

ΠΝΕΥΜΟΝ

ΤΡΙΜΗΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΟΣΗ

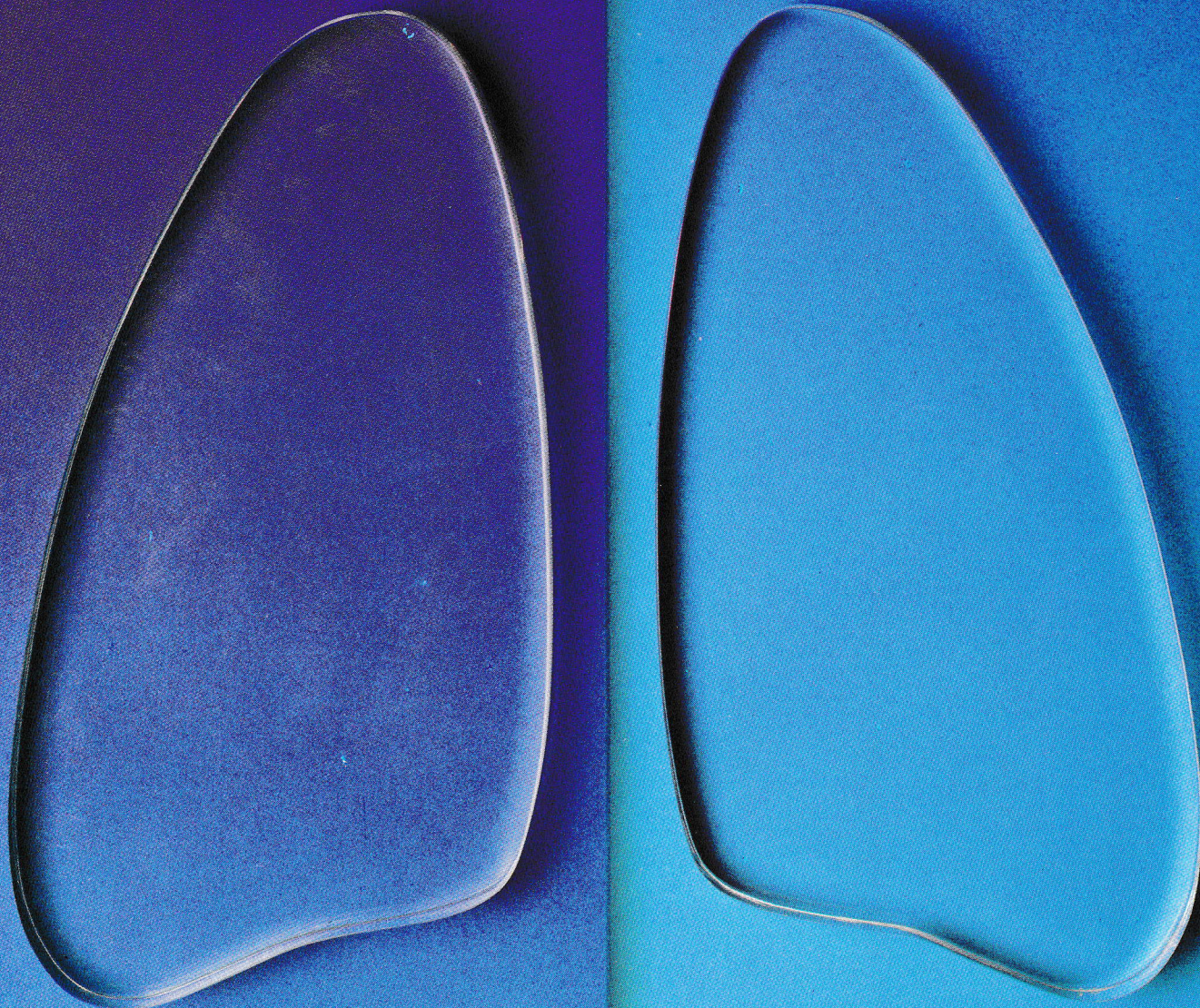
ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΒΡΟΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
GREEK BRONCHOLOGIC
SOCIETY

PNEUMON

ΕΛΛΗΝΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
HELLENIC THORACIC
SOCIETY

PULMONARY MEDICAL JOURNAL

ISSN 1105-848X



ΠΑΠΑΔΑΜΑΝΤΟΥΡΑΚΟΥ 4, 115 28, ΑΘΗΝΑ
ΕΝΤΥΠΟ ΚΑΔΕΣΤΟ ΑΡ. ΑΔ 457/91 ΚΑΑ

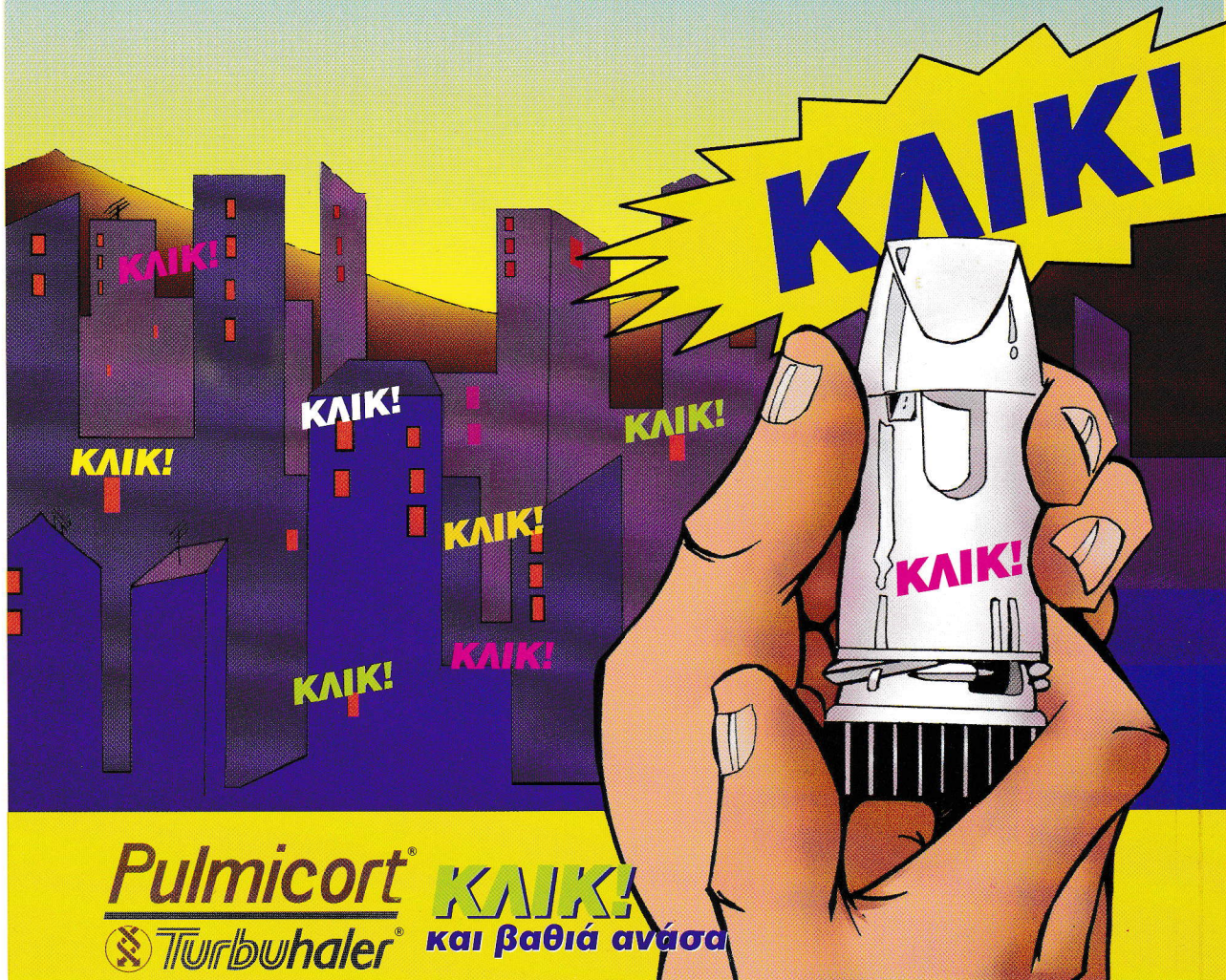


PNEUMON • VOL 10 • No 2
MAY-AUGUST

ΑΘΗΝΑ
ATHENS

ΠΝΕΥΜΟΝ • ΤΟΜΟΣ 10 • ΤΕΥΧΟΣ 2
ΜΑΪΟΣ-ΑΥΓΟΥΣΤΟΣ

Το πιο αξιόπιστο ΚΛΙΚ στο άσθμα



Pulmicort® **ΚΛΙΚ!**
Turbuhaler® και βαθιά ανάσα

Pulmicort® Turbuhaler® Budesonide/Βουδεσονίδη

Περιγραφή: Συσκευή για εισπνοές σταθερών δόσεων σκόνης, που ενεργοποιείται με την εισπνοή και απελευθερώνει, 200mcg ανά δόση. Κάθε συσκευή περιέχει 200 δόσεις. Το Pulmicort® Turbuhaler® δεν περιέχει προωθητικά, λιπαντικά, συντηρητικά, φορέα ή άλλα πρόσθετα. **Σύνθεση:** Κάθε συσκευή Pulmicort® Turbuhaler® περιέχει 200 δόσεις των 200 mcg. **Ενδείξεις:** Βρογχικό άσθμα. **Αντενδείξεις:** Γνωστή υπερευαίσθησία στο φάρμακο. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Ελαφρός ερεθισμός του φάρυγγα, βήχας και βράγχος φωνής. Έχει αναφερθεί καντιντίαση του στοματοφάρυγγα. Ο βήχας μπορεί συνήθως να προληφθεί με εισπνοή β₂-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 μυκητιασικές ή ιογενείς 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. Κατά την έναρξη της θεραπείας με εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή σε περιόδους σοβαρών ασθματικών παροξυσμών ως και κατά την ελάττωση ή τη διακοπή των δόσεων ενός από του στόματος γλυκοκορτικοειδούς, οι συνιστώμενες δόσεις του προϊόντος είναι: **Ενήλικοι:** 200-1600 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. (Στις λιγότερο σοβαρές περιπτώσεις: 200-800 mcg την ημέρα, στις σοβαρότερες: 800-1600 mcg την ημέρα). Η χορήγηση δύο φορές την ημέρα (πρώι και βράδυ) συνήθως επαρκεί. **Άρρωστοι που χρειάζονται 200-400 mcg την ημέρα μπορούν να τα παίρνουν εφ'άπαξ (μία ή δύο δόσεις) για λόγους ευκολίας.** Εάν χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις (π.χ. βαρύ άσθμα) αυτές πρέπει να καταμετρηθούν σε δύο-τρεις φορές την ημέρα. **Παιδιά** άνω των 6 ετών: 200-800 mcg την ημέρα, καταμετρημένα σε 2-4 δόσεις. Μετά από την επίτευξη του θεραπευτικού αποτελέσματος, η δόση συντήρησης θα πρέπει να ελαττώνεται προοδευτικά μέχρι τη μικρότερη εκείνη που είναι αναγκαία για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. **Υπερδοσολογία:** Δεν αποτελεί γενικά κλινικό πρόβλημα η οξεία υπερδοσολογία με Pulmicort® Turbuhaler®, ακόμη και σε πολύ μεγάλες δόσεις. **Προειδοποιήσεις:** Κατά τη μετάταξη του ασθενή από κορτικοειδές per os σε θεραπεία με Pulmicort® Turbuhaler®, μπορεί να επανεμφανισθούν τα προηγούμενα συμπτώματά του, π.χ. ρινίτις, έκζεμα ή πόνος στους μύς και τις αρθρώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές, κρίνεται ενίοτε απαραίτητη κάποια προσωρινή αύξηση της δόσης του κορτικοειδούς από το στόμα και αν (σπάνια) παρουσιαστούν συμπτώματα όπως αίσθημα κόπωσης, κεφαλαλγία, ναυτία και έμετος, θα πρέπει να γίνεται σκέψη ανεπαρκούς κορτικοειδικής δράσης. Οι οξείες εξάρσεις του άσθματος μπορεί να χρειασθούν συμπληρωματικά με το Pulmicort® Turbuhaler® και βραχεία χορήγηση από του στόματος κορτικοειδούς. Για τη μείωση στο ελάχιστο της πιθανότητας στοματοφαρυγγικής μυκητιάσεως ως και των συστηματικών δράσεων του φαρμάκου, ο ασθενής θα πρέπει μετά από κάθε λήψη Pulmicort® Turbuhaler® να εκπνεύει καλά το στόμα του, φτύνοντας το νερό της έκπλησης. **Συσκευασία:** Πλαστική δοσμετρική συσκευή για εισπνοές Turbuhaler® 200 δόσεων. **Λιανική Τιμή:** 11.325 δρχ. / 200 δόσεις ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΚΑΙ ΣΥΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΣΤΗ ΓΑΛΛΙΑ ΑΠΟ ΤΗ Α.Σ.Ρ. Σ.Α.

Αντιπρόσωπος-Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

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

S&G Advertising

PUL-TU/AD/4/1097

1 φορά
την
ημέρα

RULID[®] 300 mg

ροξιθρομικίνη

Το σύγχρονο αντιβιοτικό στις καθημερινές λοιμώξεις

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: • Ω.Ρ.Λ. λοιμώξεις • Λοιμώξεις του αναπνευστικού • Λοιμώξεις του γεννητικού, εκτός από τετραγονόκκικες • Λοιμώξεις του δέρματος. **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** • γνωστή αλλεργία στις μακρολίδες • συνδυασμός με αγγειοσπαστικά αλκαλοειδή της εργοταμίνης, κυρίως εργοταμίνη και διϋδροεργοταμίνη (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 ροξιθρομικίνης 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 μεταφοράς η οποία σπάνια μπορεί να προκαλέσει χολοστατική ηπατίτιδα. **ΠΡΟΣΟΧΗ ΣΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ:** Δεν απαιτείται αλλαγή της δόσολογίας στους ηλικιωμένους. Δεδομένου ότι η αποβολή από τα όυρα είναι μικρή, δεν απαιτείται τροποποίηση της δόσολογίας σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας. Δεν αντιστάται η χορήγηση σε παιδιά και εφήβους. Η χορήγηση του ιδιοσκευάσματος σε αυτή την περιεκτικότητα (300 mg) δεν αντιστάται σε ασθενείς με ηπατική ανεπάρκεια. Σε ασθενείς με επηρεασμένη ηπατική λειτουργία εφόσον η χρήση της ροξιθρομικίνης κρίνεται απαραίτητη, συνιστάται η χορήγηση δισκίων 150 mg. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ - ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Ενήλικες: Από το στόμα 1 δισκίο 300 mg την ημέρα με κενό στομάχι 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 μεμόνο, των 300 mg. Α.Τ.: 7676. Αρ. έγκρισης: 1149/93/26.9.94.

Περισσότερες πληροφορίες στη διάθεσή σας.

Hoechst Marion Roussel ABEE

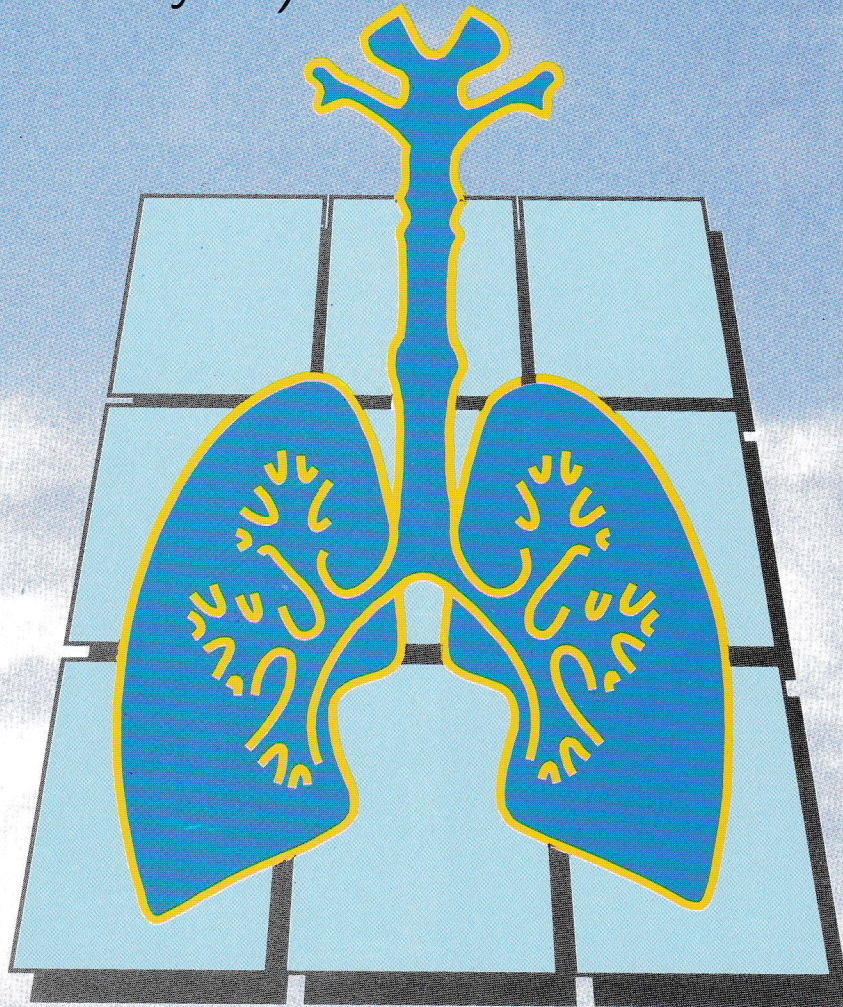
Αθήνα: Ν. Ερυθραία, οδός Τατοΐου, Τηλ. Κέντρο: 8009.111, 6261.872
Θεσσαλονίκη: Αιγαίου 102, Τηλ.: 421.287

Hoechst Marion Roussel
Μέλος του ομίλου Hoechst

Hoechst 

KLARICID®

(clarithromycin)



