. In vitro inhibition of interferon α -2a antiproliferative activity by antibodies developed during treatment for essential thrombocythaemia. *Haematologica* 1992, 4: 318–321.
38. Brand CM, Bellati G, Marotta F, Ideo G. Antibodies against a single recombinant interferon protein may neutralize many other IFN- α subtypes. *J Interf R* 1993, 13: 121–125.
39. Brand CM. and Leadbeater Specificities of Therapy – Induced Anti – Interferon- α Antibodies. *J Interf Res* 1994, 14: 201–203.

ΣΥΝΤΜΗΞΕΙΣ ΤΙΤΛΩΝ ΞΕΝΩΝ ΠΕΡΙΟΔΙΚΩΝ

Acta Anaesthesiol Scand	Am J Epidemiol	Ann Clin Biochem	Arch Ophthalmol
Acta Chir Scand	Am J Gastroenterol	Ann Clin Lab Sci	Arch Oral Biol
Acta Med Scand	Am J Hematol	Ann Clin Res	Arch Orthop Trauma Surg
Acta Neurol Scand	Am J Hosp Pharm	Ann Dermatol Venereol	Arch Otolaryngol Head Neck Surg
Acta Obstet Gynecol Scand	Am J Hum Genet	Ann Emerg Med	Arch Otolaryngol
Acta Orthop Scand	Am J Ind Med	Ann Hum Biol	Arch Pathol Lab Med
Acta Paediatr Scand	Am J Infect Control	Ann Hum Genet	Arch Phys Med Rehabil
Acta Pathol Microbiol Immunol Scand	Am J Kidney Dis	Ann Inst Pasteur Immunol	Arch Sex Behav
Acta Physiol Scand	Am J Med	Ann Inst Pasteur Microbiol	Arch Surg
Adolesc Psychiatry	Am J Med Genet	Ann Intern Med	Arch Toxicol
Adv Anat Embryol Cell Biol	Am J Med Sci	Ann Med Interne	Arch Virol
Adv Biochem Psychopharmacol	Am J Nephrol	Ann Neurol	Arteriosclerosis
Adv Biophys	Am J Nurs	Ann Nutr Metab	Artery
Adv Cancer Res	Am J Obstet Gynecol	Ann Ophthalmol	Arthritis Rheum
Adv Cardiol	Am J Occup Ther	Ann Otol Rhinol Laryngol	Arthroscopy
Adv Child Dev Behav	Am J Ophthalmol	Ann Pathol	Arzneimittelforschung
Adv Clin Chem	Am J Otol	Ann Physiol Anthropol	Atherosclerosis
Adv Contracept	Am J Otolaryngol	Ann Plast Surg	Audiology
Adv Exp Med Biol	Am J Pathol	Ann R Coll Surg Engl	Aust J Exp Biol Med Sci
Adv Hum Genet	Am J Pediatr Hematol Oncol	Ann Rheum Dis	Basic Appl Histochem
Adv Immunol	Am J Perinatal	Ann Surg	Basic Res Cardiol
Adv Intern Med	Am J Phys Med	Ann Thorac Surg	Behav Brain Res
Adv Microb Physiol	Am J Physiol	Ann Trop Med Parasitol	Behav Genet
Adv Nephrol	Am J Psychiatry	Antibiot Chemother	Behav Neural Biol
Adv Neurol	Am J Psychoanal	Anticancer Res	Behav Res Ther
Adv Nutr Res	Am J Psychother	Antimicrob Agents Chemother	Behring Inst Mitt
Adv Otorhinolaryngol	Am J Public Health	Antiviral Res	Beitr Gerichtl Med
Adv Pediatr	Am J Sports Med	Appl Neurophysiol	Beitr Hyg Epidemiol
Adv Pharmacol Chemother	Am J Surg	Appl Pathol	Beitr Infusionsther Klin Ernähr
Adv Psychosom Med	Am J Surg Pathol	Appl Res Ment Retard	Beitr Klin Neurol Psychiatr
Adv Surg	Am J Trop Med Hyg	Arch Anat Cytol Pathol	Beitr Orthop Traumatol
Adv Tuberc Res	Am Rev Respir Dis	Arch Androl	Beitr Rheumatol
Adv Virus Res	Am Surg	Arch Biochem Biophys	Biochem Genet
Aesthetic Plast Surg	Anaesth Intensive Care	Arch Dermatol	Biochem J
Afr J Med Med Sci	Anaesthesia	Arch Dermatol Res	Biochem Med Metab Biol
AJR	Anaesthesiol Reanim	Arch Dis Child	Biochem Pharmacol
Alcohol	Anaesthesist	Arch Emerg Med	Biochem Soc Symp
Allergy	Anal Biochem	Arch Environ Health	Biochem Soc Trans
Am Ann Deaf	Anal Quant Cytol Histol	Arch Farmacol Toxicol	Biofeedback Self Regul
Am Heart J	Andrologia	Arch Gen Psychiatry	Birth
Am J Anat	Anesth Analg	Arch Gerontol Geriatr	Birth Defects
Am J Cardiol	Anesth Prog	Arch Geschwulstforsch	Blood
Am J Clin Med	Anesthesiology	Arch Gynecol	Blood Cells
Am J Clin Nutr	Angiologia	Arch Int Pharmacodyn Ther	Blood Purif
Am J Clin Oncol	Angiology	Arch Int Physiol Biochim	Blood Vessels
Am J Clin Pathol	Angle Orthod	Arch Intern Med	Blut
Am J Dermatopathol	Ann Allergy	Arch Mal Coeur	Bone
Am J Dis Child	Ann Biomed Eng	Arch Monaldi	Br Dent J
Am J Drug Alcohol Abuse	Ann Chir	Arch Pathol	Br Dent Surg Assist
Am J Emerg Med	Ann Chir Gynaecol	Arch Neurol	Br Heart J