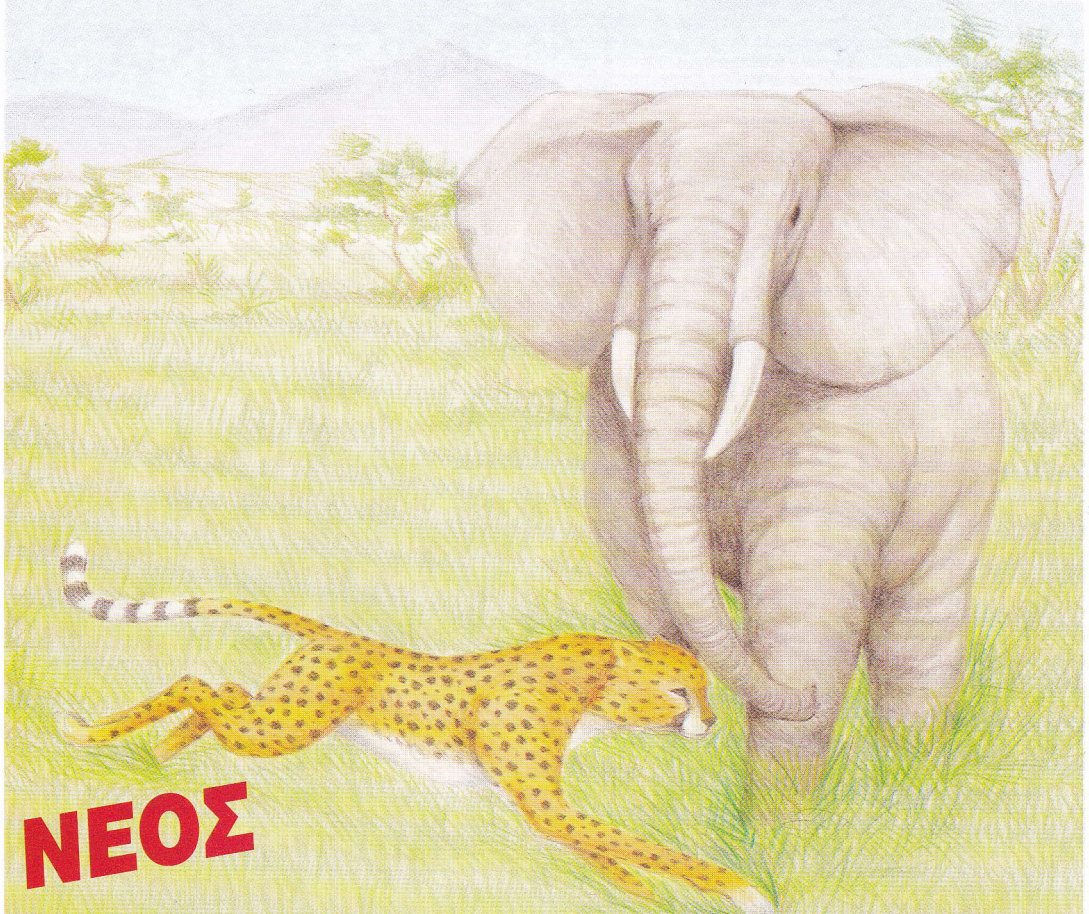
ΤΟ ΑΝΤΙΒΙΟΤΙΚΟ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΤΗΣ ΔΕΚΑΕΤΙΑΣ ΤΟΥ '90

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Klaricid ενδείκνυται για τη θεραπεία όλων των λοιμώξεων που προκαλούνται από ευαίσθητους σε αυτό παθογόνους οργανισμούς. Τέτοιες λοιμώξεις περιλαμβάνουν: 1. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. βρογχίτις, πνευμονία). 2. Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (π.χ. φαρυγγίτις, ιγμορίτις). 3. Λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων (π.χ. θυλακίτις, κυτταρίτις, ερυσίπελας). **ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ:** Το Klaricid αντενδείκνυται σε ασθενείς με γνωστή υπερευαισθησία σε αντιβιοτικά φάρμακα του τύπου των μακρολιδίων. Ο γιατρός δεν πρέπει να αναγράφει το φάρμακο σε εγκύους χωρίς να σταθμίσει προσεκτικά τα οφέλη έναντι των κινδύνων, ιδιαίτερος κατά τους πρώτους 3 μήνες της κύησης. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Οι πιο συχνά αναφερθείσες ανεπιθύμητες ενέργειες του Klaricid σε κλινικές μελέτες ήταν γαστρεντερικές διαταραχές όπως π.χ. ναυτία, δυσπεψία, κοιλιακό άλγος, και διάρροια. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιελάμβαναν κεφαλαλγία και δερματικό εξάνθημα. **ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ:** Τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών δείχνουν ότι υπήρξε μετρία μεν αλλά στατιστικώς σημαντική (P=0.05) αύξηση των επιπέδων της θεοφυλλίνης ή της καρβαμαζεπίνης στην κυκλοφορία όταν οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα χορηγείται ταυτόχρονα με την Clarithromycin. **ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ:** Η Clarithromycin απεκκρίνεται κυρίως από το ήπαρ. Προσοχή πρέπει να δίδεται κατά τη χορήγηση του αντιβιοτικού σε ασθενείς με διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας. Επίσης, προσοχή πρέπει να δίδεται στην πιθανότητα διασταυρούμενης αντίστασης μεταξύ του Klaricid και άλλων μακρολιδικών φαρμάκων, καθώς και της Λινκομυκίνης και Κλινδαμυκίνης.



αερολύμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Το Berovent® είναι ένας συνδυασμός ipratropium bromide και salbutamol sulphate. Κάθε δόση περιέχει: 21 mcg ipratropium bromide monohydrate (ισοδυναμεί με 20 mcg ανιδίου ipratropium bromide) και 120 mcg salbutamol sulphate. **Αντενδείξεις:** Το Berovent® αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπερευαισθησίας σε οποιοδήποτε εκ των συστατικών του, ή στην απροβιή ή τα παράγωγά της. **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις χρήσεως:** Οφθαλμικές επιπλοκές. Έχουν αναφερθεί σπάνιες οφθαλμικές επιπλοκές όπως μυδρίαση, θάμβος οράσεως και άλγος οφθαλμών, όταν το περιεχόμενο των aerosols ελεγχόμενης δόσεως τα οποία περιέχουν ipratropium bromide, ψεκασθούν κατά λάθος στους οφθαλμούς. Χρειάζεται προσοχή προκειμένου να αποφευχθεί η επαφή του φαρμάκου, με τους οφθαλμούς. Σε αντίθετη περίπτωση, οι ασθενείς πρέπει να ζητήσουν ιατρική βοήθεια. Έτους ασθενείς πρέπει να δοθούν οδηγίες για την ορθή χρησιμοποίηση του Berovent®. Το Berovent® πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από προσεκτική εκτίμηση του κινδύνου έναντι της ωφέλειας, ιδίως όταν χορηγείται σε δόσεις υψηλότερες των συνιστωμένων, στις ακόλουθες περιπτώσεις: Υπερτροφική αποφρακτική μυοκαρδιοπάθεια, ταχυαρρυθμία, μη επαρκώς ελεγχόμενος σακχαρώδης διαβήτης, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου, καλή σοβαρές οργανικές παθήσεις της καρδιάς ή των αγγείων, υπερθυροειδισμός, ανεπάρκεια στεφανιαίων, υπέρταση, επιληψία, υπερτροφία προστάτη. Εάν σε ασθενείς με γλαύκωμα κλειστής γωνίας, εξαιτίας κακού χειρισμού ή δραστητική ουσία έλθει σε επαφή με τους οφθαλμούς, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της ενδοφθάλμιας πίεσης. Στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να χορηγηθούν σταγόνες που προκαλούν μύση. Σε περίπτωση οξείας, ταχέως επιδεινούμενης δύσπνοιας (δυσκολία στην αναπνοή), απαιτείται άμεση επικοινωνία με το θεράποντα ιατρό. **Αλληλεπίδραση με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεως:** Οι β-αδρενεργικοί παράγοντες, τα παράγωγα των ξανθινών και τα κορτικοστεροειδή μπορεί να αυξήσουν τη δράση του Berovent®. Η ταυτόχρονη χορήγηση των άλλων β-συμπαθητικομιμητικών, συστηματικών απορροφούμενων αντιχολινεργικών και παραγώνων της ξανθίνης μπορεί να αυξήσει τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Διππώσης σοβαρή ελάττωση της δράσεως του Berovent® μπορεί να εμφανισθεί επί ταυτοχρόνου χορηγήσεως β-αποκλειστών. Οι αντιχολινεργικές επιδράσεις άλλων φαρμάκων μπορεί να αυξηθούν. **Κύηση και Γαλουχία:** Δε συνιστάται η χορήγηση του φαρμάκου κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης λόγω πιθανής παραγονέσεως. Καθόλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας, η τυχόν χρήση του φαρμάκου θα πρέπει να εκτιμηθεί από άποψη απόδοσης, σε σχέση με το δυνητικό κίνδυνο από την χρησιμοποίησή του. Παρά την έλλειψη επαρκών στοιχείων η χρήση της salbutamol αμέσως πριν τον τοκετό, θα πρέπει να γίνεται με προσοχή λόγω της πιθανής αναπαικτικής της δράσης στη συστατικότητα του μωμητρίου. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Όπως και με άλλους β-αγωνιστές, οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες του Berovent® είναι ο λεπτός τρόμος των σκελετικών μυνών και η νευρικότητα, ενώ οι λιγότερο συχνές είναι ταχυκαρδία, ζάλη, αίσθημα παλμών ή κεφαλαλγία, ιδίως επί υπερτασικών ασθενών. Έχουν αναφερθεί αυτίτια, άγχος, ναυτία, έμετος, έκτακτες συστολές, αρρυθμία, σπάζαξη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Σπανιότερες περιπτώσεις αναφυλαξίας, αγγειοοιδήματος, κνίδωσης, έχουν αναφερθεί. Έχουν αναφερθεί ανεπιθύμητες ενέργειες από τους οφθαλμούς. (βλ. ειδικές προφυλάξεις). Σε μεμονωμένες περιπτώσεις μπορεί να εκδηλωθούν τοπικές αντιδράσεις όπως ξηρότητα του στόματος, ερεθισμός του φάρυγγα ή αλλεργικές αντιδράσεις. Όπως και με άλλα βρογχοδιασταλτικά, έχει παρατηρηθεί σε ορισμένες περιπτώσεις βήχας, ενώ σε πολύ σπάνιες περιπτώσεις παράδοξος βρογχοσπασμός. Η χρησιμοποίηση αντιχολινεργικών φαρμάκων (π.χ. του ipratropium bromide), μπορεί να επισπεύσει την κατακράτηση των αυτών, ιδίως σε ασθενείς με προϋπάρχουσα απόφραξη των ουροφόρων οδών. **Συσκευασία:** Αερόλυμα για εισπνοή σταθερών δόσεων. Συσκευή των 10ml (200 δόσεις). Αρ. αδ. κυκλ.: 230/19.795

ΤΩΡΑ ΣΤΗΝ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ και ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ



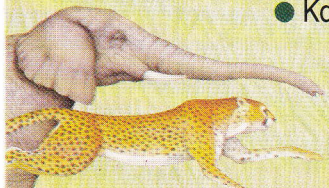
ΝΕΟΣ ΔΥΝΑΜΙΚΟΣ ΣΥΝΔΥΑΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ..

B Berovent®

ιπρατρόπιο - σαλβουταμόλη

Το NEO Βρογχοδιασταλτικό Berovent® είναι το μοναδικό προϊόν που συγχρόνως εξασφαλίζει:

- Μεγαλύτερη Βρογχοδιαστολή
- Καλύτερο Έλεγχο των συμπτωμάτων
- Γρήγορη Έναρξη Δράσης
- Μεγαλύτερη Διάρκεια Κάλυψης
- Αύξηση της Ανακούφισης χωρίς Αύξηση της Δόσης
- Μεγάλη Ασφάλεια
- Καλύτερη Συμμόρφωση και Ποιότητα Ζωής



2-3 ΕΙΣΠΝΟΕΣ Χ 4 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ ΗΜΕΡΑ

..ΓΙΑ ΓΡΗΓΟΡΗ ΑΝΑΚΟΥΦΙΣΗ ΠΟΥ ΔΙΑΡΚΕΙ

Τηλ. Κέντρου Δηλητηριάσεων: 77 93 777
 Όλα τα φάρμακα πρέπει να φυλάγονται με προσοχή και σε θέση απρόσητη για τα παιδιά.
 ΜΙΑΝΙΚΗ ΤΙΜΗ: 4.005 δρχ.
 ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΖΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΓΑΛΛΙΑ ΑΠΟ ΤΗΝ Boehringer Ingelheim France
Boehringer Ingelheim
 Boehringer Ingelheim Ελλάς Α.Ε.
 Ελληνικού 2, 167 77 Ελληνικό (Αθήνα)
 Τηλ.: 89 83 300
 BRV - 1/9 - 96

ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

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, επιστάται 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 επαρκών στοιχείων, επιστάται 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.

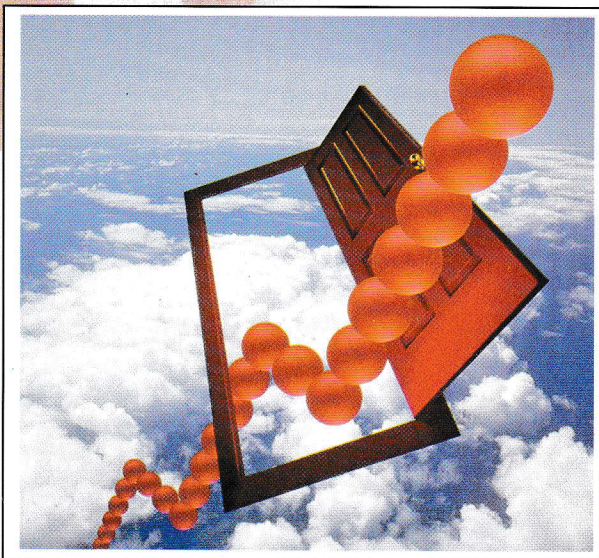
ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Clarityne σε παιδιά μικρότερα των 6 ετών δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. **ΧΡΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η ασφάλεια της χρήσης της Loratadine κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης δεν έχει ακόμα τεκμηριωθεί. Σε πειραματόζωα δεν έχει παρατηρηθεί τερατογένεση. 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, Λ.Τ. 2.958 Δρχ. • **Σιρόπι:** Κάθε γυάλινο μπουκάλι Clarityne Σιρόπι περιέχει 120ml σιροπιού, Λ.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.



Schering-Plough S.A.

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

ΤΗΛ. (031) 863.634

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

salbutamol

Salbunova™

Autohaler™

Νέο

Όταν η ουσία
συντακτά
τη συσκευή!

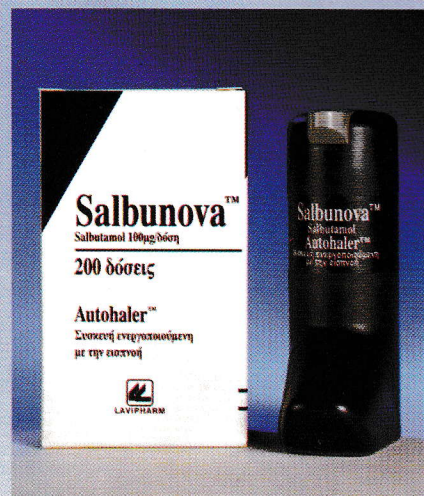
SALBUNOVA™ - Αερόλυμα για εισπνοή, σταθερών δόσεων 100µg/δόση Salbutamol Sulfate (Salbutamol)

Αντενδείξεις: Υπερευαισθησία στο σκεύασμα. Ταχυάρρυθμία. **Αντιθύμικτες ενέργειες:** Ξηρότητα στοματοφαρυγγικής κοιλότητας, ναυτία, έμετος, ζάλη, λιγγός, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα, αϋπνία, τρόμος, ταχυκαρδία, αρρυθμία, στηθάγχη, αύξηση της αρτηριακής πίεσης. **Αλληλεπιδράσεις:** Συνεργική δράση με άλλα συμπαθομιμητικά. Η αγγειακή δράση της σαλβουταμόλης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αναστολείς της MAO και με τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά είναι δυνατόν να ενισχυθεί. **Προσοχή στη χορήγηση:** Υπερβολική χρήση του σκευάσματος μπορεί να προκαλέσει παράδοξο βρογχόσπασμο που σε σπάνιες περιπτώσεις έχει οδηγήσει σε ασθματικές κρίσεις, ακόμα και θάνατο. Απαιτείται προσοχή σε ασθενείς με καρδιοπάθειες και αρτηριακή υπέρταση, υπερθυρεοειδισμό και σακχαρώδη διαβήτη. Να αποφεύγεται η χορήγηση κατά την εγκυμοσύνη και γαλουχία λόγω πιθανής τερατογένεσης, καθώς και σε παιδιά κάτω των 12 ετών. Όταν οι δόσεις που είναι συνήθως αποτελεσματικές δεν φέρουν πλέον αποτέλεσμα, συνήθως πρόκειται για επιδείνωση της κατάστασης. Σε αυτές πλέον τις περιπτώσεις, ο ασθενής θα πρέπει να έχει προειδοποιηθεί από τον γιατρό για την ανάγκη άμεσης ιατρικής συμβουλής χωρίς προηγούμενος να έχει ξεπεράσει τις δόσεις που συνταγογραφήθηκαν. **Περιγραφή - Συσκευασία:** Φιαλίδιο αλουμινίου με δοσιμετρική βαλβίδα απελευθέρωσης 25 µL, προσαρμοζόμενο σε πλαστικό εισπνευστήρα (autohaler). Περιέχει 200 δόσεις. • Δοχείο υπό πίεση • Μην το τρυπήσετε και μην το κάψετε ακόμη και όταν είναι κενό • Να αποφεύγεται η άμεση έκθεση στο ηλιακό φως και τη θερμότητα • Να μην καταψύχεται • Το φιαλίδιο περιέχει CFC υπό πίεση, τα οποία καταστρέφουν το όζον • Να φυλάσσεται μακριά από τα παιδιά. **Ιδιαίτερες προφυλάξεις για τη φύλαξη του προϊόντος:** Διατηρείται σε δροσερό, ξηρό χώρο, με θερμοκρασία κάτω των 25°C. **Ημερομηνία λήξης του προϊόντος:** Αναγράφεται στην εξωτερική συσκευασία. Σε περίπτωση που η ημερομηνία έχει παρέλθει μην το χρησιμοποιήσετε.

Υπεύθυνος κυκλοφορίας: LAVIPHARM HELLAS A.E., Αγ. Μαρίας-19002 Παιανία - Αττική, Τηλ. 6691000, Fax: 6642310.

Παρασκευάζεται από την 3M Health Care Ltd, Αγγλίας.

Salbunova and Autohaler are trademarks of RIKER used under Licence by Lavipharm.



LAVIPHARM

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. Gourgoulialis
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 Marinus	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, Papdiamantopoulou 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

Πόσο
ενοχλητική
μπορεί να είναι
η αλλεργική
ρινίτιδα;

Συμπεριλαμβάνεται
στον πίνακα
ΙΚΑ

Απλό δοσολογικό σχήμα:
Μία ή δύο φορές την ημέρα

Ανεπιθύμητα
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: Ενίοτε, αμέσως μετά τη χρήση του προϊόντος, μπορεί να εμφανισθούν τοπικός συμπτωμάτα, 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 βλενογόνου και διάρρηξη του

ρινικού διαφράγματος.

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

Κύηση και γαλουχία: Η χορήγηση του Pulmicort[®] Nasal Aqua Spray κατά την διάρκεια της κύησης θα πρέπει ν' 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 ευρήματος για τον άνθρωπο

παραμένει ατεκμηρίωτη. Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη διόδο 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 εξαρτάται.

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 καταναλωθεί 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 σύζυγο.

Λιανική Τιμή: 4.806 δρχ.

Παρασκευάζεται και συσκευάζεται στη Σουηδία από την

ASTRA
PHARMACEUTICAL
PRODUCTION AB



Αντιπρόσωπος-Διανομέας

ASTRA
Astra Hellas A.E.

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

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, Αναισθησιολόγους 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) Κλινικές ή Εργαστηριακές 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 περιλήψή 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.

Περιεχόμενα

ανασκόπηση	Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, ελασάση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια Α. Παπαγιάννης 83
κλινική μελέτη	Αξιολόγηση του περιορισμού της ροής σε ασθενείς με κυστική ίνωση Μ. Γκάγκα, Ι. Τσανάκας, Ν. Κουλούρης, Π. Ραπακούλιας, Ι. Καρπούζας, Ν. Σιαφάκας, Ι. Ιορδάνογλου 92
	Ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος. Ανακουφιστική ακτινοθεραπεία με δύο συνεδρίες Γ. Πλατανιώτης, Ι. Κούβαρης, Λ. Βλάχος 98
	Πορεία και πρόγνωση παιδικού βρογχικού άσθματος Γ. Χατζηπαρασίδης, Ν. Μπέλλας, Μ. Παπαγιάννη, Κ. Πασχουλάρη, Μ. Παπαθεοδώρου, Π. Κατοίκου, Ν. Μπρεγιάννης, Κ. Γουργουλιάνης 103
	Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονα με διήθηση τρόπιδας, τραχείας ή κυρίου βρόγχου Δ. Μικρούλης, Γ. Αντύπας 108
	Μακροχρόνια νυχτερινή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια Β. Τσάρα, Α. Μανουσάκη, Α. Φιλανδριανός, Θ. Κωνσταντινίδης, Π. Χριστάκη 113
εργαστηριακή μελέτη	Προβλεπόμενες τιμές βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1^ο sec σε Έλληνες της τρίτης ηλικίας Γ. Φιλντίσης, Σ. Καρατζάς, Φ. Γεωργιακώδης, Μ. Κανακάκη, Α. Δαμιανός, Γ. Μπαλτόπουλος 120
ενδιαφέρουσα περίπτωση	Χειρουργική αντιμετώπιση του τραχειοοισοφαγικού συριγγίου ως επιπλοκής της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής Θ. Δόσιος, Ε. Μισιάκος, Η. Καπερώνης, Π. Καράμ, Φ. Κλούβα 129
επιλογές από τη διεθνή βιβλιογραφία 136
από τις παρουσιάσεις της Ελληνικής Βροχολογικής Εταιρείας	Αμφοτερόπλευρες δικτυωτές σκιάσεις των βάσεων του πνεύμονος και αιμόφυρτα πτύελα Π. Λάμπρου, Ε. Μαύρου, Κ. Ζεϊμπέκογλου, Ε. Κωσταδήμα, Π. Παμπουδάκης, Δ. Παπαϊωαννίδης, Γ. Τρακόπουλος 138

Contents

review	Neutrophil leucocytes, elastase and chronic obstructive pulmonary disease A. Papagiannis 83
clinical study	Evaluation of flow limitation in patients with cystic fibrosis M. Gkagka, J. Tsanakas, N. Koulouris, P. Rapakoulas, J. Karpouzas, N. Sifakas, J. Jordanoglou 92
	Inoperable NSCLC: Effective palliation with two radiotherapy fractions of 850 cGy each G. Plataniotis, J. Kouvaris, L. Vlahos 98
	Course and prognosis of childhood asthma G. Hadjiparassidis, N. Brellas, M. Papagianni, K. Paschoulari, M. Papatheodorou, P. Katikou, N. Bregiannis, K. Gourgoulianis 103
	Surgical treatment of lung cancer with invasion of carina, trachea or main bronchus D. Mikroulis, G. Antypas 108
	Longterm nocturnal mechanical ventilation in chronic respiratory failure V. Tsara, A. Manousakis, A. Filandrianos, Th. Konstantinidis, P. Christaki 113
laboratory study	Predictive equations for Forced Expiratory Volume in Hellenic elderly population G. Fildisis, S. Karatzas, F. Georgiakodis, M. Kanakaki, A. Damianos, G. Baltopoulos 120
case report	Surgical management of tracheoesophageal fistula secondary to mechanical ventilation Th. Dosios, E. Misiakos, E. Kaperonis, P. Karam, F. Klouva 129
selection from the literature 136
from the presentation of Hellenic Bronchologic Society	Bilateral reticular shadows of lung bases and bloody sputum P. Lamprou, E. Mavrou, K. Zeimpekoglou, H. Kostadima, P. Giaboudakis, D. Papaionnidis, G. Trakopoulos 138

Ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα, ελαστάση και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Α. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η υπόθεση ελαστάσης-αντιελαστάσης συνέβαλε ουσιαστικά στην κατανόηση της παθογένειας της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα, με τους πρωτεολυτικούς και οξειδωτικούς μηχανισμούς των, παίζουν κεντρικό ρόλο στην πρόκληση των δομικών και λειτουργικών αλλοιώσεων που χαρακτηρίζουν τη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα, τα δυο συστατικά της ΧΑΠ. Τα κλινικά και ερευνητικά δεδομένα που έχουν προκύψει μέχρι σήμερα δεν αναιρούν την υπόθεση ελαστάσης-αντιελαστάσης, αλλά δείχνουν καθαρά ότι η ΧΑΠ δεν είναι αποτέλεσμα μιας απλής ανισοροπίας μεταξύ ενός πρωτεολυτικού ενζύμου και του αναστολέα του. Η ποικιλία των μηχανισμών που ενέχονται στη βλάβη και την προστασία των ιστών, ίσως μπορεί να ερμηνεύσει το ευρύ φάσμα των κλινικών εκδηλώσεων της ΧΑΠ που παρατηρούμε στην πράξη, αλλά και να απαντήσει στο συχνό ερώτημα γιατί δεν αναπτύσσουν όλοι οι καπνιστές τη νόσο.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 83-91

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), συνήθως αποτέλεσμα μακροχρονίου καπνίσματος, είναι μία από τις κοινότερες νόσους στην καθημερινή ιατρική πράξη. Προκαλεί επίμονα, ενοχλητικά και απειλητικά για τη ζωή συμπτώματα και μειωμένη ικανότητα για επιτέλεση έργου. Ελαττώνει την εκπνευστική ροή και την οξυγόνωση του αρτηριακού αίματος, επιβαρύνει την καρδιά και τελικά οδηγεί, σε βαρείες περιπτώσεις, σε αναπνευστική ανεπάρκεια και πνευμονική καρδιά. Αποτελεί συχνό αίτιο νοσηρότητας, απουσίας από την εργασία και πρώιμης συνταξιοδότησης, καθώς και μια από τις ταχύτερα ανερχόμενες αιτίες θανάτου σε πολλές χώρες.

Η ονοματολογία της ΧΑΠ έχει περάσει από μακρά

περίοδο "ενοσιολογικών ακροβασιών" (κατά την έκφραση του Scadding¹). Σήμερα γίνεται γενικά αποδεκτός ο ορισμός της American Thoracic Society: "Ως χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ορίζεται μια νοσηρή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία χρόνιας βρογχίτιδος και/ή εμφυσήματος σε συνδυασμό με απόφραξη της ροής αέρος. Η απόφραξη μπορεί να συνοδεύεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και μπορεί να είναι μερικά αναστρέψιμη"². Ο ορισμός αυτός είναι αρκετά ευρύς ώστε να καλύπτει όλο το φάσμα των εκδηλώσεων της ΧΑΠ, και όχι μόνο κάποιες επί μέρους περιπτώσεις όπως η αμιγής βρογχίτιδα ή το αμιγές εμφύσημα.

Ο ορισμός δεν αναφέρει τίποτε σχετικά με την αιτιολογία και την παθογένεια της ΧΑΠ, στην κατανόηση της οποίας συνέβαλε ουσιαστικά η υπόθεση ελαστάσης-αντιελαστάσης που διατυπώθηκε όταν

Λέξεις κλειδιά:

χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, ελαστάση, α-1-αντιπρωτεΐναιάση

MRCP (UK), DipPalMed, FCCP, Παθολόγος-Πνευμονολόγος

βρέθηκε ότι πρωτεολυτικά ένζυμα μπορούσαν να προκαλέσουν εμφύσημα σε πειραματόζωα³. Κεντρικό ρόλο στην υπόθεση αυτή, με οξειδωτικούς και πρωτεολυτικούς μηχανισμούς, παίζουν τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα (που, για συντομία, θα αναγράφονται στο εξής απλώς ως πολυμορφοπύρρηνα ή ΠΜΠ).

Στο άρθρο αυτό θα εξετάσουμε εν συντομία τα ερευνητικά και κλινικά δεδομένα που υπάρχουν, μέχρι σήμερα, για τη βλαπτική δράση των πολυμορφοπύρρηνων στον πνεύμονα και το ρόλο τους στην ισορροπία πρωτεασών-αντιπρωτεασών και τη γένεση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η δράση αυτή σχετίζεται άμεσα με την ικανότητα των ΠΜΠ να καταστρέφουν ξένα και επιβλαβή προς τον ξενιστή οργανισμό στοιχεία. Η ισορροπία μεταξύ της ευεργετικής και της βλαπτικής δράσεως είναι ιδιαίτερα λεπτή και ευαίσθητη, εξασφαλίζεται δε από την ύπαρξη πολυαριθμίων μηχανισμών ή "κυκλωμάτων ασφαλείας" που κάτω από φυσιολογικές συνθήκες λειτουργούν σε αρμονική συνεργασία μεταξύ τους. Η διαταραχή της ισορροπίας αυτής από εξωγενείς ή ενδογενείς παράγοντες οδηγεί σε ιστική βλάβη.

Πρέπει να σημειώσουμε ότι πολλές από τις γνώσεις που έχουμε για τους μηχανισμούς αυτούς προέρχονται από εργασίες που έγιναν σε ασθενείς με κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες ή κληρονομικό εμφύσημα από έλλειψη α₁-αντιθρυμίνης. Η ύπαρξη εκσεσημασμένων παθολογοανατομικών και παθοφυσιολογικών αλλοιώσεων στις "ακραίες" αυτές παθήσεις μεγεθύνει τα φυσιολογικά φαινόμενα και επιτρέπει την πληρέστερη διερεύνησή τους, ενώ η μεγαλύτερη ομοιογένεια του πληθυσμού των ασθενών αυτών επιτρέπει την εφαρμογή αυστηρότερης μεθοδολογίας. Η μεταφορά των συμπερασμάτων από τέτοιες μελέτες στον ανομοιομορφο πληθυσμό της ΧΑΠ, που έχει ποικίλου βαθμού ανατομικές και φυσιολογικές ανωμαλίες, θα πρέπει να γίνεται πάντα με επίγνωση των προϋποθέσεων αυτών και τήρηση των απαραίτητων αναλογιών.

Τέλος, αναφέρουμε ότι τα πολυμορφοπύρρηνα, εκτός από τη ΧΑΠ, εμπλέκονται και στη γένεση άλλων χρονίων πνευμονοπαθειών, όπως η διάμεση ίνωση και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχερείας του ενήλικα (ARDS). Ο ενδιαφερόμενος αναγνώστης μπορεί να βρει περισσότερα στοιχεία στις πρόσφατες ανασκοπήσεις του Weiss⁴, των Sibille και Marchandise⁵ και του Κοσμά⁶.

ΤΑ ΟΥΔΕΤΕΡΟΦΙΛΑ ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΡΗΝΑ ΚΑΙ Η ΔΡΑΣΗ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, τα ΠΜΠ αποτελούν την πρώτη γραμμή αμύνης του οργανισμού απέναντι στην εισβολή ξένων στοιχείων όπως μικρό-

βια ή αδρανείς ύλες. Έχουν επίσης την αποστολή να αποδομούν και να απομακρύνουν ιστούς νεκρωμένους ή τραυματισμένους από φυσικά ή χημικά αίτια. Πρόκειται για εξειδικευμένα φαγοκύτταρα που ωριμάζουν στον σπτικό μυελό μέσα σε 10-14 ημέρες, εισέρχονται στην κυκλοφορία του αίματος και γρήγορα κατανέμονται σε δύο πληθυσμούς περίπου ίσους σε αριθμό, ένα σχετικά στάσιμο στο περιθώριο της κυκλοφορίας και έναν που κυκλοφορεί ελεύθερα. Στην κυκλοφορία τα ΠΜΠ μένουν περίπου 10 ώρες, και στη συνέχεια περνούν στους ιστούς. Ο μυελός των οστών σε φυσιολογική σταθερή κατάσταση περιέχει μια εφεδρεία ΠΜΠ που ισούται με 10-15 φορές τον αριθμό των κυκλοφορούντων στο περιφερικό αίμα ΠΜΠ. Στους ιστούς τα ΠΜΠ ζουν περίπου 4-5 ημέρες και στη συνέχεια καταστρέφονται⁷.

Με βάση δεδομένα από παρατηρήσεις σε ζώα, εκτιμάται ότι οι πνεύμονες στον άνθρωπο περιέχουν περίπου $6,1 \times 10^7$ ΠΜΠ⁸. Μόλις δεχθούν ένα χημειοτακτικό ερέθισμα, τα κυκλοφορούντα ΠΜΠ προσκολλώνται στο ενδοθήλιο των αγγείων με τις ιντεγκρίνες⁹ και περνούν ανάμεσα από τα ενδοθηλιακά κύτταρα (διαπήδηση) για να εκτελέσουν τη φαγοκυτταρική τους αποστολή¹⁰. Κατά τη φαγοκυττάρωση, το σωματίο ή κύτταρο-στόχος περικλείεται μέσα σε ένα φαγολυσσοσωμάτιο που σχηματίζεται από τη σύνωση των ενδοκυτταρικών κοκκίων με την κυτταρική μεμβράνη του ΠΜΠ. Τα κοκκία των ΠΜΠ διακρίνονται σε ειδικά και πρωτογενή (αζουρόφιλα). Τα τελευταία περιέχουν, εκτός από άλλα ένζυμα, τις σερινοπρωτεϊνάσες ελαστάση, καθεψίνη G και πρωτεϊνάση 3, που απελευθερώνονται μέσα στο φαγολυσσοσωμάτιο μαζί με μυελοϋπεροξειδάση, ένα άλλο ένζυμο που συμβάλλει στο σχηματισμό υποχλωριώδους οξέος (HOCl) που είναι έντονα οξειδωτικό¹¹. Οι λεπτομέρειες των οξειδωτικών και πρωτεολυτικών δράσεων των ΠΜΠ έχουν περιγραφεί αναλυτικά από τον Weiss⁴. Έτσι το φαγολυσσοσωμάτιο, μέσα στο οποίο επιτελείται η φαγοκυττάρωση, είναι ένα κλειστό κενοτόπιο γεμάτο από λυσοσωματικά ένζυμα και ρίζες οξυγόνου¹⁰.

Κάτω από ωρισμένες συνθήκες, τα ένζυμα και οι ελεύθερες ρίζες του οξυγόνου μπορεί να βγουν από το φαγολυσσοσωμάτιο (ή ακόμη και να "εκκριθούν" ενεργά) και να ανιχνευθούν εξωκυτταρικά σε σημαντικές ποσότητες¹⁰. Τότε ο ρόλος τους από προστατευτικός μπορεί να μεταπέσει σε βλαπτικό για τους ιστούς. Τη βλαπτική αυτή δράση ενός από τα ένζυμα αυτά, της ελαστάσης, θα εξετάσουμε στη συνέχεια.

Η ελαστάση είναι μια σερινοπρωτεϊνάση που μπορεί να προσβάλει ένα μεγάλο αριθμό δομικών πρωτεϊνών του ανθρωπίνου πνευμονικού ιστού όπως η ελαστίνη, η ινωδοκτεκτίνη, οι πρωτεΐνες του πυρήνα των πρωτεογλυκανών και το κολλαγόνο τύπου III και IV. Κύρια πηγή της είναι το ΠΜΠ που μπορεί να περιέχει

μέχρι 3μg ελασάσης ανά 10⁶ κύτταρα¹². Η ελασάση των ΠΜΠ (ΠΜΠΕ) αδρανοποιείται από την α₁-αντιθρυμίνη ή α₁-αναστολέα των πρωτεϊνών (α₁-proteinase inhibitor, α₁-PI), αλλά και από την α₂-μακροσφαιρίνη (α₂-M), σε αντίθεση με την ελασάση των μακροφάγων που δεν προσβάλλεται από την α₁-PI¹³. Οι Ohlsson και Laurell βρήκαν, έπειτα από πειραματική χορήγηση συμπλεγμάτων ελασάσης-α₁-PI και ελασάσης-α₂-M στους εαυτούς τους, ότι τα πρώτα εξαφανίζονται από την κυκλοφορία με χρόνο υποδιπλασιασμού περίπου 1-1,5 h, ενώ τα δεύτερα χάνονται ταχύτερα, με αντίστοιχο χρόνο περίπου 12 min¹⁴. Επίσης παρατήρησαν ότι ελάμβανε χώρα μεταφορά ελασάσης από την α₁-PI στην α₂-M, γεγονός που οδηγούσε στην άμεση απομάκρυνση του δευτέρου συμπλέγματος από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Ελασάση παράγεται και από βακτηρίδια όπως η *Ps. aeruginosa*, και η ελασάση αυτή αδρανοποιεί την α₁-PI, γεγονός που έχει σημασία στις λοιμώξεις ασθενών με κυστική ίνωση¹². Έχει βρεθεί ότι τα συμπλέγματα πρωτεϊνών/αντιπρωτεϊνών μπορούν να αποτελέσουν το σήμα για την έκλυση πρωτεϊνών οξείας φάσεως¹⁵. Η δράση των πρωτεϊνών πάνω στην πνευμονική ελαστίνη, όταν απουσιάζει ο κύριος αναστολέας τους (στην περίπτωση της κληρονομικής ελλείψεως α₁-PI), προκαλεί βαρύ πνευμονικό εμφύσημα σε πρόωρη ηλικία, στο οποίο αναφερόμαστε σε επόμενη παράγραφο. Εκτός όμως από την κληρονομική έλλειψη α₁-PI, διαταραχή της ενζυμικής ισορροπίας και ανεύρεση ελεύθερης ελασάσης στους ιστούς συμβαίνει και σε πολλές άλλες καταστάσεις, και κυρίως σε χρόνιες φλεγμονώδεις παθήσεις, από την ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση μέχρι τη ρευματοειδή αρθρίτιδα και το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχερείας των ενηλίκων (ARDS)¹⁰. Ξεκινώντας από δεδομένα από το χώρο της κυστικής ινώσεως θα εξετάσουμε τον ρόλο της ελασάσης στην παθογένεση της ΧΑΠ.

ΠΑΡΑΤΗΡΗΣΕΙΣ ΣΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

Από εργασίες που έγιναν σε ασθενείς με κυστική ίνωση και χρόνια λοίμωξη με *Pseudomonas aeruginosa* φαίνεται ότι η εκλυόμενη ελασάση των ΠΜΠ μπορεί να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της χρόνιας φλεγμονής¹⁶. Συνοπτικά, η ψευδομονάδα παραμένει στους πνεύμονες των ασθενών αυτών και σχηματίζει βλεννοειδείς αποικίες μεγάλου μεγέθους, επικαλυμμένες με εξωπολυσακχαρίδια, που είναι δύσκολο να φαγοκυτταρωθούν. Οι αποικίες αυτές καλύπτονται από αντισώματα εναντίον διαφόρων ψευδομοναδικών αντιγόνων που επίσης συνδέουν συμπλήρωμα. Έτσι, η κάθε αποικία ενεργεί σαν ένα τεράστιο ανοσοσύμπλεγμα που, με την έκκριση διαφόρων χημειοτακτικών παραγόντων (διαλυτά βακτηριακά προϊόντα, ενεργοποιημένα στοιχεία συμπληρώματος, λευκοτριένιο B4, ιντερλευκίνη-

8), προκαλεί τη συνεχή εισροή ΠΜΠ στους πνεύμονες και κάνει τα ΠΜΠ να απελευθερώνουν ελασάση και άλλα λυσοσωματικά ένζυμα σε μια διεργασία "αποτυχημένης" (frustrated) φαγοκυτταρώσεως (ο όρος σημαίνει την αποτυχία των φαγοκυττάρων να ολοκληρώσουν τη φαγοκυτταρική τους αποστολή⁴). Το σύνολο της διεργασίας αυτής αποτελεί μια ανοσολογική αντίδραση τύπου III¹⁰.