Br J Addict	Can J Anaesth	Chronobiologia	Clin Res
Br J Anaesth	Can J Appl Sport Sci	Ciba Found Symp	Clin Rev Allergy
Br J Audiol	Can J Cardiol	Circ Res	Clin Rheum Dis
Br J Cancer	Can J Neurol Sci	Circ Shock	Clin Rheumatol
Br J Clin Pharmacol	Can J Ophthalmol	Circulation	Clin Sci
Br J Clin Pract	Can J Physiol Pharmacol	Cleft Palate J	Clin Sports Med
Br J Dermatol	Can J Psychiatr Nurs	Clin Allergy	Clin Symp
Br J Dis Chest	Can J Psychiatry	Clin Biochem	Clin Ter
Br J Disord Commun	Can J Public Health	Clin Cardiol	Clin Ther
Br J Exp Pathol	Can J Surg	Clin Chem	Complement
Br J Fam Plann	Can Med Assoc J	Clin Chest Med	Compr Psychiatry
Br J Haematol	Cancer	Clin Chim Acta	Compr Ther
Br J Hosp Med	Cancer Biochem Biophys	Clin Dermatol	Comput Biol Med
Br J Ind Med	Cancer Chemother Pharmacol	Clin Electroencephalogr	Comput Biomed Res
Br J Med Psychol	Cancer Detect Prev	Clin Endocrinol (Oxf)	Comput Healthc
Br J Nutr	Cancer Drug Deliv	Clin Endocrinol Metab	Comput Methods Programs Biomed
Br J Obstet Gynaecol	Cancer Genet Cytogenet	Clin Exp Dermatol	Comput Radiol
Br J Ophthalmol	Cancer Immunol Immunother	Clin Exp Immunol	Concern
Br J Oral Maxillofac Surg	Cancer Invest	Clin Exp Metastasis	Connect Tissue Res
Br J Orthod	Cancer Metastasis Rev	Clin Exp Neurol	Contact Dermatitis
Br J Pharmacol	Cancer Nurs	Clin Exp Obstet Gynecol	Contraception
Br J Plast Surg	Cancer Res	Clin Exp Pharmacol Physiol	Contrib Gynecl Obstet
Br J Psychiatry	Cancer Surv	Clin Exp Rheumatol	Contrib Microbiol Immunol
Br J Radiol	Cancer Treat Rep	Clin Gastroenterol	Contrib Nephrol
Br J Rheumatol	Cancer Treat Rev	Clin Genet	Crit Care Med
Br J Sports Med	Carcinogenesis	Clin Geriatr Med	Crit Care Nurse
Br J Surg	Cardiology	Clin Haematol	Crit Rev Biomed Eng
Br J Urol	Cardiovasc Clin	Clin Immunol Immunopathol	Curr Alcohol
Br Med Bull	Cardiovasc Intervent Radiol	Clin Immunol Rev	Curr Concept Nutr
Br Med J	Cardiovasc Nurs	Clin Invest Med	Curr Eye Res
Brain	Cardiovasc Res	Clin Lab Haematol	Curr Med Res Opin
Brain Behav Evol	Caries Res	Clin Lab Med	Curr Probl Cancer
Brain Develop	Cell	Clin Nephrol	Curr Probl Cardiol
Brain Res Bull	Cell Biophys	Clin Neurol Neurosurg	Curr Probl Clin Biochem
Breast Cancer Res Treat	Cell Calcium	Clin Neuropathol	Curr Probl Dermatol
Bull Acad Chir Dent (Paris)	Cell Differ	Clin Neuropharmacol	Curr Probl Diagn Radiol
Bull Acad Natl Med (Paris)	Cell Immunol	Clin Neurosurg	Curr Probl Pediatr
Bull Physiopathol Respir	Cell Mol Biol	Clin Nucl Med	Curr Probl Surg
Bull Clin Neurosci	Cell Mol Neurobiol	Clin Obstet Gynaecol	Curr Psychiatr Ther
Bull Eur Physiopathol Respir	Cell Tissue Kinet	Clin Obstet Gynecol	Curr Stud Hematol Blood Transfus
Bull Hist Dent	Cephalalgia	Clin Orthop	Curr Surg
Bull Hist Med	Chemotherapy	Clin Otolaryngol	Dentist
Bull Int Union Tuberc	Chest	Clin Perinatol	Dentistry
Bull NY Acad Med	Child Abuse Negl	Clin Pharm	Dentomaxillofac Radiol
Bull Rheum Dis	Child Care Health Dev	Clin Pharmacokinet	Dermatol Clin
Bull Schweiz Akad Med Wiss	Child Psychiatry Hum Dev	Clin Pharmacol Ther	Diabete Metab
Bull WHO	Child Trop	Clin Phys Physiol Meas	Diabetes
CA	Childs Nerv Syst	Clin Physiol	Diabetes Care
Calcif Tissue Int	Chir Maxillofac Plast	Clin Physiol Biochem	Diabetes Educ
Can Anaesth Soc J	Chir Pediatr	Clin Plast Surg	Diabetes Metab Rev
Can Dent Assoc J	Chirurg	Clin Prevent Dent	Diabetes Res
Can Dent Hyg	Chirurgie	Clin Radiol	Diabetes Res Clin Pract
Can Forces Dent Serv Bull	Chronicle	Clin Reprod Fertil	Diabetologia