Η συνεχής αυτή εισροή των ΠΜΠ είναι βλαπτική για τους πνεύμονες, και αυτό φαίνεται από την αντίχνευση προϊόντων διάσπασης της πνευμονικής ελαστίνης στα ούρα ασθενών με κυστική ίνωση¹⁷. Προφανώς η καταστροφή αυτή υπόκειται σε κάποιους περιοριστικούς μηχανισμούς που ελέγχουν την ανεξέλεγκτη έκλυση ελασάσης και επιτρέπουν στους ασθενείς αυτούς να ζουν με τη χρόνια ψευδομοναδική λοίμωξη για περισσότερα από 10 χρόνια¹⁰. Έτσι τα ΠΜΠ υφίστανται απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο) και κατατρύγονται από μακροφάγα χωρίς να απελευθερώσουν το περιεχόμενό τους¹⁸. Επίσης τα κυψελιδικά μακροφάγα μπορούν και προσλαμβάνουν την ελεύθερη ελασάση μέσω ενός υποδοχέα χαμηλής συγγενείας¹⁹. Τα ΠΜΠ όμως είναι πολύ περισσότερα από τα κυψελιδικά μακροφάγα στη χρόνια αυτή λοίμωξη. Επιπλέον, μόλις η μοριακή αναλογία ελασάσης προς α₁-PI ξεπεράσει τη σχέση 1:1, η ελασάση προκαλεί αποδόμηση του φυσιολογικού αναστολέα της¹²⁰ ο οποίος πλέον δεν μπορεί να ασκήσει την ανταγωνιστική του δράση¹⁷. Η παράδοση αυτή δράση θα διαιωνίζει τη βλαπτική ενέργεια των ΠΜΠ, αν δεν υπήρχε ένας τουλάχιστον πρόσθετος μηχανισμός ασφαλείας.

Φαίνεται λοιπόν ότι η ελασάση των ΠΜΠ δρα ρυθμιστικά στην εξεργασία της φλεγμονής. Η ελασάση εμποδίζει την οψωνοποίηση των βακτηριδίων, με διάσπαση (cleavage) του κεντρικού συμπλέγματος του συμπληρώματος²¹. Επίσης αποκόπτει το τμήμα Fc των ανοσοσφαιρινών (κάνοντας αδύνατη τη σύνδεση συμπληρώματος) και εμποδίζει έτσι τα ΠΜΠ να διεγερθούν από ανοσοσυμπλέγματα, γεγονός που με τη σειρά του εμποδίζει την οξειδωτική "έκρηξη" (oxidative burst) των ΠΜΠ, που είναι υπεύθυνη για τις βλαπτικές τους δράσεις²². Παρατηρείται δηλαδή ένας μηχανισμός αρνητικής αυτορρύθμισης (negative feedback), ο οποίος, ενώ περιορίζει την επέκταση της φλεγμονής, φαίνεται να ευνοεί τη διαιώνιση του μικροβιακού αποικισμού¹⁰. Έτσι δημιουργείται μια νέα ισορροπία ξενιστή-παρασίτου χωρίς οριστικό νικητή στη μάχη αυτή. Ο ξενιστής δεν μπορεί να απομακρύνει τον εισβολέα, ενώ ο τελευταίος δεν μπορεί να περάσει στην κυκλοφορία και να προκαλέσει γενικευμένη λοίμωξη.

Εκτός από τη λυτική δράση της πάνω στην ελαστίνη, που οδηγεί σε δημιουργία εμφυσήματος, η ελασάση σε πολύ μικρές ποσότητες προκαλεί διέγερση

της εκκρίσεως των βρογχικών αδένων *in vitro*²³. Η διέγερση αυτή συνεπάγεται υπερτροφία και υπερπλασία των αδένων και επιδεινώνει τα αποφρακτικά φαινόμενα στην κυστική ίνωση, όπου η εκκρινόμενη βλέννη είναι παχύρρευστη και ο μηχανισμός βλεννοκροσσώτης καθάρσης ήδη επιβαρυνμένος¹⁰.

Πρόσφατα βρέθηκε ότι η χορήγηση ιβουπροφαίνης (ενός μη στεροειδούς αντιφλεγμονώδους φαρμάκου) σε νεαρούς ασθενείς με κυστική ίνωση και ήπια αναπνευστική νόσο ($FEV_1 > 60\%$ της προβλεπόμενης τιμής) για διάστημα 4 ετών οδήγησε σε σημαντικά καλύτερη διατήρηση της αναπνευστικής λειτουργίας (βραδύτερη πτώση του FEV_1) και του σωματικού βάρους των ασθενών σε σύγκριση με placebo²⁴. Η δράση του φαρμάκου αποδίδεται στην αναστολή της ενεργοποίησης και μετανάστευσης των ΠΜΠ²⁵. Παρόμοια αποτελέσματα είχαν παρατηρηθεί με μεγάλες δόσεις κορτικοστεροειδών²⁶, αλλά οι παρενέργειες των τελευταίων δεν επέτρεψαν τη μακροχρόνια χρήση τους. Η ευεργετική αυτή δράση των αντιφλεγμονωδών παραγόντων ενισχύει τα προηγούμενα δεδομένα για τη σημασία των ΠΜΠ στην πρόκληση δομικής βλάβης στους πνεύμονες.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ, ΕΛΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΒΡΟΓΧΙΤΙΔΑ

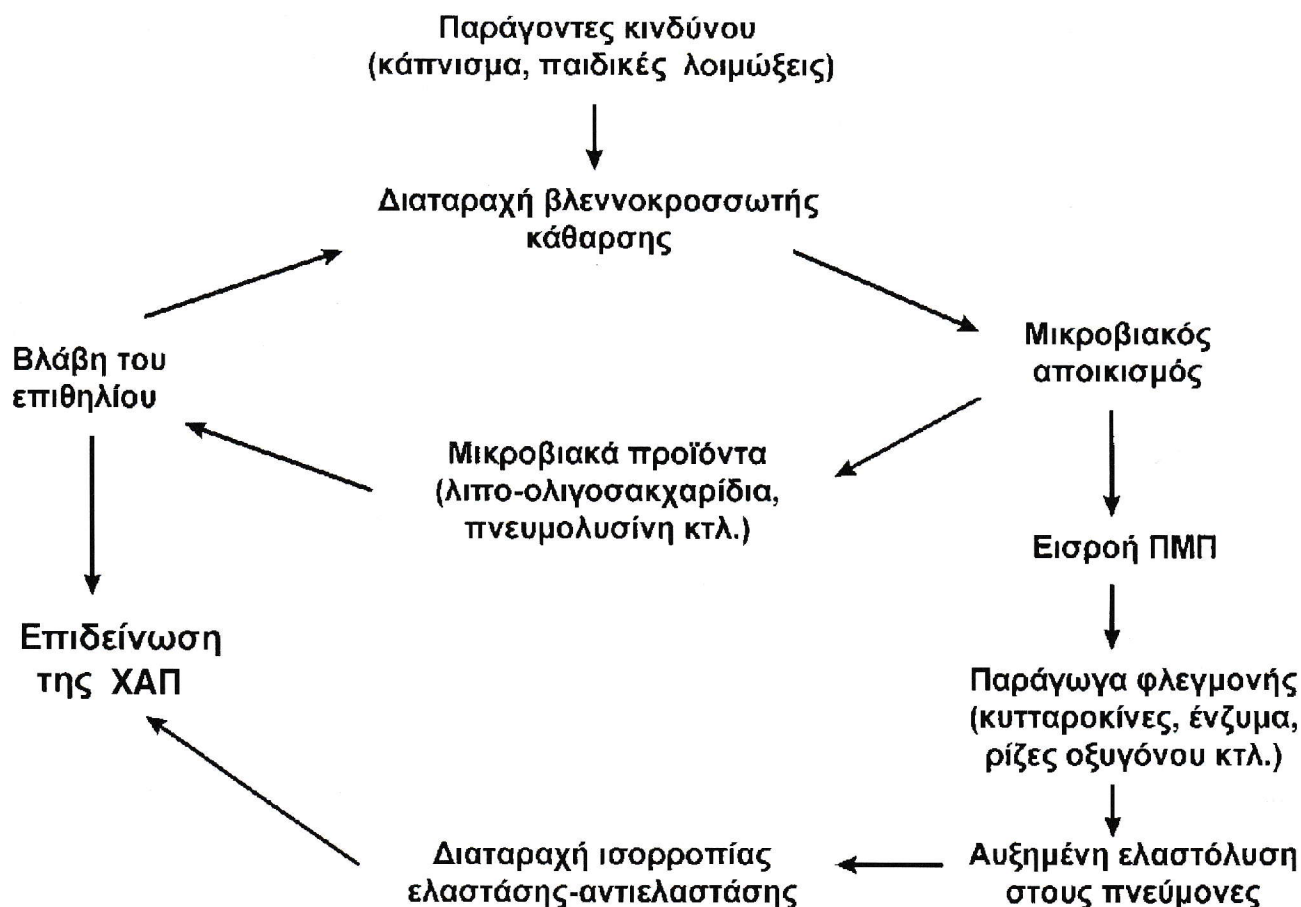
Η χρόνια βρογχίτιδα παρουσιάζει ένα ευρύ φάσμα παθολογοανατομικών αλλοιώσεων που περιλαμβάνει υπερτροφία των βλεννογονίων αδένων με υπέρκριση βλέννης, επιθηλιακή βλάβη, εξέγκωση και απώλεια του κροσσώτου επιθηλίου και μειωμένη καθαρή²⁷. Υπάρχουν πειραματικά δεδομένα που δείχνουν ότι όλες αυτές οι βλάβες μπορούν να αποδοθούν στη δράση πρωτεολυτικών ενζύμων. Η έγχυση ελαστάσης στους αεραγωγούς πειραματόζωων προκαλεί μεταπλασία των εκκριτικών κυττάρων, έκκριση βλέννης²³, διαταραχή του κροσσώτου επιθηλίου και μείωση της συχνότητας κινήσεως των κροσσών. Έτσι είναι λογικό να υποθέσει κανείς ότι η παρουσία ελεύθερης ελαστάσης στις αεροφόρες οδούς του ανθρώπου θα προκαλέσει παρόμοιες αλλοιώσεις και θα μειώσει την καθαρή.

Η ελαστάση έχει ανιχνευθεί στις βρογχικές εκκρίσεις από το 1965, αρχικά σε πύωδη πτύελα²⁸ και στη συνέχεια και σε βλεννώδη²⁷, και ελεύθερη αλλά και σε σύμπλεγμα με α_1 -PI. Η ελεύθερη ελαστάση είναι χαρακτηριστικό των πυωδών πτυέλων²⁷. Η προέλευση της ελαστάσης από τα ΠΜΠ επιβεβαιώθηκε από τους Ohlsson και Tegner²⁹. Εκτός από την ελαστάση, έχουν ανιχνευθεί και άλλες πρωτεΐνες όπως καθεψίνη G, καθεψίνη B και μεταλλοπρωτεΐνάση, η κύρια όμως αιτία της βρογχικής νόσου σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα θεωρείται ότι είναι, άμεσα ή έμμεσα, η πολυμορφοπυρηνική ελαστάση (ΠΜΠΕ). Η ποσότητα

και η δραστηριότητα της ΠΜΠΕ στις βρογχικές εκκρίσεις εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως η ένταση του χημειοτακτικού σήματος, η φύση και η δραστηριότητα των ΠΜΠ και η έκταση του προπετάσματος των αντιπρωτεϊνών (antiproteinase screen)¹²⁷. Έτσι η ποσότητα των χημειοτακτικών ουσιών (ιντερλευκίνη-8, λευκοτριένιο B4 κ.ά.) επηρεάζει τον αριθμό των ΠΜΠ που προσελκύονται και συνεπώς το φορτίο της ΠΜΠΕ που απελευθερώνεται στον πνεύμονα. Τα ΠΜΠ διαφορετικών ατόμων παρουσιάζουν μεγάλες ατομικές διαφορές στις λειτουργικές τους απαντήσεις στο ίδιο ερέθισμα, αλλά και στο φορτίο της ελαστάσης που περιέχουν³⁰. Το φορτίο της ΠΜΠΕ, αν είναι υπέρμετρο, μπορεί να υπερικήσει τις διαθέσιμες αντιπρωτεϊνάσες, ιδίως αν οι τελευταίες αδρανοποιηθούν με κάποιον άλλο μηχανισμό (π.χ. οξειδωση). Τέλος, έχει βρεθεί ότι η ενζυμική δράση της ΠΜΠΕ μπορεί να εξελιχθεί ανεπηρέαστη από τις αντιπρωτεϊνάσες στην περιοχή επαφής μεταξύ του ουδετεροφίλου και του υποστρώματός του³¹.

Κατά τη διάρκεια μιας λοίμωξης, η εισροή ΠΜΠ αυξάνει και οι βρογχικές εκκρίσεις γίνονται πύωδες από την έκλυση μυελοϋπεροξειδάσης. Η αλλαγή του χρώματος συνήθως σχετίζεται με την παρουσία ελεύθερης ΠΜΠΕ²⁷. Η ΠΜΠΕ προκαλεί, όπως είπαμε παραπάνω, υπέρκριση βλέννης, η οποία μπορεί να αποτελέσει τη "φωλιά" για τον περαιτέρω πολλαπλασιασμό των μικροβίων. Η ΠΜΠΕ διαταράσσει τη βλεννοκροσσώτη καθαρή και καθυστερεί την αποβολή των μικροβίων. Επίσης μειώνει τη φαγοκυτταρική καθαρή λόγω της διασπάσεως του μορίου των ανοσοσφαιρίνων που προαναφέρθηκε²². Τέλος, πρόσφατα βρέθηκε ότι η ΠΜΠΕ διεγείρει την παραγωγή ιντερλευκίνης-8 από τα επιθηλιακά κύτταρα και συνεπώς την έλξη ακόμη περισσότερων ΠΜΠ στον πνεύμονα³².

Γίνεται έτσι αντιληπτό ότι ουσιαστικά οι ίδιοι μηχανισμοί προάγουν και συγχρόνως περιορίζουν τη βλαπτική επενέργεια των μικροβίων στον πνεύμονα. Αυτή είναι και η παθοφυσιολογική βάση της υποθέσεως των φαύλων κύκλων, την οποία έχει διατυπώσει ο Peter Cole για τις χρόνιες αναπνευστικές λοιμώξεις³³ (Σχήμα 1). Η αλληλουχία των γεγονότων που αναφέρθηκε μπορεί να έχει σύντομη μόνο διάρκεια στις λοιμώδεις παροξύνσεις της χρόνιας βρογχίτιδας, κι έτσι η προκαλούμενη ζημία να είναι μικρή. Δεν παύει όμως να είναι μια πρόσθετη βλάβη στον πνεύμονα, και οπωσδήποτε αποκτά μεγαλύτερη παθολογική σημασία στις χρόνιες ή επίμονες λοιμώξεις ασθενών με βρογχεκτασίες ή κυστική ίνωση²⁷. Η επιτυχής θεραπεία των παροξύνσεων με αντιβιοτικά συνήθως οδηγεί σε μεταβολή των πυωδών εκκρίσεων σε βλενώδεις με συνοδό μείωση της ανιχνευόμενης δραστηριότητας της ΠΜΠΕ³⁴. Σε μερικούς ασθενείς χρειάζονται μεγαλύτερες δόσεις αντιβιοτικών, μεγαλύτερη διάρκεια θεραπείας ή χορήγηση των αντιβιοτικών μέσω



Σχήμα 1. Η υπόθεση των φαύλων κύκλων της βλάβης των αεροφόρων οδών, άμεσης από δράση των μικροβίων και έμμεσης από ενεργοποίηση της φλεγμονώδους απαντήσεως του οργανισμού^{33a}.

της αναπνευστικής οδού (με νεφελοποιητή) για την επίτευξη του επιθυμητού αποτελέσματος, όχι πάντα με επιτυχία. Για το λόγο αυτό εξετάζονται εναλλακτικές ή συμπληρωματικές μέθοδοι θεραπείας, που όμως, παρά τη θεωρητική τους αξία, δεν έχουν ακόμη υλοποιηθεί στην πράξη³⁵.

ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ, ΕΛΑΣΤΑΣΗ ΚΑΙ ΕΜΦΥΣΗΜΑ

Το 1963 οι Gross και συν. περιέγραψαν το πρώτο πειραματικό μοντέλο εμφυσήματος μετά από έγχυση πρωτεολυτικού ενζύμου (παπαΐνης) στους πνεύμονες αρουραίων³. Η ανεύρεση της κληρονομικής ελλείψεως α₁-αντιθρυψίνης σε πέντε άτομα την ίδια χρονιά από τους Laurell και Eriksson³⁶ και λίγο αργότερα η περιγραφή πρώιμου εμφυσήματος σε τρία από τα μέλη της αρχικής εκείνης ομάδας από το δεύτερο ερευνητή³⁷ έδωσε την αφορμή για πολυάριθμες μελέτες πάνω στην κατάσταση αυτή, καρπός των οποίων ήταν η δημιουργία της θεωρίας ελαστάσης-αντιελαστάσης για τη γένεση του εμφυσήματος. Η θεωρία αυτή έχει κα-

ταλάβει κεντρική θέση στην ερμηνεία της παθογένεσης πολλών πνευμονοπαθειών³⁸. Ας σημειωθεί ότι παρά την ύπαρξη αφθόνων πειραματικών δεδομένων, αλλά και κλινικών μελετών σε ασθενείς με εμφύσημα στο πλαίσιο κληρονομικής ελλείψεως της α₁-PI, άμεση απόδειξη για τη δράση της ελαστάσης δεν υπάρχει, διότι το εμφύσημα λαμβάνει χώρα στο διάμεσο ιστό ο οποίος δεν είναι προσιτός στη δειγματοληψία με βρογχοκυμειδική έκπλυση (bronchoalveolar lavage, BAL)¹²⁷.

Αναφερθήκαμε ήδη στην ικανότητα της ελαστάσης να διασπά την ελαστίνη των πνευμόνων. Μόνο ένζυμα με ελαστολυτική δραστηριότητα έχουν δυνατότητα να προκαλούν εμφύσημα πειραματικά³⁸. Μετά τον αρχικό σχηματισμό της, η ελαστίνη υφίσταται μικρού μόνο βαθμού "αναδόμηση" (remodelling), λιγώτερο από 1% στη διάρκεια ενός έτους και εφ' όσον δεν υπάρχει φλεγμονή ενώ αντίθετα, η σύνθεση και αποδόμηση του κολλαγόνου συνεχίζεται περίπου σε ίδιους ρυθμούς ακόμη και στον ενήλικο¹². Η αποδόμηση της ελαστίνης αυξάνεται σημαντικά σε πολλές

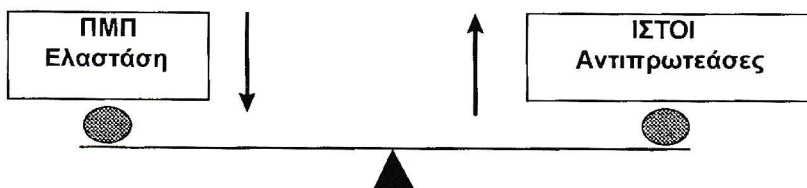
νοσηρές καταστάσεις. Τα ευρήματα στην κυστική ίνωση αναφέρθηκαν ήδη παραπάνω. Η μείωση της ελαστικότητας των πνευμόνων μετά από την έκθεση σε ελαστικότητα είναι παροδική. Έτσι, μετά από έγχυση ελαστικότητας σε πνεύμονες πειραματόζων, το ποσό της πνευμονικής ελαστικότητας μειώθηκε στο 50%, σε σύγκριση με τους μάρτυρες, μέσα σε 1 μέρα. Μετά την αρχική αυτή πτώση, η ελαστικότητα αυξήθηκε προοδευτικά και έφθασε το επίπεδο των μαρτύρων σε 3 εβδομάδες περίπου, οπότε στους πνεύμονες των πειραματόζων παρατηρήθηκαν αλλοιώσεις πανλοβιδούς εμφυσήματος. Η ελαστικότητα συνέχισε να αυξάνεται και να διατηρείται σε επίπεδα υψηλότερα των μαρτύρων σχεδόν επί 1 έτος³⁹. Παρά την αποκατάσταση όμως του ποσού της ελαστικότητας, η αρχιτεκτονική του πνεύμονος παρέμεινε διαταραγμένη, με μεγέθυνση και παραμόρφωση των αεροχώρων και ανάπτυξη εμφυσήματος⁴⁰.

Δεν θα επεκταθούμε σε λεπτομέρειες πάνω στη μοριακή γενετική και βιολογία της α_1 -αντιθρυψίνης. Ωστόσο πρέπει να αναφέρουμε ωρισμένα από τα ευρήματα που έχουν ευρύτερη εφαρμογή στην κατανόηση της δημιουργίας του εμφυσήματος. Η α_1 -PI μπαίνει στους πνεύμονες κυρίως με διάχυση από το πλάσμα, και συνεπώς η έλλειψή της από το πλάσμα σημαίνει έλλειψη και από τους πνεύμονες. Η α_1 -PI είναι ο μόνος ισχυρός αναστολέας της ελαστικότητας στο κατώτερο αναπνευστικό⁴¹, και συνεπώς η προστασία των πνευμόνων από τη δράση της ελαστικότητας είναι ελαττωματική όταν η α_1 -PI απουσιάζει. Οι πνεύμονες των πασχόντων από έλλειψη α_1 -PI περιέχουν περισσότερα ΠΜΠ⁴², πιθανώς λόγω αυξημένης χημειοταξίας, και έτσι το φορτίο της ελαστικότητας που εκλύεται εκεί είναι δυσανάλογα μεγάλο. Η βλαπτική δράση του καπνίσματος στους ασθενείς αυτούς μπορεί να οφείλεται εν μέρει σε αυξημένη χημειοταξία και μεγαλύτερο φορτίο

ελαστικότητας³⁸.

Τι συμβαίνει στη μεγάλη πλειονότητα των εμφυσηματικών ασθενών που δεν έχουν κληρονομική έλλειψη α_1 -PI; Οι πιθανοί μηχανισμοί αναλύονται από τον Stockley σε μια πρόσφατη ανασκόπηση³⁸ (Σχήμα 2). Συνοπτικά, μπορεί να ενέχεται: α) μια σχετική, συνεχής ή διαλείπουσα, έλλειψη αναστολέων, β) μια αύξηση, συνεχής ή διαλείπουσα, του φορτίου ελαστικότητας, ή γ) ένας συνδυασμός των δύο. Η σχετική έλλειψη α_1 -PI, στην οποία έχει κυρίως στραφεί το ενδιαφέρον των ερευνητών³⁸, μπορεί να οφείλεται σε αδρανοποίηση του ενζύμου με οξείδωση στην κεντρική μεθειονίνη της ενεργού περιοχής⁴³, με διάσπαση της αγκύλης στη δραστηρή περιοχή και αποκοπή του καρβοξυτελικού άκρου⁴⁴, με σχηματισμό μη αναστρεψίμων συμπλόκων με πρωτεολυτικά ένζυμα⁴⁵ ή με παρεμβολή μικρών πεπτιδίων στην τριτοταγή δομή του ενζύμου⁴⁶. Υπάρχουν αντιφατικά πειραματικά δεδομένα για όλες αυτές τις πιθανότητες, αλλά φαίνεται ότι η αδρανοποίηση της α_1 -PI δεν είναι η μόνη υπεύθυνη³⁸.

Στο σημείο αυτό ο Travis πρότεινε ένα ρόλο για τη μυελοϊπεροξειδάση⁴. Καθώς το ένζυμο αυτό εκλύεται ταυτόχρονα με την ελαστικότητα και καθώς προκαλεί οξείδωση της μεθειονίνης στην ενεργό περιοχή της α_1 -PI, μειώνει τη σταθερά αντιδράσεως α_1 -PI προς ελαστικότητα, με αποτέλεσμα η τελευταία να αντιδρά κατά προτίμηση με την ελαστικότητα. Έτσι, η μυελοϊπεροξειδάση διευκολύνει τη δράση της ελαστικότητας και συνεργεί στην καταστροφή των ιστών. Ο μηχανισμός αυτός, που φαινομενικά είναι ολότελα καταστροφικός, μπορεί κάτω από κανονικές συνθήκες να υποβοηθεί το άνοιγμα "διαδρόμου" για τη διέλευση ΠΜΠ μέσα από πυκνό συνδετικό ιστό, με αυστηρά ελεγχόμενη αποδόμηση του στρώματος πρωτεΐνης/πρωτεογλυκάνης.



Αύξηση ελαστικότητας

Υπέρμετρη χημειοταξία
Αυξημένη απόκριση των ΠΜΠ στη χημειοταξία
Αυξημένο φορτίο ελαστικότητας των ΠΜΠ
Μεγάλη αποκοκκίωση των ΠΜΠ

Έλλειψη αναστολέων

Αδρανοποίηση α_1 -PI
Σχηματισμός μη αναστρεψίμων πεπτιδίων
Παρεμβολή πεπτιδίων στην α_1 -PI
Δράση μυελοϊπεροξειδάσης
Ανεπαρκής αύξηση της α_1 -PI λόγω γενετικού πολυμορφισμού

Σχήμα 2. Παράγοντες που επηρεάζουν την ισορροπία ελαστικότητας-αντιπρωτεασών και μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη ελαστικότητα (βλ. κείμενο για λεπτομέρειες).

Ένα άλλο ενδεχόμενο είναι ότι οι συγκεντρώσεις του α_1 -PI δεν αυξάνουν όσο πρέπει κατά την οξεία φάση της φλεγμονής, πιθανώς λόγω της υπάρξεως γενετικού πολυμορφισμού στο γονίδιο της α_1 -PI που μεταβάλλει το βαθμό έκφρασης του γονιδίου⁴⁷. Καθώς ο πολυμορφισμός αυτός παρατηρείται με μεγάλη συχνότητα (22%) σε εμφυσηματικούς ασθενείς που δεν συγγενεύουν μεταξύ τους, απαιτείται ευρύτερη μελέτη της σημασίας του στη γένεση της νόσου³⁸.

Από την άλλη μεριά, είναι δυνατό να διαταράσσεται η ισορροπία από αύξηση της ελαστάσης πέρα από το όριο που μπορούν οι αμυντικοί μηχανισμοί των πνευμόνων να αδρανοποιήσουν. Ήδη σημειώσαμε τον αυξημένο αριθμό ΠΜΠ στους πνεύμονες των καπνιστών. Αν η αύξηση αυτή γίνει ανεξέλεγκτη, τότε το ποσόν της ελαστάσης μπορεί να ξεπεράσει το προπέτασμα των αναστολέων. Αυτό μπορεί να συμβεί για διάφορους λόγους, όπως: 1) την υπερβολική έκλυση ή δραστηριότητα χημειοτακτικών παραγόντων σε μερικούς καπνιστές, 2) την υπέρμετρη απόκριση των ΠΜΠ στα συνήθη χημειοτακτικά ερεθίσματα, 3) την αυξημένη περιεκτικότητα των ΠΜΠ ωρισμένων καπνιστών σε ελαστάση ή, 4) την περισσότερο εκτεταμένη αποκοκκίωση των ΠΜΠ με ανάλογα μεγαλύτερη ιστική βλάβη. Και εδώ υπάρχουν διάφορα ερευνητικά δεδομένα. Έχει περιγραφεί, σε ασθενείς με έλλειψη α_1 -PI, συνοδή έλλειψη ενός αναστολέα των χημειοτακτικών παραγόντων⁴⁸. Τα κυκλοφορούντα ΠΜΠ ακόμη και σε παθητικούς καπνιστές φαίνεται ότι είναι ευαισθητοποιημένα στα χημειοτακτικά ερεθίσματα⁴⁹, αν και υπάρχει ένα ευρύ φάσμα απόκρισης των ΠΜΠ σε ένα δεδομένο χημειοτακτικό σήμα. Η ελαστάση είναι σχηματισμένη στα κοκκία από τον καιρό που τα ΠΜΠ βρίσκονται στον οστικό μυελό, και έτσι όταν το κύτταρο βγει στην κυκλοφορία, το φορτίο κάθε ΠΜΠ με το ένζυμο είναι ήδη καθωρισμένο³⁸. Τέλος φαίνεται ότι η αποκοκκίωση των ΠΜΠ και η

συνοδός καταστροφή των ιστών είναι μεγαλύτερη σε ασθενείς με εμφύσημα απ' ό,τι σε υγιείς καπνιστές³⁰.

Πρέπει να σημειώσουμε ακόμη και μια άλλη άποψη που έχει διατυπωθεί, ότι δηλαδή, τα ΠΜΠ μπορούν να αποδομούν συνδετικό ιστό ακόμη και όταν υπάρχουν ενεργοί αναστολείς των ενζύμων τους⁵⁰. Αυτό γίνεται με τη στενή προσκόλληση των ΠΜΠ στο συνδετικό ιστό και την απελευθέρωση των πρωτεολυτικών ενζύμων στο μεταξύ τους προστατευμένο μικροπεριβάλλον, από το οποίο αποκλείονται οι αντιελαστάσες. Αν και ο μηχανισμός αυτός δεν έχει διεκρινισθεί πλήρως, έχει βρεθεί ότι η ΠΜΠΕ μπορεί να διαβρώσει το συνδετικό ιστό ακόμη και όταν υπάρχει επαρκής α_1 -PI⁵¹. Είναι πιθανό με τον τρόπο αυτό να δημιουργείται εμφύσημα σε άτομα με φυσιολογική α_1 -PI εφ' όσον συμβαίνει μακροχρόνια χημειοταξία και ενεργοποίηση ΠΜΠ³⁸.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Χωρίς να αναιρούν τη βασική θεωρία ελαστάσης-αντιελαστάσης, τα ποικίλα ευρήματα που πολύ συνοπτικά αναφέρθηκαν παραπάνω δείχνουν σαφώς ότι, η γένεση της βρογχίτιδος και του εμφυσήματος (ΧΑΠ) δεν οφείλεται στην απλή διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ ενός ενζύμου και ενός αναστολέως, αλλά είναι αποτέλεσμα μιας πολύ πιο σύνθετης παθοφυσιολογικής διαδικασίας. Η ύπαρξη τόσο πολλών μηχανισμών, που εμπλέκονται στην προστασία και την καταστροφή των ιστών και που μπορούν να διαταραχθούν μεμονωμένα ή σε ποικίλους συνδυασμούς, ίσως να αποτελεί την εξήγηση για την παρατηρούμενη ποικιλία βαρύτητας και έκτασης της νόσου στους ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και την απάντηση στο θεμελιώδες ερώτημα σχετικά με το γιατί δεν αναπτύσσονται όλοι οι καπνιστές τη νόσο.

Summary

Neutrophil leucocytes, elastase and chronic obstructive pulmonary disease

A. Papagiannis

The elastase-antielastase hypothesis has played a crucial role in our understanding of the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Neutrophil leucocytes, with their proteolytic and oxidative potential, have a central role in causing the structural and functional changes that characterize chronic bronchitis and emphysema, the components of COPD. The clinical and research data accumulated so far do not refute the elastase-antielastase hypothesis, but show very clearly that COPD is not simply the result of straightforward imbalance between a proteolytic enzyme and its inhibitor. The variety of mechanisms involved in tissue damage and protection may explain the wide spectrum of clinical severity of COPD observed in practice, and also provide the answer to the often asked question why not all smokers develop the disease.

Key words: *chronic obstructive pulmonary disease, neutrophil leucocytes, elastase, alpha-1 protease inhibitor*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scadding JG. Talking clearly about broncho-pulmonary diseases. In: Scadding JG, Cummings G, eds. *Scientific Foundations of Respiratory Medicine*. London: Heinemann, 1981.
2. ATS Statement. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152:S77-S120.
3. Gross P, Pfitzer EA, Tolker E, et al. Experimental emphysema. Its production with papain in normal and silicotic rats. *Arch Environ Health* 1964, 11:50-58.
4. Weiss SJ. Tissue destruction by neutrophils. *N Engl J Med* 1989, 320:365-376.
5. Sibille Y, Marchandise F-X. Pulmonary immune cells in health and disease: Polymorphonuclear neutrophils. *Eur Respir J* 1993, 6:1529-1543.
6. Κοσμάς EN. Ανοσοδραστικά κύτταρα αναπνευστικού συστήματος. Πολυμορφοπύρρηνο ουδετερόφιλο. Κλινικό Φροντιστήριο 2: Εισαγωγή στην ανοσολογία - Ανοσοδραστικά κύτταρα πνεύμονα (Συντονιστής: Σ. Κωνσταντόπουλος). Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία, Αθήνα 1996, σελ. 28-39.
7. Hoffbrand AV, Pettit JE. *Essential haematology*, 2nd ed. Oxford, Blackwell, 1984, p. 100.
8. Cohen AB, Rossi M. Neutrophils in normal lung. *Am Rev Respir Dis* 1983, 127:S9-15.
9. Bevilacqua MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Am Rev Immunol* 1993, 62:767-805.
10. Döring G. The role of neutrophil elastase in chronic inflammation. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:S11-117.
11. Travis J, Pike B, Imamura T, Potempa J. The role of proteolytic enzymes in the development of pulmonary emphysema and periodontal disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:S143-S146.
12. Bruce MC. The extracellular matrix of the lung: implications in COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Philadelphia: Saunders 1991, pp 29-44.
13. Banda MJ, Werb Z. Mouse macrophage elastase. *Biochem J* 1981, 193:589-605.
14. Ohlsson K, Laurell CB. The disappearance of enzyme-inhibitor complexes from the circulation of man. *Clin Sci Mol Med* 1976, 51:87-92.
15. Kurdowska A, Travis J. Acute phase protein stimulation by alpha-1-antichymotrypsin: cathepsin G complexes: evidence for the involvement of interleukin-6. *J Biol Chem* 1990, 265:21023-21026.
16. Döring G. Chronic *Pseudomonas aeruginosa* lung infections in cystic fibrosis patients. In: Campa M, Bendinelli M, Friedman H, eds. *Pseudomonas aeruginosa as an opportunistic pathogen*. New York: Plenum Publishing Corporation 1993, 245-74.
17. Bruce MC, Poncz L, Klinger JD, Stern RC, Tomaszefski JF, Jr, Dearborn DG. Biochemical and pathological evidence for proteolytic destruction of lung connective tissue in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1985, 132:529-535.
18. Savill JS, Wyllie AH, Henson JE, Walport MJ, Henson PM, Haslett C. Macrophage phagocytosis of aging neutrophils in inflammation: programmed cell death in the neutrophil leads to its recognition by macrophages. *J Clin Invest* 1989, 83:865-875.
19. Campbell EJ. Human leukocyte elastase, cathepsin G, and lactoferrin: family of neutrophil granule glycoproteins that bind to an alveolar macrophage receptor. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982, 79:6941-6945.
20. Baumstark JS, Lee CT, Luby RJ. Rapid inactivation of α -1-proteinase inhibitor (α -1-antitrypsin) by elastase. *Biochim Biophys Acta* 1977, 482:400-411.
21. Suter S, Schaad UB, Roux L, Nydegger UE, Waldvogel FA. Granulocyte neutral proteases and *Pseudomonas* elastase as possible causes of airway damage in patients with cystic fibrosis. *J Infect Dis* 1984, 149:523-31.
22. Döring G, Goldstein W, Botzenhart K, Kharazmi A, Schlotz PO, Høiby N, Dasgupta M. Elastase from polymorphonuclear leucocytes: a regulatory enzyme in immune complex disease. *Clin Exp Immunol* 1986, 64:597-605.
23. Sommerhof CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest* 1990, 85 :682-689.
24. Konstan MW, Byard PJ, Hoppel CL, Davis PB. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995, 332:848-854.
25. Colten HR. Airway inflammation in cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995, 332:886-887.
26. Auerbach HS, Williams M, Kirkpatrick JA, Colten HR. Alternate-day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystic fibrosis. *Lancet* 1985, ii:686-688.
27. Stockley RA. The role of proteinases in the pathogenesis of chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150:S109-113.
28. Lieberman J, Trimmer BM, Kurnick NB. Substrate specificity of protease activities in purulent sputum. *Lab Invest* 1965, 14:249-257.
29. Ohlsson K, Tegner H. Granulocyte collagenase, elastase and plasma protease inhibitors in purulent sputum. *Eur J Clin Invest* 1975, 5:221-227.
30. Burnett D, Chamba A, Hill SL, Stockley RA. Neutrophils from subjects with chronic obstructive lung disease show enhanced chemotaxis and extracellular proteolysis. *Lancet* 1987, ii:1043-1046.
31. Chamba A, Afford SC, Stockley RA, Burnett D. Extracellular proteolysis of fibronectin by neutrophils: characterization and the effects of recombinant cytokines. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991, 4:330-337.
32. Nakamura H, Yoshimura K, McElvaney NG, Crystal RG. Neutrophil elastase in respiratory epithelial lining fluid of individuals with cystic fibrosis induces interleukin-8 gene expression in a human bronchial epithelial cell line. *J Clin Invest* 1992, 89:1478-1484.
33. Cole P. Host-microbe relationships in chronic respiratory infection. *Respiration* 1989, 55 (Suppl. 1):5-8.
- 33a. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease: State of the art. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146:1067-1083.
34. Stockley RA, Hill SL, Morrison HM. Effect of antibiotic

- treatment on sputum in bronchiectatic outpatients in a stable clinical state. *Thorax* 1984, 39:414–419.
35. Stockley RA. Bronchiectasis: new therapeutic approaches based on pathogenesis. *Clin Chest Med* 1987, 8:481–494.
 36. Laurell C-B, Eriksson S. The electrophoretical alpha-1-globulin pattern of serum in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest* 1963, 15:132–140.
 37. Eriksson S. Studies in alpha-1-antitrypsin deficiency. *Acta Med Scand* 1965, 177 (Suppl. 432).
 38. Stockley RA. Biochemical and cellular mechanisms. In: Calverley P and Pride N, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London: Chapman and Hall, 1995, 93–133.
 39. Karlinski J, Fredette J, Davidovits G, et al. The balance of lung connective tissue elements in elastase-induced emphysema. *J Lab Clin Med* 1983, 102:151–162.
 40. Kuhn C, Slodkowska J, Welch MH, Guenter CA. The tissue response to exogenous elastase. *Bull Europ Phys-iopath Resp* 1980, 16(Suppl):127–37.
 41. Gadek JE, Fells GA, Zimmerman RL, et al. Antielastases of the human alveolar structures. Implications for the protease-antiprotease theory of emphysema. *J Clin Invest* 1981, 68:889–898.
 42. Morrison HM, Kramps JA, Burnett D, Stockley RA. Lung lavage fluid from patients with alpha-1-proteinase inhibitor deficiency or chronic obstructive bronchitis: antielastase function and cell profile. *Clin Sci* 1987, 72:373–381.
 43. Johnson D, Travis J. The oxidative inactivation of human alpha-1-proteinase inhibitor. Further evidence for methionine at the reactive center. *J Biol Chem* 1979, 254:4022–4026.
 44. Johnson D, Travis J. Inactivation of human alpha-1-proteinase inhibitor by thiol proteinases. *Biochem J* 1977, 163:639–641.
 45. Travis J, Baugh R, Giles PJ, et al. Human leukocyte elastase and cathepsin G: isolation, characterization and interaction with plasma proteinase inhibitors. In: Havemann K and Janoff A, eds. *Neutral proteinases of human polymorphonuclear leukocytes*. Baltimore. Urban and Schwarzenberg 1978, 118–128.
 46. Carell RW, Evans DLI, Stein PE. Mobile reactive centre of serpins and the control of thrombosis. *Nature* 1991, 353:576–578.
 47. Morgan K, Scobie G, Kalsheker N. The characterization of a mutation of the 3' flanking sequence of the alpha-1-antitrypsin gene commonly associated with chronic obstructive airway disease. *Eur J Clin Invest* 1992, 22:134–137.
 48. Ward PA, Talamo RC. Deficiency of the chemotactic factor inactivators in human serum with alpha-1-antitrypsin deficiency. *J Clin Invest* 1973, 52:512–519.
 49. Anderson R, Theron AJ, Richards GA, et al. Passive smoking by humans sensitizes circulating neutrophils. *Am Rev Respir Dis* 1991, 144:570–574.
 50. Campbell EJ, Senior RM, McDonald JA, Cox DW. Proteolysis by neutrophils. Relative importance of cell-substrate contact and oxidative inactivation of proteinase inhibitors in vitro. *J Clin Invest* 1982, 70:845–852.
 51. Morrison HM, Welgus HG, Stockley RA, et al. Inhibition of human leukocyte elastase bound to elastin: relative ineffectiveness and two mechanisms of inhibitory activity. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1990, 2:263–269.