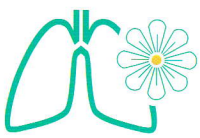
Diagn Cytopathol	Eur J Surg Oncol	Health	Int J Adult Orthodon Orthognath Surg
Diagn Imag Clin Med	Eur Neurol	Heart Lung	Int J Aging Hum Dev
Diagn Immunol	Eur Surg Res	Helv Chir Acta	Int J Androl
Diagn Microbiol Infect Dis	Eur Urol	Helv Paediatr Acta	Int J Artif Organs
Digestion	Exp Biol	Hematol Oncol	Int J Biomed Comput
Drug Alcohol Depend	Exp Brain Res	Hemoglobin	Int J Cancer
Drug Chem Toxicol	Exp Cell Biol	Hepatogastroenterology	Int J Cardiol
Drug Intell Clin Pharm	Exp Cell Res	Hepatology	Int J Clin Pharmacol Res
Drug Metab Dispos	Exp Clin Endocrinol	Herz	Int J Dermatol
Drug Metab Rev	Exp Eye Res	Hip	Int J Epidemiol
Drug Nutr Interact	Exp Gerontol	Histochem J	Int J Fertil
Drug Ther Bull	Exp Hematol	Histochemistry	Int J Group Psychother
Drugs	Exp Lung Res	Histopathology	Int J Gynaecol Obstet
Drugs Exp Clin Res	Exp Mol Pathol	Horm Behav	Int J Gynecol Pathol
Dtsch Med Wochenschr	Exp Neurol	Horm Metab Res	Int J Health Plann Manage
Ear Hear	Exp Parasitol	Horm Res	Int J Health Serv
Ear Nose Throat J	Exp Pathol	Hosp Admin Curr	Int J Hyperthermia
Early Hum Dev	FDA Drug Bull	Hosp Community Psychiatry	Int J Immunopharmacol
East Afr Med J	Fed Proc	Hum Biol	Int J Microcirc Clin Exp
Emerg Med Clin North Am	Fertil Steril	Hum Genet	Int J Neurol
Endocr Res	Folia Histochem Cytobiol	Hum Hered	Int J Neurosci
Endocr Rev	Food Chem Toxicol	Hum Immunol	Int J Obes
Endocrinologie	Foot Ankle	Hum Neurobiol	Int J Orthod
Endocrinology	Forstschr Kieferorthop	Hum Nutr Appl Nutr	Int J Pediatr Nephrol
Endoscopy	Fortschr Kiefer Gesichtschir	Hum Nutr Clin Nutr	Int J Pediatr Otorhinolaryngol
Environ Health Perspect	Fortschr Med	Hum Pathol	Int J Psychiatry Med
Environ Res	Fortschr Neurol Psychiatr	Hum Physiol	Int J Psychoanal
Enzyme	Fortschr Ophthalmol	Hum Toxicol	Int J Psychophysiol
Epilepsia	Gastroenterol Clin Biol	Hypertension	Int J Soc Psychiatry
Ergeb Inn Med Kinderheilkd	Gastroenterology	Image J Nurs Sch	Int J Sports Med
Essays Biochem	Gastrointest Endosc	Immun Infekt	Int Ophthalmol
Eur Arch Psychiatry Neurol Sci	Gastrointest Radiol	Immunobiology	Int Ophthalmol Clin
Eur Heart J	Geburtshilfe Frauenheilkd	Immunogenetics	Int Orthop
Eur J Anaesthesiol	Gen Comp Endocrinol	Immunol Invest	Int Rehabil Med
Eur J Appl Physiol	Gen Hosp Psychiatry	Immunol Res	Int Rev Exp Pathol
Eur J Biochem	Gen Pharmacol	Immunol Rev	Int Rev Neurobiol
Eur J Cancer Clin Oncol	Gen Physiol Biophys	Immunology	Int Surg
Eur J Clin Invest	Gene	Immunopharmacology	Int Urol Nephrol
Eur J Clin Microbiol	Genet Epidemiol	Inf Dent	Intensive Care Med
Eur J Clin Pharmacol	Genitourin Med	Infect Control	Intensive Care Nurs
Eur J Drug Metab Pharmacokinet	Genus	Infect Immun	Invest Radiol
Eur J Epidemiol	Geriatrics	Infection	Ir J Med Sci
Eur J Gynaecol Oncol	Gerontion	Inflammation	Ir Med J
Eur J Immunol	Gerontologist	Injury	J Adolesc
Eur J Nucl Med	Gerontology	Int Anesthesiol Clin	J Allergy Clin Immunol
Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol	Growth	Int Angiol	J Allied Health
Eur J Orthod	Gut	Int Arch Allergy Appl Immunol	J Am Acad Dermatol
Eur J Pediatr	Gynecol Obstet Invest	Int Demogr	J Am Coll Cardiol
Eur J Pharmacol	Gynecol Oncol	Int Dent J	J Am Coll Health
Eur J Popul	Haemostasis	Int Dev Rev	J Am Osteopath Assoc
Eur J Radiol	Hamatol Bluttransfus	Int Endod J	J Ambulatory Care Manage
Eur J Respir Dis	Hautarzt	Int Fam Plann Perspect	J Anal Toxicol
Eur J Rheumatol Inflamm	Headache	Int J Addict	J Anat