Η εργασία παρελήφθη στις 1.7.97 και εγκρίθηκε στις 13.10.97.

Αξιολόγηση του περιορισμού της ροής σε ασθενείς με κυστική ίνωση

Μ. ΓΚΑΓΚΑ, Ι. ΤΣΑΝΑΚΑΣ, Ν. ΚΟΥΛΟΥΡΗΣ, Π. ΡΑΠΑΚΟΥΛΙΑΣ, Ι. ΚΑΡΠΟΥΖΑΣ, Ν.Μ. ΣΙΑΦΑΚΑΣ, Ι. ΙΟΥΡΔΑΝΟΓΛΟΥ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η πνευμονική λειτουργία αξιολογήθηκε με απλή σπιρομέτρηση σε 152 φυσιολογικά (ηλικίας 6-16 ετών, 84 άρρενα) και 21 ασθενή παιδιά (ηλικίας 6-15 ετών, 12 άρρενα) με κυστική ίνωση.

Οι παράμετροι FVC, FEV%, ο ενεργός χρόνος ($teff = \int V dt / FVC$) ο οποίος ισούται με το μέσο χρόνο διάβασης (MTT) και ο προτυποποιημένος $teff$ ($teff(s) = teff / FVC$) μετρήθηκαν κατά τη διάρκεια σπιρομετρήσεως. Οι προβλεπόμενες τιμές για τα δύο φύλα σε συσχέτιση με το ύψος προσδιορίστηκαν για αυτές τις παραμέτρους.

Οι τιμές που ελήφθησαν θεωρήθηκαν παθολογικές εάν ήταν χαμηλότερες από το χαμηλότερο όριο εμπιστοσύνης για την FVC, FEV₁, FEV%, και υψηλότερες από το υψηλότερο όριο εμπιστοσύνης για τον $teff$ και $teff(s)$.

Οι τιμές που ελήφθησαν σε ασθενείς με κυστική ίνωση έδειξαν ότι, στην ανίχνευση στενώσεως των αεραγωγών η ευαισθησία της FVC, FEV% ήταν 38%, της FEV₁ 62%, του $teff$ 52% και $teff(s)$ 81%.

Συμπεραίνουμε ότι η ευαισθησία του προτυποποιημένου ενεργού χρόνου ($teff(s)$) είναι υψηλότερη από τους κλασσικούς σπιρομετρικούς δείκτες για την αποκάλυψη του περιορισμού της αναπνευστικής ροής ασθενών με κυστική ίνωση.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 92-97

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Έχει αναφερθεί ότι ο ενεργός χρόνος ($teff$) ή ο ισοδύναμος του μέσος χρόνος διάβασης (MTT) που προέρχονται από την απλή σπιρομέτρηση είναι ευαίσθητοι δείκτες στενώσεως των αεραγωγών¹⁻⁶.

Πρόσφατα έχει αναφερθεί ότι ο MTT είναι λιγότερο ευαίσθητος όσον αφορά τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας της βρογχοδιασταλτικής αγωγής σε ασθματικά παιδιά από άλλες απλούστερες μεθόδους

ελέγχου της αναπνευστικής λειτουργίας⁷.

Σε αυτή τη μελέτη, το εύρος των κανονικών τιμών για τον MTT ήταν τόσο μεγάλο ώστε να μην υπάρχει σαφές όριο μεταξύ φυσιολογικών ατόμων και ασθενών. Συνεπώς ο βαθμός υπερκάλυψης έκανε τις μετρωμένες τιμές του MTT μικρής διαγνωστικής αξίας⁷. Επί πλέον ο $teff$ συσχετίζεται αντίστροφα προς την FVC⁴ και πιθανόν να αποτελεί μειονέκτημα η χρησιμοποίηση αυτού του δείκτη σε νεαρά άτομα στα οποία η FVC έχει μεγάλες αποκλίσεις. Για τους λόγους αυ-

Λέξεις κλειδιά: Μέσος χρόνος διαβάσεως, Ενεργός χρόνος, Προτυποποιημένος ενεργός χρόνος, Βίαια εκπνοή, Σπιρομετρία, Προτυποποίηση, Κυστική ίνωση

Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών Νοσοκομείο Ν.-Ν.Θ.Α., Παιδιατρική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Κρήτης

τούς χρησιμοποιήσαμε τον προτυποποιημένο ενεργό χρόνο για τη μετρημένη FVC (teff(s)) και τον συγκρίναμε με τους σπιρομετρικούς δείκτες FVC, FEV₁ και teff για να ελέγξουμε τη στένωση των αεραγωγών σε ασθενείς πάσχοντες από κυστική ίνωση.

ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Ελήφθησαν καμπύλες βίαιης μέγιστης εκπνοής από τη μέγιστη εισπνευστική θέση (καμπύλη FVC-t) από 152 φυσιολογικά παιδιά (ηλικίας 6-16 ετών) και από 21 παιδικά με κυστική ίνωση (ηλικίας 6-15 ετών). Όλα τα φυσιολογικά παιδιά (84 άρρενα) είχαν ελεύθερο ιατρικό ιστορικό χωρίς λοίμωξη των αναπνευστικών οδών κατά τους τελευταίους δύο μήνες που προηγήθηκαν της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς με κυστική ίνωση (12 άρρενες) ήσαν σε σταθερή κλινική κατάσταση. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε σε καθιστή θέση και με ρινοπίεστο. Χρησιμοποιήθηκε σπιρόμετρο ξηρού τύπου (Vicatrest 4). Όλα τα άτομα πραγματοποίησαν 3-5 μέγιστες εκπνευστικές προσπάθειες που πληρούσαν τα κριτήρια της ATS⁸. Η καμπύλη με την καλύτερη FVC χρησιμοποιήθηκε για ανάλυση. Ο χρόνος μεταξύ των προσπαθειών κυμαίνετο μεταξύ 3 και 5 λεπτών. Η περιοχή κάτω από την καμπύλη FVC-t (∫Vdt) μετρήθηκε με ψηφιακό πλανίμετρο (9111 A Graphics Tablet, Hewlett-Packard, MA). Η βαθμονόμηση του πλανίμετρου πραγματοποιήθηκε με μέτρηση γνωστής επιφάνειας επί του χάρτου απεικόνισης. Ενεργός (teff) και προτυποποιημένος ενεργός

χρόνος (teff(s)) υπολογίσθηκαν στη βίαια εκπνευστική σπιρομέτρηση ως:

$$teff_{(sec)} = \int Vdt (L_{ATPS} \times sec) / FVC(L_{ATPS}) \quad (1)$$

$$teff(s)_{(sec/LBTPS)} = teff (sec) / FVC(L_{BTPS}) \quad (2)$$

Στην πραγματικότητα ο teff(s) είναι ο λόγος μεταξύ της επιφάνειας κάτω από τη μέγιστη σπιρομέτρηση (∫Vdt) σε σχέση με την επιφάνεια της τετραγωνισμένης FVC.

δηλ.

$$teff(s)_{(sec/LBTPS)} = \int Vdt(L_{ATPS} \times sec) / FVC^2(L_{ATPS}^2) \times (\alpha_{BTPS}) \quad (3)$$

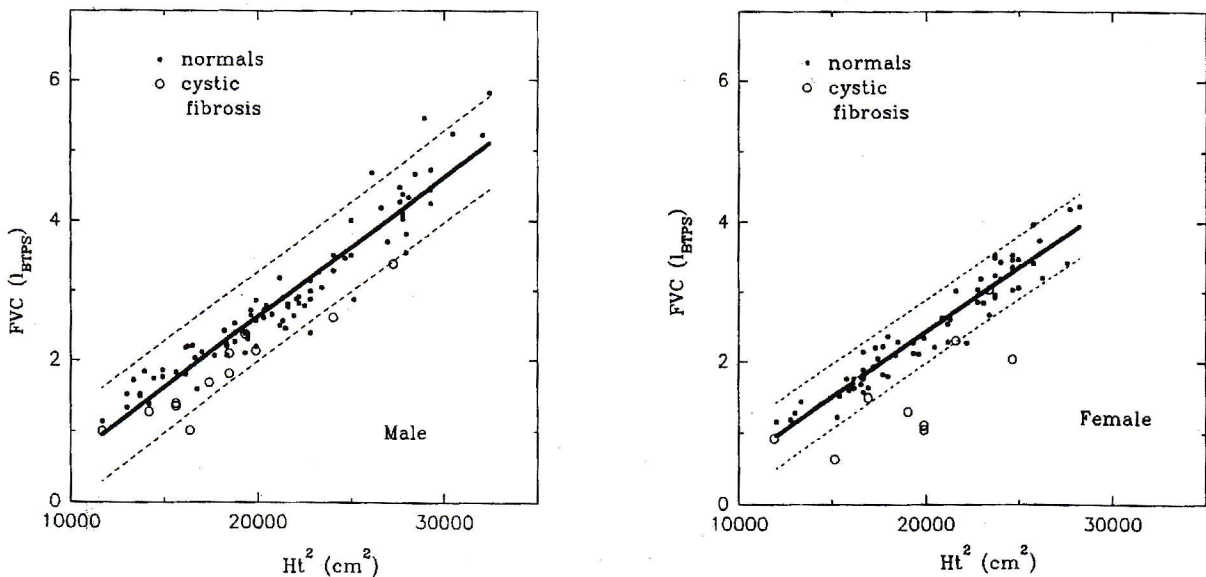
Ο παράγων α_{BTPS} χρησιμοποιήθηκε στην εξίσωση 3 επειδή η FVC μετρήθηκε επί της σπιρομέτρησης σε L_{ATPS}.

Οι υγιείς χρησιμοποιήθηκαν ως ομάδα ελέγχου για τη δημιουργία των φυσιολογικών προβλεπόμενων τιμών (μέση τιμή και διάστημα εμπιστοσύνης) για τους ενεργούς χρόνους (teff και teff(s)) σε σχέση με το ύψος και για την FVC, FEV₁, FEV% σε σχέση με το τετράγωνο του ύψους (και για τα δύο φύλα) (Σχήματα 1-5).

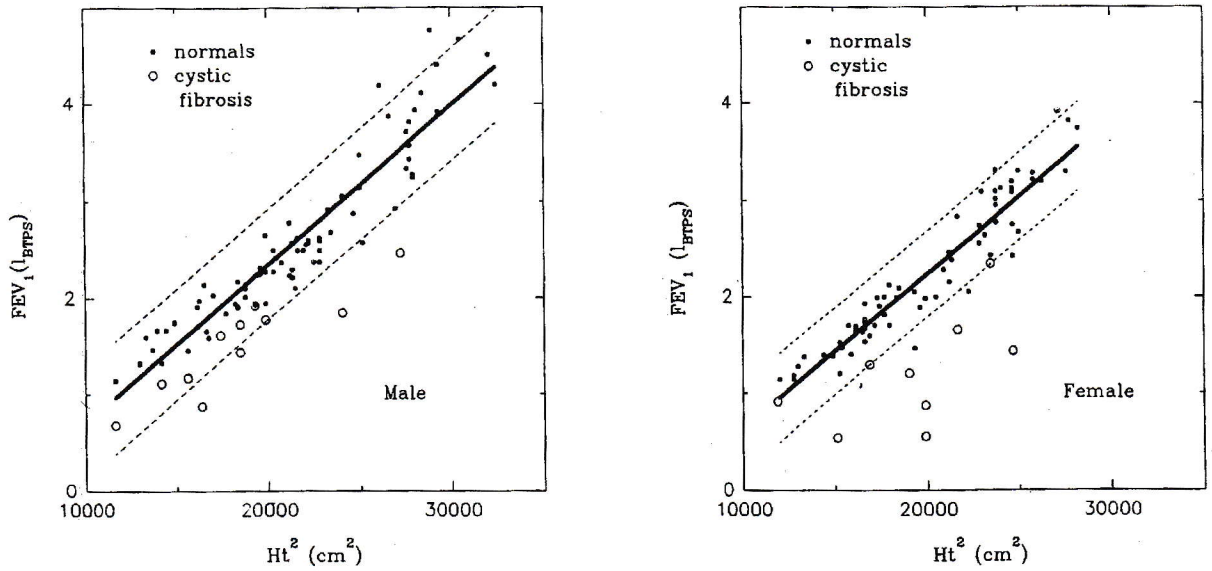
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι φυσιολογικές προβλεπόμενες τιμές για FVC, FEV_{1.0}, FEV% και για τους ενεργούς χρόνους (teff, teff(s)) ελήφθησαν από ομάδα 152 παιδιών.

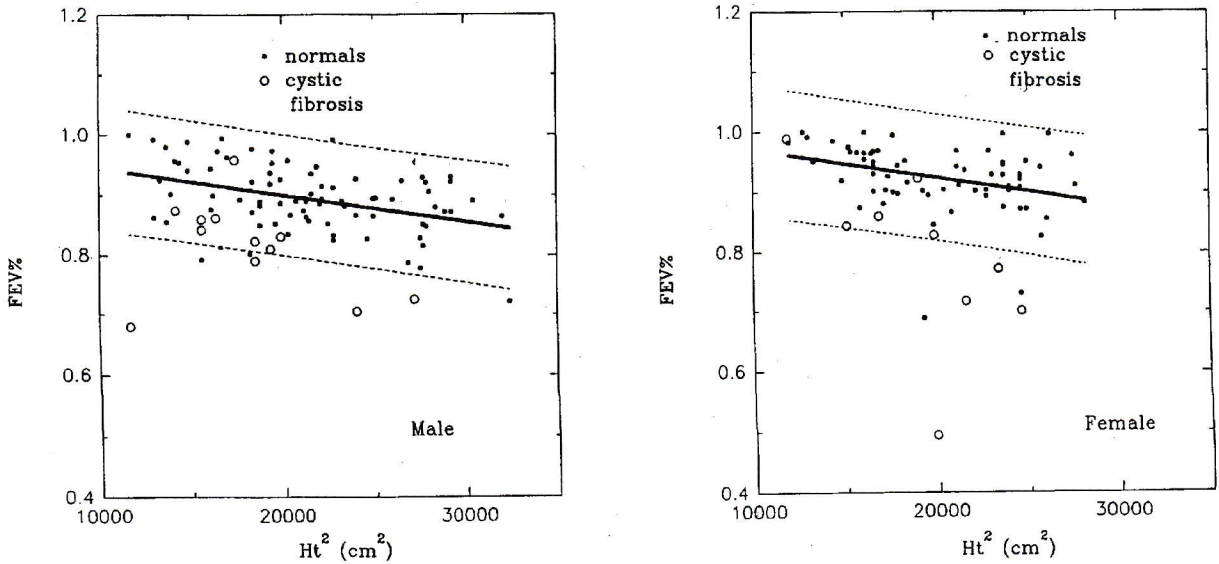
Αυτό έγινε χωριστά για τα δύο φύλα με χρήση



Σχήμα 1. Φυσιολογικές τιμές: Αριστερά αγόρια, $FVC(L_{BTPS}) = -1.388 + 0.2 \times 10^{-3} \times Ht^2 (cm^2)$, ($r=0.953$, $SEE=0.321$ $n=84$), Δεξιά κορίτσια, $FVC(L_{BTPS}) = -1.242 + 0.18 \times 10^{-3} \times Ht^2$, ($r=0.963$, $SEE=0.224$ $n=68$). Φυσιολ. (●) και παιδιά με κυστική ίνωση (○). Ht: ύψος σε cm.



Σχήμα 2. Φυσιολογικές τιμές: Αριστερά αγόρια, $FEV_1(L_{BTPS}) = -0.958 + 0.16 \times 10^{-3} \times Ht^2(cm^2)$, ($r=0.945$, $SEE=0.285$ $n=84$). Δεξιά κορίτσια, $FEV_1(L_{BTPS}) = -0.97 + 0.16 \times 10^{-3} \times Ht^2$, ($r=0.952$, $SEE=0.222$ $n=68$). Φυσιολ. (•) και παιδιά με κυστική ίνωση (°). Ht: ύψος σε cm.



Σχήμα 3. Φυσιολογικές τιμές: Αριστερά αγόρια, $FEV_{1\%} = 0.989 - 0.4 \times 10^{-5} \times Ht^2(cm^2)$, ($r=0.406$, $SEE=0.050$ $n=84$). Δεξιά κορίτσια, $FEV_{1\%} = 1.015 - 0.5 \times 10^{-5} \times Ht^2$, ($r=0.354$, $SEE=0.052$ $n=68$). Φυσιολ. (•) και παιδιά με κυστική ίνωση (°). Ht: ύψος σε cm.

της στατιστικής μεθόδου της παλινδρόμου αναλύσεως σε σχέση με το τετράγωνο του ύψους για FVC, FEV₁, FEV% και το ύψος για τους ενεργούς χρόνους (teff, teff(s)) (Εικόνες 1-5). Οι τιμές που μετρήθηκαν στους ασθενείς με κυστική ίνωση θεωρήθηκαν παθολογικές αν ήσαν κατώτερες από τα κατώτερα διαστήματα εμπιστοσύνης για τις παραμέτρους FVC, FEV₁,

FEV% και μεγαλύτερες από τα ανώτερα όρια εμπιστοσύνης για τις teff και teff(s). Σε 21 ασθενείς με κυστική ίνωση, περιορισμός της ροής διαγνώσθηκε στο 38% των περιπτώσεων από την FVC, στο 62% από FEV₁ στο 38% από FEV% στο 52% από teff και στο 81% από teff(s) (Πίνακας 1).

Η κατανομή των ασθενών με παθολογικές ή με συνδυασμό παθολογικών παραμέτρων φαίνεται στον πίνακα 2.

Τονίζεται ότι σε τέσσερις από τους 21 ασθενείς όλες οι παράμετροι ήσαν φυσιολογικές. Σε ένα από τους 21 ασθενείς η FVC και FEV₁ ήταν υπερβολικά χαμηλή, η FEV% ήταν αυξημένη και οι ενεργοί χρόνοι μέσα σε φυσιολογικά επίπεδα. Στους 21 ασθενείς

Πίνακας 1.

Παράμετρος	Αριθμός ασθενών με	
	Παθολογικές τιμές	Φυσιολογικές τιμές
FVC	8	13
FEV1.0	13	8
FEV%	8	13
teff	11	10
teffs	17	4

Πίνακας 2. Αριθμός ασθενών με παθολογικές τιμές.

FVC	FEV1.0	FEV%	teff	teffs
4	4	4	4	4
-	3	3	3	3
-	-	1	1	1
-	-	-	1	1
-	-	-	-	3
2	2	-	-	2
-	1	-	-	2
1	1	-	1	1
-	1	-	-	1
1	1	-	-	-

εφαρμόστηκε το χ²-text (Mc Nemar's test) για να συγκριθούν οι teff(s) με τις υπόλοιπες σπιρομετρικές παραμέτρους (Πίνακας 3). Ο αριθμός των ασθενών με παθολογικές τιμές του teff(s) διαφέρει στατιστικά από τον αριθμό των ασθενών με παθολογικές τιμές των υπολοίπων παραμέτρων εκτός της FEV₁.

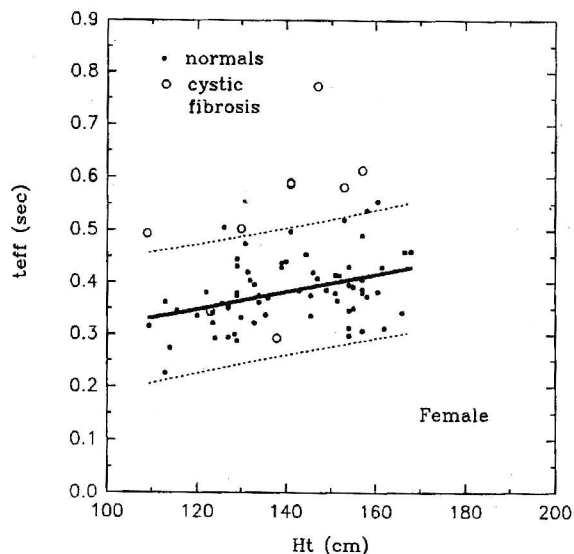
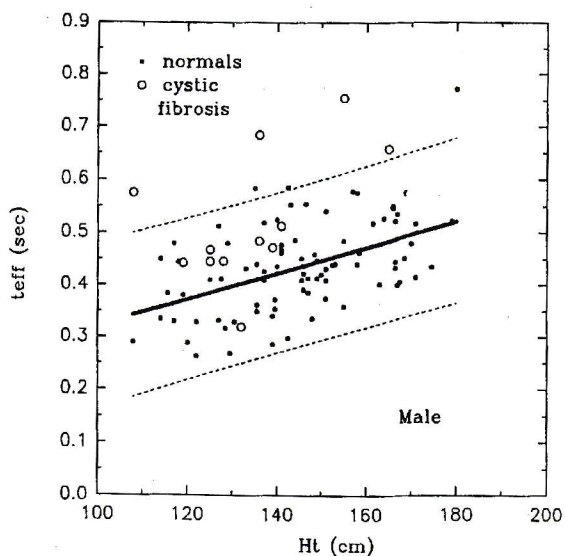
Η ευαισθησία και η ειδικότητα των ανωτέρω παραμέτρων παρουσιάζονται στον πίνακα 4.

Πίνακας 3. Σύγκριση του teffs και των άλλων σπιρομετρικών δεικτών.

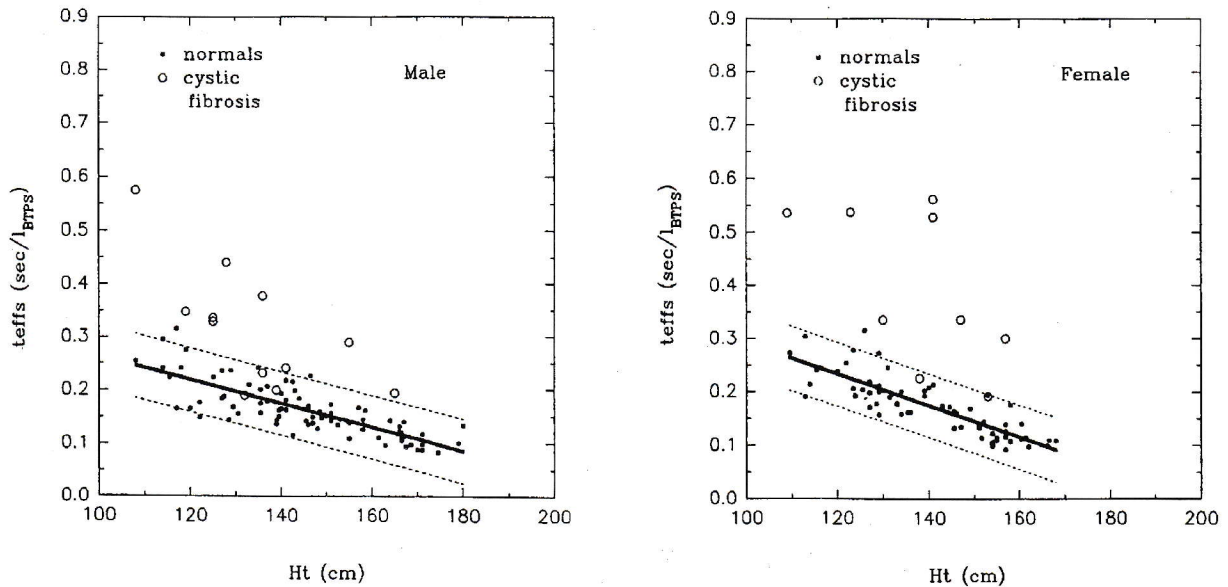
Παράμετρος	χ ²	P
teffs v. FVC	5.81	<0.01
teffs v. FEV1.0	1.50	NS
teffs v. FEV%	7.11	<0.001
teffs v. teff	4.16	<0.02

Πίνακας 4. Ευαισθησία και ειδικότητα των σπιρομετρικών δεικτών.

Παράμετρος	Αποτελέσματα από 152 φυσιολογικά και 21 ινοκυστικά παιδιά	
	Ευαισθησία	Ειδικότητα
FVC	38.1%	95.4%
FEV1.0	61.9%	94.7%
FEV%	38.1%	95.4%
teff	52.4%	96.1%
teffs	81.0%	94.7%



Σχήμα 4. Φυσιολογικές τιμές: Αριστερά αγόρια, $teff(sec) = 0.0746 - 0.25 \times 10^{-2} \times Ht^2(cm)$, ($r = 0.490$, $SEE = 0.0764$ $n = 84$). Δεξιά κορίτσια, $teff(sec) = 0.1487 + 0.17 \times 10^{-2} \times Ht^2(cm^2)$, ($r = 0.354$, $SEE = 0.052$ $n = 68$). Φυσιολ. (•) και παιδιά με κυστική ίνωση (°). Ht: ύψος σε cm.



Σχήμα 5. Φυσιολογικές τιμές: Αριστερά αγόρια, $teff(sec/L_{BTPS})=0.486-0.22 \times 10^{-2} \times Ht(cm)$, ($r=0.794$, $SEE=0.029$ $n=84$). Δεξιά κορίτσια, $teffs=0.586-0.29 \times 10^{-2} \times Ht(cm)$, ($r=0.840$, $SEE=0.029$ $n=68$). Φυσιολ. (•) και παιδιά με κυστική ίνωση (*).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη δείχνει πως ο $teff(s)$ είναι ο πιο ευαίσθητος δείκτης βρογχοστενώσεως σε παιδιά με κυστική ίνωση.

Επειδή οι παράμετροι FVC, FEV_1 και ο λόγος $FEV_1\%$ έχουν μεγάλο εύρος φυσιολογικών τιμών, το αποτέλεσμα του ελέγχου σε ήπια στένωση των αεραγωγών ιδιαίτερα σε παιδιά, είναι συχνά μη διαγνωστικό.

Για την αποφυγή της ανωτέρω δυσκολίας χρησιμοποιήθηκε στο παρελθόν ο μέσος χρόνος διαβάσεως (MTT) σε ασθενείς με κυστική ίνωση³. Τα αποτελέσματα που ελήφθησαν ήταν αντικρουόμενα. Ο MTT έδειξε ότι είναι περισσότερο ευαίσθητος δείκτης από τις παραμέτρους FVC, FEV_1 , FEF_{25-75} και PaO_2 ³. Όμως σε άλλη έρευνα κατά την οποία εξετάστηκαν ασθματικά παιδιά, η FEV_1 ήταν μη φυσιολογική σε μεγαλύτερο ποσοστό από τον MTT⁷. Το εύρημα αυτό συμφωνεί με τα συμπεράσματά μας διότι δεικνύεται ότι η ευαισθησία του FEV_1 είναι μεγαλύτερη από αυτήν του $teff$.

Ο ενεργός χρόνος ισούται με το μέσο χρόνο διαβάσεως (MTT) εάν ο δεύτερος υπολογισθεί από ολόκληρη την καμπύλη FVC-t. Με μαθηματικούς όρους ο ενεργός χρόνος ισούται με τη σταθερά χρόνου του σπινθηρογραφήματος της βίαιας εκπνοής υπό την προϋπόθεση ότι αυτό συμπεριφέρεται ως απλή εκθετική καμπύλη⁴. Επειδή η σταθερά χρόνου ισούται με το γινόμενο της διατασιμότητας και της αντίστασης, κατ' αναλογία ο ενεργός ισούται με το γινόμενο της ενεργού διατασιμότητας ($(\dot{V}dt)/(\dot{V}dt)$ του συστήμα-

τος (πνεύμονες + θωρακικό τοίχωμα). Συνεπώς, οποιαδήποτε αύξηση του ενός ή και των δύο παραγόντων (διατασιμότητα και αντίσταση) συνδέεται με αύξηση του $teff$ και αντίστροφα μείωση του $teff$ οφείλεται σε μείωση των ιδίων παραγόντων. Πρέπει να σημειωθεί ότι μεμονωμένες παθολογικές τιμές FVC, FEV_1 δεν καθορίζουν το είδος της διαταραχής αερισμού (περιορισμός ή απόφραξη) ενώ αυξημένες τιμές $teff$ υποδηλούν πάντα απόφραξη. Μειωμένες τιμές $teff$ πιθανόν υποδηλούν διαταραχές αερισμού περιοριστικού τύπου και αυτό χρειάζεται να διερευνηθεί περαιτέρω.

Έχει δειχθεί ότι ο ενεργός χρόνος επηρεάζεται από το μέγεθος της FVC⁴. Προκειμένου να υπάρξει ένας παράγων που δεν εξαρτάται από την FVC, χρησιμοποιήθηκε μία διόρθωση (μετρηθείσα FVC/προβλεπόμενη FVC)⁶. Όμως ο διορθωμένος $teff$ ($teff/TC$) δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί με παραδεκτή ειδικότητα σε νέα άτομα², επειδή οι φυσιολογικές προβλεπόμενες τιμές FVC έχουν μεγάλο εύρος². Για το λόγο αυτό, αποφασίσαμε να προτυποποιήσουμε τον ενεργό χρόνο $teff$ ως προς την παρατηρηθείσα FVC ($teffs$).

Πράγματι ο προτυποποιημένος ενεργός χρόνος ($teffs$) είναι το πηλίκον της επιφάνειας της καμπύλης FVC-t δια της τετραγωνισμένης FVC. Ο προτυποποιημένος ενεργός χρόνος συσχετίζεται σημαντικά με το ύψος ($r \approx 0.8$) σε φυσιολογικά άτομα, αγόρια και κορίτσια σε αντίθεση με τον ενεργό χρόνο ($r \approx 0.49$ αγόρια και $r \approx 0.39$ σε κορίτσια) (Σχήμα 1-5). Τα απο-

τελέσματα της μελέτης δείχνουν ότι ο teffs είναι πιο ευαίσθητος και ειδικός δείκτης από τον teff, FVC, FEV₁ και FEV₁% στην ανίχνευση στένωσης των αε-

ραγωγών, ενώ παρουσιάζει έναν υψηλό βαθμό ειδικότητας (95%) που είναι παρόμοιος με αυτόν των άλλων συνήθων σπιρομετρικών παραμέτρων.

Summary

Evaluation of flow limitation in patients with cystic fibrosis

M. GKAGKA, J. TSANAKAS, N. KOULOURIS, P. RAPAHOYLIS, J. KARPOUZAS,
N.M. SIAFAKAS, J. JORDANOGLU

Lung function was assessed by simple spirometry in 152 normals (6–16yrs, 84 male), and 21 patients (6–15yrs, 12 male) with cystic fibrosis. The parameters FVC, FEV_{1.0}, FEV%, effective time (teff= $\int Vdt/FVC$) which is equivalent to mean transit time (MTT), and standardized teff (teff=teff/FVC) obtained during a Forced Vital Capacity manoeuvre were used. Predicted normal values, for both sexes, with respect to height were established for these parameters. Measured values were considered abnormal if they were lower than the lower confidence intervals for FVC, FEV_{1.0}, FEV%, and higher than the upper confidence intervals for teff and teffs. Values obtained in patients with cystic fibrosis showed that the sensitivity of FVC and FEV% was 38%, of FEV_{1.0} 62%, of teff 52%, and of teffs 81% in detecting airways obstruction. We conclude, that the sensitivity of standardized effective (teffs) time is higher than that of the other spirometric indices for detection of airflow limitation in patients with cystic fibrosis.

Key words: Mean transit time (MTT), Effective time (teff), Standardized effective time (teffs), Forced expiration, Spirometry, Standardization, Cystic fibrosis.

PNEUMON 1997, 10 (2): 92–97

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fish J, Menkes H, Rosental R, Summer W, Norman P, Permutt S. The effect of acute bronchospasm on the distribution of transit during forced expiration. *Am Rev Respir Dis* 1974; 109: 700.
2. Neuberger N, Levison H, Bryan AC, Kruger K. Transit time analysis of the forced expiratory spiogram in growth. *J Appl Physiol* 1976; 40: 329–32.
3. Neuberger N, Levison H, Kruger K. Transit analysis of the forced expiratory vital capacity in cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1976; 114: 753–9.
4. Jordanoglou J, Koursouba R, Lalenis C, Gotsis T, Kontos J, Gardicas C. Effective time of the forced expiratory spiogram in health and airways obstruction. *Thorax* 1979; 34: 187–93.
5. Jordanoglou J, Tatsis G, Veslemes M, Charalambakis S, Hadjistavrou C. Partial effective times of the forced expiratory spiogram in health and mild airways obstruction. *Thorax* 1980; 35: 375–78.
6. Jordanoglou J, Hadjistavrou C, Tatsis G, Anevlavis E, Melissinos C. Total effective time of the forced expiratory in disease: sources of error and a correction factor. *Thorax* 1982; 37: 304–8.
7. Hudson M, Ninan T, Russel G. Evaluation of mean transit time in children as an indication of airways obstruction. *Respiratory Medicine* 1992; 86: 301–4.
8. Gardner RM, Hankinson JL, Glaussen JL, et al. ATS statement on standardization of spirometry – 1987 update. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 1285–98.

Η εργασία παρελήφθη στις 14.5.97 και εγκρίθηκε στις 14.7.97.

Ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος. Ανακουφιστική ακτινοθεραπεία με δύο συνεδρίες

Γ.Α. ΠΛΑΤΑΝΙΩΤΗΣ, Ι.Ρ. ΚΟΥΒΑΡΗΣ, Λ. ΒΛΑΧΟΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΣΚΟΠΟΣ: Έλεγχος της αποτελεσματικότητας του ταχύρρυθμου ακτινοθεραπευτικού σχήματος δύο συνεδριών σε διάστημα μίας εβδομάδας, όσον αφορά στην ανακούφιση από τα συμπτώματα, σε ασθενείς με ανεγχείρητο μη μικροκυτταρικό καρκίνωμα πνεύμονος (ΜΜΚΠ) και πτωχή γενική κατάσταση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Μεταξύ των ετών 1993-96, 32 ασθενείς (28 Α, 4 Γ) με ΜΜΚΠ σταδίων ΙΙΙ και ΙV και με Karnofsky < 60, υποβλήθηκαν στο ακτινοθεραπευτικό σχήμα των 2 συνεδριών από 850 cGy εκάστη, σε διάστημα μίας εβδομάδος. Στόχος ήταν η ανακούφιση των ασθενών από τα συμπτώματα που οφείλονταν στην ενδοθωρακική νόσο.

Η ένταση των συμπτωμάτων βαθμονομήθηκε εμπειρικά σε τετραβάθμια κλίμακα: Ο: απουσία συμπτώματος, Ι: ελαφρά ένταση, ΙΙ: ενδιάμεση ένταση, ΙΙΙ: μεγάλη ένταση με αποτέλεσμα ουσιαστικό περιορισμό της δραστηριότητας του ασθενούς και καθήλωση στο κρεβάτι. Οι ασθενείς εξετάζονταν αρχικά ένα μήνα μετά τη δεύτερη συνεδρία και ακολούθως ανά δίμηνο. Η ανακούφιση ενός συμπτώματος ορίστηκε ως η εξαφάνισή του ή η βελτίωση κατά μία ή περισσότερες κατηγορίες στην τετραβάθμια κλίμακα που είχε οριστεί. Η διάρκεια της ανακούφισης περιγράφεται με τον ενδιάμεσο (median) χρόνο ύφεσης του συμπτώματος σε ημέρες.

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν μέχρι το κλείσιμο της μελέτης (Ιούλιος 1996) ή μέχρι την επέλευση του θανάτου (διάμεσος χρόνος 7 μήνες).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η ανακούφιση των ασθενών, κυμάνθηκε από 61 έως 78%, ανάλογα με το σύμπτωμα, ενώ η διάμεση (median) διάρκεια ύφεσης σε ημέρες ανά σύμπτωμα ήταν: βήχας 71, θωρακικό άλγος 62, αιμόπτυση 133, δυσκαταποσία 89, δύσπνοια 69. Η επιβίωση (actuarial) στον ένα χρόνο ήταν 21,5 % και στα δύο χρόνια 4,3%.

Η μόνη μετακινική αντίδραση που σημειώθηκε ήταν η οισοφαγίτιδα που εκδηλώθηκε με δυσκαταποσία. Έντονη δυσκαταποσία, η οποία χρειαζόταν τοπικό αναισθητικό για να διατραφεί ο ασθενής παρατηρήθηκε σε 3/32 ασθενείς. Πλήρης ύφεση του συμπτώματος παρατηρήθηκε εντός δύο εβδομάδων σε όλους τους ασθενείς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Το ακτινοθεραπευτικό σχήμα που περιγράφεται είναι εξίσου αποτελεσματικό με τα κλασσικά και μακράς διάρκειας ανακουφιστικά σχήματα, ενώ έχει το σημαντικό πλεονέκτημα των δύο μόνο προσελεύσεων των ασθενών σε μία εβδομάδα. Αυτό ωφελεί κοινωνικά και οικονομικά κυρίως τους ασθενείς από την επαρχία, ενώ επιταχύνει το ρυθμό διακινήσεως των ασθενών στα ακτινοθεραπευτικά τμήματα. Τα αποτελέσματα που επιτυγχάνονται στο τμήμα μας είναι εφάμιλλα των κέντρων του εξωτερικού.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 98-102

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πλειονότητα των ασθενών με ανεγχείρητο ΜΜΚΠ προσέρχονται με όγκους τοπικά εκτεταμένους και μη δυναμένους να αντιμετωπιστούν με ριζική ακτινοθεραπεία με στόχο την ίαση. Ο πρωταρχικός λοιπόν σκοπός της θεραπείας είναι η ανακούφιση του ασθενούς από τα συμπτώματα¹. Τα συχνότερα συμπτώματα είναι βήχας, αιμόπτυση, θωρακικό άλγος, δύσπνοια, δυσκαταποσία, ανορεξία και καταβολή, που πρέπει να ανακουφισθούν ακόμη και αν υπάρχουν μεταστάσεις σε άλλα όργανα. Στα περισσότερα ακτινοθεραπευτικά κέντρα εφαρμόζονται για το σκοπό αυτό ακτινοθεραπευτικά σχήματα των 10–12 συνεδριών, με ημερήσια δόση 300 cGy. Πολύ συχνά όμως η γενική κατάσταση των ασθενών αποτελεί εμπόδιο για την επί δύο και πλέον εβδομάδες καθημερινή ακτινοβολή τους, ενώ η ένταση των συμπτωμάτων επιβάλλει την ταχεία ανακούφιση.