J Androl	J Laryngol Otol	Mayo Clin Proc	Pharmacol Toxicol
J Antimicrob Chemother	J Maxillofac Surg	Med Assoc J	Pharmacology
J Appl Physiol	J Med	Med Biol	Pharmacotherapy
J Appl Toxicol	J Med Chem	Med Care	Postgrad Med
J Assoc Pediatr Oncol Nurses	J Med Educ	Med Clin North Am	Postgrad Med J
J Asthma	J Med Microbiol	Med J Aust	Practitioner
J Aud Res	J Med Syst	Med Lab Sci	Prax Klin Pneumol
J Audiov Media Med	J Mol Biol	Med Pediatr Oncol	Prep Biochem
J Bacteriol	J Mol Cell Cardiol	Medicine	Presse Med
J Behav Med	J Natl Med Assoc	Metabolism	Prev Med
J Biol Chem	J Nerv Ment Dis	Microbiol Immunol	Proc Soc Exp Biol Med
J Bone Joint Surg [Am]	J Neurobiol	Microbiol Rev	Prog Allergy
J Bone Joint Surg [Br]	J Neurochem	Microsurgery	Prog Biochem Pharmacol
J Can Assoc Radiol	J Neurogenet	Minerva Anesthesiol	Prog Biophys Mol Biol
J Cancer Res Clin Oncol	J Neuroimmunol	Minerva Cardioangiolog	Prog Brain Res
<i>J Cardiovasc Ultrasonography</i>	<i>J Neurol</i>	<i>Minerva Chir</i>	<i>Prog Cardiovasc Dis</i>
J Clin Chem Clin Biochem	J Nucl Med	Minerva Dietol Gastroenterol	Prog Clin Biol Res
J Clin Endocrinol Metab	J Nucl Med Allied Sci	Minerva Endocrinol	Prog Clin Pathol
J Clin Gastroenterol	J Nutr	Minerva Ginecol	Prog Drug Res
J Clin Hosp Pharm	J Obstet Gynecol Neonatal Nurs	Minerva Med	Prog Exp Tumor Res
J Clin Hypertens	J Occup Med	Minerva Pediatr	Prog Food Nutr Sci
J Clin Immunol	J Orthop Res	Minerva Psychiatr	Prog Hematol
J Clin Invest	J Otolaryngol	Minerva Stomatol	Prog Hemost Thromb
J Clin Lab Immunol	J Pathol	Minerva Urol Nefrol	Prog Histochem Cytochem
J Clin Microbiol	J Pediatr	Muscle Nerve	Prog Lipid Res
J Clin Neuro Ophthalmol	J Physiol	N Engl J Med	Prog Liver Dis
J Clin Neurophysiol	J Postgrad Med	Neoplasma	Prog Med Chem
J Clin Oncol	J Psychiatr Res	Nephrologie	Prog Med Genet
J Clin Pathol	J R Soc Med	Nephron	Prog Med Virol
J Clin Pharmacol	J Radiol	Neurol Res	Prog Neurobiol
J Clin Psychiatry	J Rheumatol	Neurology	Prog Nucl Med
J Clin Psychopharmacol	J Soc Occup Med	NJ Med	Prog Nuclei Acid Res Mol Biol
J Drug Educ	J Sports Sci	Nouv Rev Fr Hematol	Prostaglandins
J Electrocardiol	J Steroid Biochem	Nutr Health	Prostaglandins Leukotrienes Med
J Endocrinol	J Surg Oncol	Nutr Rev	Prostate
J Endocrinol Invest	J Surg Res	NY J Dent	Psychiatr Clin North Am
J Exp Med	J Thorac Cardiovasc Surg	NY State J Med	Psychiatr Dev
J Exp Pathol	J Toxicol Environ Health	Obstet Gynecol	Psychiatry
J Genet Hum	J Trauma	Oncology	Psychopathology
J Hand Surg [Am]	J Trop Med Hyg	Ophthalmic Surg	Public Health
J Hand Surg [Br]	J Trop Pediatr	Ophthalmology	Public Health Rev
J Health Soc Behav	J Urol	Orthop Clin North Am	Pulse
J Hepatol	J Vasc Surg	Orthopedics	Quart J Med
J Hypertens	JAMA	Otolaryngol Clin North Am	Q J Exp Physiol
J Immunoassay	John Hopkins Med J	Otolaryngol Head Neck Surg	Q J Med
J Immunogenet	Klin Wochenschr	Pathol Biol (Paris)	Q Med Rev
J Immunol	Lab Invest	Pathol Immunopathol Res	Q Rev Biophys
J Immunopharmacol	Lancet	Pathol Res Pract	Qld Nurs
J Infect	Laryngoscope	Pathologie	Radiography
J Infect Dis	Lasers Surg Med	Pathology	Radiol Clin North Am
J Inherited Metab Dis	Life Sci	Pavlov J Biol Sci	Radiol Technol
J Invest Dermatol	Liver	Pediatrician	Radiologie
J Lab Clin Med	Lung	Pediatrics	Radiology

Radiother Oncol	Scand J Infect Dis	South Med J	Urol Clin North Am
Recent Prog Horm Res	Scand J Plast Reconstr Surg	Spine	Urology
Reconstr Surg Traumatol	Scand J Prim Health Care	Sports Med	Verh Dtsch Ges Herz Kreislaufforsch
Rehabilitation	Scand J Rehabil Med	Steroids	Verh Dtsch Ges Inn Med
Res Exp Med	Scand J Rheumatol	Surg Clin North Am	Verh Dtsch Ges Pathol
Respir Physiol	Scand J Soc Med	Surg Radiol Anat	Verh Dtsch Ges Rheumatol
Respiration	Scand J Thorac Cardiovasc Surg	Surgery	Virchows Arch
Rev Environ Health	Scand J Urol Nephrol	Teratology	West Indian Med J
Rev Epidemiol Sante Publique	Scand J Work Environ Health	Therapie	West J Med
Rev Fr Gynecol Obstet	Schweiz Med Wochenschr	Thorac Cardiovasc Surg	West J Nurs Res
Rev Fr Transfus Immunohematol	Schweiz Rundsch Med Prax	Thorax	WHO Chron
Rev Infect Dis	Semin Arthritis Rheum	Thromb Haemost	World J Surg
Rev Invest Clin	Semin Hematol	Tissue Antigens	Yale J Biol Med
Rev Mal Respir	Semin Liver Dis	Toxicol Appl Pharmacol	Z Erkr Atmungsorgane
Rev Med Interne	Semin Nucl Med	Toxicology	Z Gesamt Hyg
Rev Pneumol Clin	Semin Oncol	Trans Am Ophthalmol Soc	Z Gesamt Inn Med
Röntgenblätter	Semin Oncol Nurs	Trans Assoc Am Physicians	Z Rheumatol
Röntgenpraxis	Semin Perinatol	Trans Med Soc Lond	Zahn Mund Kieferheilkd
S Afr J Surg	Semin Psychiatry	Trans R Soc Trop Med Hyg	Zahnarzt
S Afr Med J	Semin Roentgenol	Transfusion	Zentralbl Allg Pathol
Scand J Clin Lab Invest	Semin Surg Oncol	Transplant Proc	Zentralbl Chir
Scand J Gastroenterol	Semin Thromb Hemost	Transplantation	Zentralbl Gynäkol
Scand J Haematol	Semin Urol	Tubercle	Zentralbl Neurochir
Scand J Immunol	Sleep	Uremia Invest	

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του ιδιοσκευάσματος. Η χρήση του Serevent αντενδείκνυται σε ασθενείς με θυροτοξίκωση και αρρυθμίες υψηλής συχνότητας. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β2-διεγέρτες έχουν αναφερθεί φαρμακολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες όπως τρόμος, υποκειμενικό αίσθημα προκάρδιων παλμών και κεφαλαλγία, οι οποίες τείνουν να είναι παροδικές και να μειώνονται με τη συνέχιση της τακτικής θεραπείας. Σε φρονιμικούς ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί ταχυκαρδία. Όπως και με άλλες θεραπείες, με εισπνοές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παράδοξου βρογχόσπασμου με άμεση αύξηση της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτός θα πρέπει να αντιμετωπισθεί άμεσα με ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης σε εισπνοές. Το Serevent θα πρέπει να διακοπεί αμέσως αν εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειαστεί να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις υπερευαίσθησίας. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί μικρές κράμπες. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΟΝΤΙΕΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Αύξηση στη χρήση εισπνοών των β2 διεγερτών βρογχόσπασμου για τον έλεγχο των συμπτωμάτων αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης στον έλεγχο του άσθματος. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να επανεκτιμηθεί το θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς. Αιφνίδια και προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων του ασθενούς είναι απειλητική για τη ζωή του ασθενούς και γι' αυτό θα πρέπει να ληφθεί απόφαση έναρξης ή αύξησης της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η σαλμετερόλη δεν είναι υποκατάστατο των κορτικοστεροειδών από το στόμα ή σε εισπνοές. Η χρήση της συμπληρώνει τη κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να διακόψουν τη θεραπεία με τα στεροειδή ούτε να μειώσουν αυτά χωρίς ιατρική συμβουλή, ακόμη και αν με τη χρήση του Serevent αισθανθούν καλύτερα. Στα παιδιά, δεν υπάρχουν στοιχεία ότι το Serevent αντικαθιστά τη θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο. Η θεραπεία με χρωμογλυκικό νάτριο θα πρέπει να συνεχίζεται με την ίδια δοσολογία και δεν πρέπει να διακόπτεται ή να μειώνεται όταν προστεθεί το Serevent. Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για να έχουν μαζί τους ένα βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Αν οι ασθενείς διαπιστώσουν ότι η θεραπεία με ένα βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό είναι λιγότερο αποτελεσματική ή χρειάζονται περισσότερες εισπνοές από αυτές που συνήθως χρησιμοποιούν, χρειάζεται φροντίδα. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, σοβαρές επιδείνωσεις του άσθματος πρέπει να αντιμετωπίζονται κανονικά με αερονεφέλιση (nebuliser) ή παρεντερικά βρογχοδιασταλτικά και παρεντερικά κορτικοστεροειδή, παράλληλα με άλλα υποστηρικτικά μέτρα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με β2-διεγέρτες μπορεί να εμφανιστεί σοβαρή υποκαλιαιμία. Ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται σε κρίσιμες ασθματικές κρίσεις, όπως η υποκαλιαιμία μπορεί να ενισχυθεί λόγω της ταυτόχρονης χορήγησης θεοφυλλίνης, στεροειδών, διουρητικών αλλά και λόγω υποξίας. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα καλίου. Η τεχνική χρήση της δοσιμετρικής συσκευής από τον ασθενή πρέπει να ελέγχεται και να επιβεβαιώνεται ότι η πίεση της συσκευής συγχρονίζεται με την εισπνοή ώστε να φθάνει στους πνεύμονες μεγάλη ποσότητα φαρμάκου. **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η εμπειρία για τη λήψη σαλμετερόλης κατά την κύηση και τη γαλουχία είναι περιορισμένη. Όπως με όλα τα φάρμακα η χορήγηση κατά την κύηση και τη γαλουχία απαιτεί τη στάθμιση της αναμενόμενης ωφέλειας προς τη μητέρα με τις ενδεχόμενες επιπτώσεις επί του εμβρύου. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ ΜΕ ΑΛΙΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** Σε ασθενείς με αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση μη εκλεκτικών β-αναστολέων, εκτός αν επιβάλλεται η χρησιμοποίησή τους. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Η έναρξη της βρογχοδιασταλτικής δράσης (>15% βελτίωση FEV1) συνήθως εκδηλώνεται σε διάστημα μεταξύ 10-20 λεπτών. Τα πλήρη αποτελέσματα θα φανούν μετά τη χορήγηση μερικών δόσεων του φαρμάκου. Η βρογχοδιασταλτική δράση της σαλμετερόλης συνήθως διαρκεί 12 ώρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μεγαλύτερες δόσεις από τις συστάσιμες, αλλά να χρησιμοποιούν εισπνοές ενός β2-διεγέρτη άμεσης δράσης. Επειδή μπορεί να διαπιστωθούν ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με υπερβολική δοσολογία ενός β2-διεγέρτη, η δόση και η συχνότητα της χορήγησης θα πρέπει να αυξάνεται μόνο με ιατρική συμβουλή. **Ενήλικες και παιδιά από 4 ετών:** Inhaler: Δύο εισπνοές (2x25mcg) δύο φορές την ημέρα. Diskus: Μία εισπνοή (50mcg) δύο φορές την ημέρα. Rotadisks: Ένα blister (50mcg) δύο φορές την ημέρα. Σε ενήλικες ασθενείς με περισσότερο σοβαρή απόφραξη των αεροφόρων οδών στους οποίους τα συμπτώματα συνεχίζονται, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τέσσερις εισπνοές (4x25mcg) δύο φορές την ημέρα με Inhaler, 2 εισπνοές (2x50mcg) δύο φορές την ημέρα με diskus, ή δύο blisters (2x50mcg) δύο φορές την ημέρα με rotadisks. Δεν υπάρχουν προς το παρόν επαρκή κλινικά στοιχεία για τη χρήση της σαλμετερόλης σε παιδιά κάτω των 4 ετών. Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. **ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΛΗΨΗ:** Τα συμπτώματα και τα διαγνωστικά σημεία υπερβολικής λήψης σαλμετερόλης είναι τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Το πρωτιότερο αντίδοτο σε υπερβολική δόση σαλμετερόλης είναι ένας καρδιολεκτικός αναστολέας των β-υποδοχέων, που πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό βρογχόσπασμου.

ΒΟΗΘΗΣΤΕ ΤΟΝ ΑΣΘΕΝΗ ΣΑΣ Ν' ΑΠΟΛΛΑΓΕΙ ΑΠΟ ΤΗΝ ΔΥΣΠΝΟΙΑ



2 φορές την ημέρα **Serevent**™
Σαλμετερόλη

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με το επιστημονικό τμήμα της **GlaxoWellcome**
1. Ulrik C. Thorax, 50, 750-751, 1995
Glaxo Wellcome a.ε.β.ε.
• Λ. Κηφισίας 266, 152 32 Αθήνα, τηλ. 6882100
• Αδριανουπόλεως 3, 551 33 Θεσσαλονίκη, τηλ. (031) 422788
• Εθνική οδός Πατρών-Αθηνών 51Α, 264 41 Πάτρα, τηλ. (061) 437302
• Αθ. Διάκου 17, 713 06 Ηράκλειο Κρήτης, τηλ. (081) 341558



ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ

Αφήστε το άσθμα πίσω

Dracanyl®

 Turbuhaler®

Pulmicort®

 Turbuhaler®

ΚΛΙΚ!

και βαθιά ανάσα

Τώρα
και τα 2 σκευάσματα
στον πίνακα
του ΙΚΑ



και ειδικότερα οι μη εκλεκτικοί, μπορεί να αναστείλουν μερικώς ή ολικώς τη δράση των β-διεγερτών. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει, ως αρχική θεραπεία, να χρησιμοποιούνται κατά προτίμηση όταν απαιτείται, παρά σε συστηματική βάση. Η δοσολογία θα πρέπει να εξατομικεύεται. **Ενήλικοι και παιδιά άνω των 12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ' άπαξ δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τις 3 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 12 εισπνοές. **Παιδιά 3-12 ετών:** 0,5 mg (1 εισπνοή) όταν απαιτείται ή αν το φάρμακο χρησιμοποιείται ως τακτική θεραπεία συντήρησης κάθε 6 ώρες. Σε σοβαρές καταστάσεις η εφ' άπαξ δόση μπορεί να αυξηθεί σε 2 εισπνοές. Η συνολική δόση ανά 24ωρο δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 8 εισπνοές. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Pulmicort® Turbuhaler®
Budesonide/Βουδεσονίδη
Περιγραφή: Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που ενεργοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200 mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεις. Το Pulmicort®

Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φερόλις ή άλλα προσθέτα. **Ενδείξεις:** Βρογχικό άσθμα. **Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στο φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ελαφρός ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βραχνός φωνής. Έχει αναφερθεί καντιντίαση στο στοματοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β-διεγέρτη, 5-10 λεπτά πριν από την εισπνοή του Pulmicort®. **Προσοχή στη χορήγηση:** Η χορήγηση του φαρμάκου χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή σε ασθενείς με πνευμονική φυματίωση και μικητιασικές ή ιονγικές λοιμώξεις των αεραγωγών. **Κύηση - Γαλουχία:** Η χορήγηση του Pulmicort® κατά τη διάρκεια της κύησης θα πρέπει να αποφεύγεται, εκτός αν υπάρχουν σοβαροί λόγοι που να τη δικαιολογούν. **Δοσολογία:** Η δοσολογία του Pulmicort® Turbuhaler® εξατομικεύεται. **Ενήλικοι:** 200-1600 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. (Στις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). **Παιδιά άνω των 6 ετών:** 200-800 mcg την ημέρα, κατανεμημένα σε 2-4 δόσεις. Η δόση συντήρησης εξατομικεύεται και θα πρέπει να είναι η χαμηλότερη δυνατή. Χορήγηση δύο φορές την ημέρα είναι συνήθως επαρκής (πρωί και απόγευμα). **Συσκευασία:** Πλαστική δοσιμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων.

Dracanyl® Turbuhaler®

Terbutaline sulphate
Σύνθεση: Κάθε συσκευή Dracanyl® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 0,5 mg terbutaline sulphate. **Ενδείξεις:** Σε βρογχόσπασμο στο βρογχικό άσθμα και σε αναστρέψιμο βρογχόσπασμο, σε πνευμονικό εμφύσημα, βρογχίτιδα και γενικώς σε πνευμονοπάθειες συνοδευόμενες από βρογχόσπασμο. **Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθησία στην τερβουταλίνη. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Η συχνότητα των παρενεργειών στις συστηματικές δόσεις είναι χαμηλή. Κατά τη χορήγηση της τερβουταλίνης με εισπνοή, δεν επιτυγχάνονται φαρμακολογικές δραστηριότητες συγκέντρωσης της ουσίας στη συστηματική κυκλοφορία. Ως εκ τούτου, δεν αναμένεται πρόκληση σημαντικών συστηματικών ανεπιθύμητων ενεργειών. Ο τρόπος και σε μικρότερο βαθμό, το άσθμα πάλμων που έχουν αναφερθεί, αποτελούν χαρακτηριστικά της δράσης όλων των συμπαθομητικών αμινών. Οι ανεπιθύμητες αυτές ενέργειες, όποτε παρουσιασθούν, αναστρέφονται στην πλειοψηφία τους αυτόματα μέσα στη πρώτη ή δεύτερη εβδομάδα της θεραπείας. Μπορεί να εμφανισθούν κνίδωση και εξάνθημα. **Αλληλεπιδράσεις:** Οι β-αναστολείς,

Λιανική Τιμή Dracanyl: 4.915 δρχ.
Λιανική Τιμή Pulmicort: 16.863 δρχ.

Αντιπρόσωπος - Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

Θεοτοκοπούλου 4 & Αστροναυτών, 151 25 ΜΑΡΟΥΣΙ, Τηλ.: 6847977,
Fax: 6859195 • Τηλ. Παραγγελιών : 6038714-18, Fax : 6038719