Σε ορισμένα κέντρα του εξωτερικού, αλλά και στο τμήμα μας παλαιότερα^{2,3}, εφαρμόζονται ταχύρρυθμα (βραχυχρόνια) σχήματα ακτινοθεραπείας με μεγάλη δόση ανά συνεδρία, όπως 2 x 850 cGy, 1 x 1000 cGy, 6 x 500 cGy, 6 x 450 cGy κ.λπ. Έχει αποδειχθεί, με τυχαιοποιημένη μελέτη, ότι το σχήμα των δύο συνεδριών των 850 cGy κάθε μία, που απέχουν χρονικά μεταξύ τους μία εβδομάδα, είναι εξίσου αποτελεσματικό με τα συμβατικά σχήματα ανακούφισης των δύο εβδομάδων καθημερινής ακτινοβολήσης^{4,5}.

Με δεδομένα τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, στο εργαστήριο Ακτινολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών χρησιμοποιούμε το σχήμα αυτό σε ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIα, IIIβ και IV. Στην Ελληνική χώρα παρατηρείται γενικά επιφύλαξη των παραπεμπόντων πνευμονολόγων και θωρακοχειρουργών αλλά και των ακτινοθεραπευτών για την εφαρμογή σύντομων σχημάτων με μεγάλη δόση ανά συνεδρία. Στην παρούσα μελέτη παρουσιάζεται η εμπειρία μας από την εφαρμογή αυτού του ακτινοθεραπευτικού (ΑΚΘ) σχήματος.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς

Από τον Ιανουάριο του 1993 μέχρι τον Ιανουάριο του 1996, 32 ασθενείς (28 άνδρες και 4 γυναίκες) που έπασχαν από ιστολογικά διαπιστωμένο ΜΜΚΠ, υποβλήθηκαν στο υπό μελέτη σχήμα ΑΚΘ. Κανείς

δεν είχε προηγουμένως υποβληθεί σε άλλη αντινεοπλασματική θεραπεία. Όλοι οι ασθενείς σταδιοποιήθηκαν με πλήρη κλινικό, εργαστηριακό, βρογχοσκοπικό και απεικονιστικό έλεγχο (απλές ακτινογραφίες, αξονικές τομογραφίες θώρακος, κοιλίας και εγκεφάλου και σπινθηρογραφήματα οστών). Ηταν όλοι σταδίων IIIα, IIIβ και IV⁶ με ηλικίες 56–81 έτη (ενδιάμεση 68 έτη). Η γενική τους κατάσταση αντιστοιχούσε σε επίπεδο μικρότερο ή ίσο με 60 της κλίμακας Karnofsky⁷. Ιστολογικά τα νεοπλάσματα ήταν: 23 επιθηλιακά, 4 αδενοκαρκινώματα, 3 μεγαλοκυτταρικά και 2 αδιαφοροποίητα. Δύο ασθενείς είχαν σύνδρομο άνω κοίλης φλέβας και σε 8 ασθενείς υπήρχαν μεταστάσεις (στάδιο VI) σε: οστά (4 ασθενείς), ήπαρ (2 ασθενείς), εγκέφαλο (1 ασθενής), οστά και επινεφρίδια (1 ασθενής). Σε 3/8 ασθενών η προεξάρχουσα συμπτωματολογία οφειλόταν στον ενδοθωρακικό όγκο και αυτός αντιμετωπίστηκε πρώτος. Ακολούθως ακτινοβολήθηκαν και οι μεταστατικές εστίες. Η ένταση των συμπτωμάτων βαθμονομήθηκε εμπειρικά σε τετραβάθμια κλίμακα: 0: απουσία συμπτώματος. I: ελαφρά ένταση. II: ενδιάμεση ένταση. III: μεγάλη ένταση με αποτέλεσμα ουσιαστικό περιορισμό της δραστηριότητας του ασθενούς και καθήλωση στο κρεβάτι. Στον πίνακα 1 φαίνεται η κατανομή των ασθενών με βάση το είδος και την ένταση των συμπτωμάτων κατά την έναρξη της ΑΚΘ.

Ακτινοθεραπεία

Όλοι οι ασθενείς ακτινοβολήθηκαν με γραμμικό επιταχυντή ενέργειας φωτονίων 6 MV. Χρησιμοποιήθηκαν προσθιοπίσθια πεδία που περιελάμβαναν το μεσοθωράκιο και την ορατή στην απλή ακτινογραφία νόσο, με όριο 2 εκατοστών. Η δόση υπολογίστηκε στο μέσο βάθος της προσθιοπισθίας διαμέτρου του ασθενούς και ήταν ανά συνεδρία 850 cGy (425 cGy από το πρόσθιο και 425 cGy από το οπίσθιο πεδίο). Μία εβδομάδα μετά την πρώτη συνεδρία ακολουθούσε πανομοιότυπη η δεύτερη. Στο οπίσθιο πεδίο της δεύτερης συνεδρίας τοποθετείτο μολύβδινο προστατευτικό στην πορεία της δέσμης για την προφύλαξη του νωτιαίου μυελού από υπερδοσολόγηση.

Φαρμακευτική θεραπεία

Όλοι οι ασθενείς παραπέμπονταν από τους πνευ-

Πίνακας 1. Κατανομή των κύριων συμπτωμάτων και κατάταξή τους ανάλογα με την ένταση.

	βήχας	αιμόπτυση	θωρ. άλγος	δύσπνοια	ανορεξία
0	1	14	13	18	9
I	14	12	8	6	13
II	15	6	9	5	9
III	2	0	2	3	1

μονολόγους με κάποια υποστηρικτική φαρμακευτική αγωγή (βρογχοδιασταλτικά, αντιβίωση, αναλγητικά, αντιφλεγμονώδη, στεροειδή κ.λπ.). Σε περίπτωση που ο ασθενής δεν λάμβανε ήδη στεροειδή, χορηγείτο δεξαμεθαζόνη.

Ανταπόκριση στη θεραπεία

Οι ασθενείς εξετάζονταν αρχικά ένα μήνα μετά τη δεύτερη συνεδρία. Η επανεξέταση περιελάμβανε ιστορικό του μεταξύ των επανεξετάσεων χρονικού διαστήματος, κλινική εκτίμηση του ασθενούς, βιοχημικό και αιματολογικό έλεγχο και απλή ακτινογραφία θώρακος. Ακολούθως οι ασθενείς επανεξετάζονταν ανά δίμηνο. Σε κάθε επανεξέταση καταγραφόταν η πορεία των συμπτωμάτων. Για τους ασθενείς με μόνιμη διαμονή στην επαρχία (14/32) η τακτική προσέλευση για επανεξέταση ήταν δύσκολη. Αυτοί παρακολουθούντο με τηλεφωνική επικοινωνία με τους ίδιους, τους οικείους ή/και τους τοπικούς θεράποντες ιατρούς. Στους 9 πρώτους ασθενείς δόθηκαν έντυπα ερωτηματολόγια για να σημειώνουν ανά εβδομάδα την εξέλιξη των συμπτωμάτων, διαπιστώθηκε όμως ότι η ενημέρωση ήταν πλημμελής με αποτέλεσμα να μην περιγράφεται ικανοποιητικά η κατάσταση του ασθενούς.

Η ανακούφιση ενός συμπτώματος ορίστηκε ως η εξαφάνισή του ή η βελτίωση κατά μία ή περισσότερες κατηγορίες στην τετραβάθμια κλίμακα που είχαμε ορίσει. Η διάρκεια της ανακούφισης περιγράφεται με τον ενδιάμεσο (median) χρόνο ύφεσης του συμπτώματος σε ημέρες.

Οι ασθενείς παρακολούθηθηκαν μέχρι το κλείσιμο της μελέτης (Ιούλιος 1996) ή μέχρι την επέλευση του θανάτου (διάμεσος χρόνος παρακολούθησης, 7 μήνες).

Η επιβίωση των ασθενών υπολογίστηκε από την ημέρα της πρώτης συνεδρίας, με τη μέθοδο Kaplan-Meier⁸. Η μελέτη αυτή σχεδιάστηκε προοπτικά αλλά χωρίς ομάδα ελέγχου (τυχαιοποίηση) αφού η αποτελεσματικότητα του σχήματος αυτού έχει ήδη αποδειχθεί^{4,5}. Ως συγκριτικό μέτρο των αποτελεσμάτων μας χρησιμοποιήθηκε η σχετική βιβλιογραφία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον πίνακα 2 φαίνεται η ανταπόκριση ανά σύ-

μπτωμα, ενώ στον πίνακα 3 αναγράφεται ο αριθμός των ασθενών που κατά την πρώτη επανεκτίμηση παρουσίασε ένα νέο σύμπτωμα. Η ενδιάμεση (median) διάρκεια ύφεσης ανά σύμπτωμα ήταν σε ημέρες: βήχας 71, θωρακικό άλγος 62, αιμόπτυση 133, δυσκαταποσία 89, δύσπνοια 69. Μόνο σε 4/32 ασθενείς η ακτινολογική εικόνα παρέμεινε αμετάβλητη, παρότι και σ' αυτούς σημειώθηκε ύφεση των συμπτωμάτων. Σε 3/32 ασθενείς παρατηρήθηκε πλήρης ακτινολογική ανταπόκριση, και στους υπόλοιπους μερική ανταπόκριση (εικόνα 1). Η επιβίωση στον ένα χρόνο ήταν 21,5% (SE: 8,3%) και στα δύο χρόνια 4,3% (SE: 4,2%).

Η μόνη αντίδραση που αποδεδειγμένα οφειλόταν στην ακτινοβολία ήταν η μετακινική οισοφαγίτις που είχε ως αποτέλεσμα δυσκαταποσία.

Έντονη δυσκαταποσία, που απαιτούσε τοπικό αναισθητικό για να διατραφεί ο ασθενής παρατηρήθηκε σε 3/32 ασθενείς. Η μέγιστη ένταση του συμπτώματος σημειώθηκε μία εβδομάδα περίπου μετά και τη δεύτερη συνεδρία, ενώ πλήρης ύφεση σε όλους τους ασθενείς παρατηρήθηκε εντός δύο εβδομάδων.

Πίνακας 3. Η συχνότητα παρουσιάσεως νέου συμπτώματος μετά τη θεραπεία.

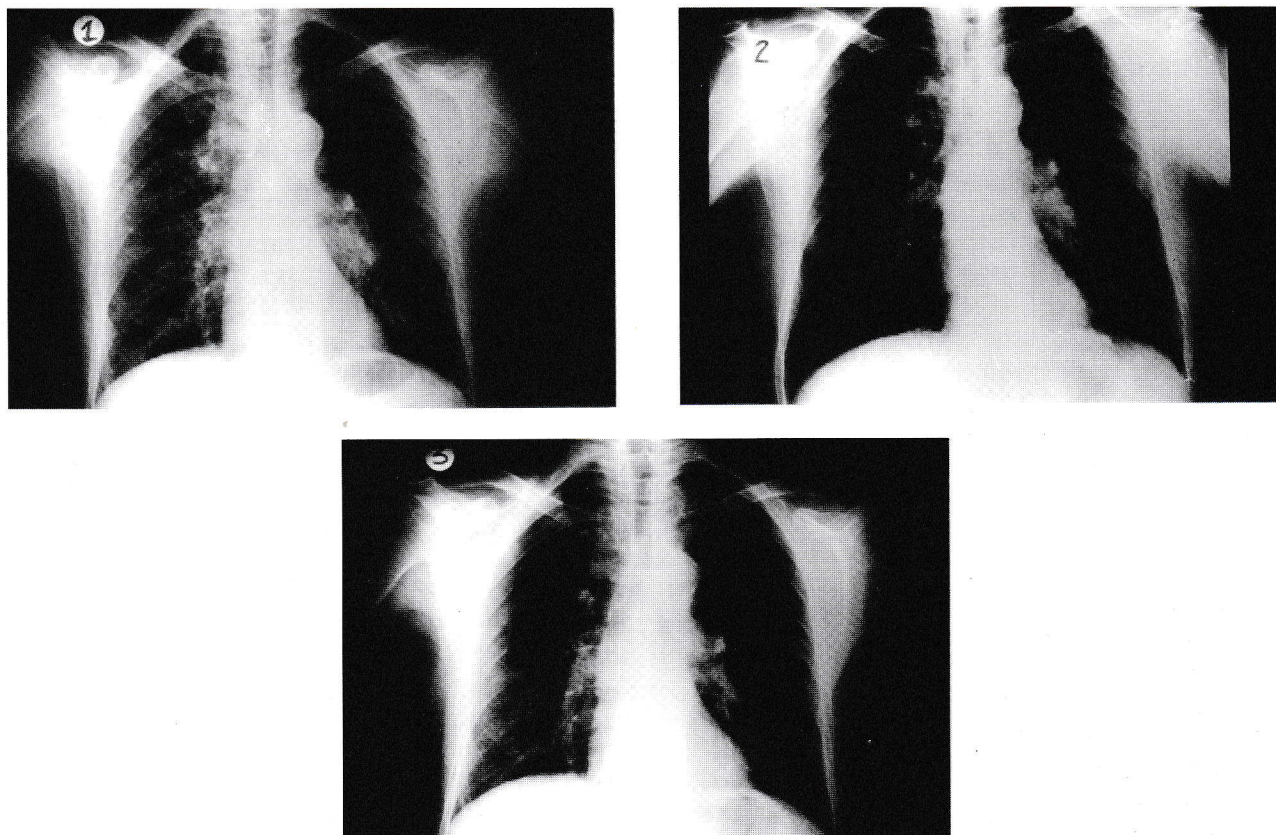
	Ασθ. χωρίς το σύμπτωμα προ θεραπείας	Ασθ. με το σύμπτωμα μετά τη θεραπεία
θωρακ. άλγος	13	2 (16%)
αιμόπτυση	9	2 (22%)
δύσπνοια	18	1 (7%)
αιμόπτυση	14	2 (14%)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τυχαιοποιημένη μελέτη του Medical Research Council (MRC) στη Μεγ. Βρετανία, με 329 ασθενείς, έχει αποδείξει ότι για ανεγχείρητα-τοπικά προχωρημένα ΜΜΚΠ, σε ασθενείς με πτωχή γενική κατάσταση, το σχήμα των δύο συνεδριών των 850 cGy εκάστη είναι εξίσου αποτελεσματικό, ως προς την ανακούφιση των συμπτωμάτων, συγκρινόμενο με τό κλασσικό σχήμα των 3000 cGy σε 10 συνεδρίες^{4,5}. Με δεδομένα τα αποτελέσματα της μελέτης αυτής, από τον Ιανουάριο

Πίνακας 2. Η συχνότητα της ανακούφισης από κάθε ένα από τα κύρια συμπτώματα

	ασθενείς με το σύμπτωμα	ασθενείς με ανταπόκριση (%)	ασθενείς με εξαφάνιση του συμπτώματος (%)
βήχας	31	19 (61%)	6 (19%)
αιμόπτυση	18	14 (78%)	6 (33%)
θωρακικό άλγος	19	14 (74%)	5 (26%)
δύσπνοια	14	10 (71%)	5 (36%)
ανορεξία	23	14 (61%)	7 (30%)
δυσκαταποσία	7	5 (71%)	2 (29%)



Εικόνα 1. Ακτινογραφίες ασθενούς πριν από την ακτινοβόληση (1), μία εβδομάδα μετά την πρώτη συνεδρία (2) και έξι εβδομάδες μετά τη δεύτερη συνεδρία (3).

του 1993, εφαρμόζουμε αυτό το σχήμα των δύο συνεδριών ακτινοθεραπείας στους ασθενείς με ΜΜΚΠ σταδίων IIIα, IIIβ, και IV και γενική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επίπεδο < 60 της κλίμακας Karnofsky. Τα αποτελέσματα που επιτυγχάνονται είναι εφάμιλλα αυτών του εξωτερικού. Αναφέρουμε ότι το ποσοστό αποτελεσματικής ανακούφισης των κυρίων συμπτωμάτων στη μελέτη του MRC κυμαίνεται από 65% μέχρι 81% ενώ ο ενδιάμεσος χρόνος ανακούφισης κυμαίνεται από 69 έως 146 μέρες ανάλογα με το σύμπτωμα. Όσον αφορά στην επιβίωση στους 12 και 24 μήνες, είχαμε 21% και 4.3% ενώ στη μελέτη του MRC ήταν 20% και 5% αντίστοιχα. Σημειώνουμε ότι στα κλασσικά συγγράμματα ακτινοθεραπευτικής ογκολογίας η επιβίωση των ασθενών με ανεγχείρητο ΜΜΚΠ και Karnofsky 40–70 κυμαίνεται γύρω στο 20% στον ένα χρόνο και 0% στα δύο χρόνια ανεξάρτητα από τη θεραπεία που εφαρμόστηκε⁹.

Η ταχύρρυθμη ακτινοβόληση της νόσου του πνεύμονος δίνει τη δυνατότητα να αντιμετωπίζονται η πρωτοπαθής και οι μεταστατικές εστίες ανάλογα με το σε-

ποιές οφείλεται η προεξάρχουσα συμπτωματολογία.

Να σημειωθεί ότι έχει αναφερθεί στη βιβλιογραφία⁴ μία περίπτωση εγκάρσιας μυελίτιδας σε ασθενή που υποβλήθηκε σε θεραπεία με το σχήμα αυτό και αυτός είναι ο λόγος που προστατεύουμε το νωτιαίο μυελό στο οπίσθιο πεδίο κατά τη δεύτερη συνεδρία. Η κλινική εμπειρία¹⁰ και τα ραδιοβιολογικά μοντέλα¹¹ αποδεικνύουν ότι με τον τρόπο αυτόν η δόση που λαμβάνει ο νωτιαίος μυελός είναι απολύτως ασφαλής.

Σημαντικό επίσης είναι το οικονομικό και κοινωνικό όφελος από μία τέτοια αγωγή, ιδίως για τους ασθενείς που διαμένουν στη επαρχία. Περιορίζεται σημαντικά ο χρόνος θεραπείας και ο αριθμός των προσελεύσεων των ασθενών, ενώ ταυτόχρονα επιτυγχάνεται αύξηση του αριθμού των διακινουμένων ασθενών στο τμήμα ακτινοθεραπείας.

Τέλος, αναφέρουμε ότι στο τμήμα μας βρίσκεται σε πρόοδο προοπτική κλινική μελέτη κατά την οποία οι ασθενείς με ΜΜΚΠ και καλή γενική κατάσταση (Karnofsky < 60) ακτινοβολούνται με ταχύρρυθμο σχήμα και υψηλότερη συνολική δόση σε δύο εβδομάδες.

Summary

Inoperable NSCLC: Effective palliation with two radiotherapy fractions of 850 cGy each.

G.A. PLATANIOTIS, J.R. KOUVARIS, L. VLAHOS

PURPOSE: To show the effectiveness of the radiotherapy scheme of 2 x 850 cGy (given in one week) for the palliation of the symptoms related to intrathoracic tumor in patients suffering from inoperable NSCLC and poor performance status.

METHODS AND MATERIAL: Between 1993 and 1996, 32 NSCLC patients were treated with the above mentioned radiotherapy schedule. They were all staged as III and IV stages and had a poor performance status (Karnofsky < 60).

RESULTS: The probability of palliation ranged from 61% to 78% depending on the symptom, while the median duration of palliation in days was: cough 71, chest pain 62, haemoptysis 133, dysphagia 89, breathlessness 69. Actuarial survival at 12 and 24 months was 21.5% and 4.3% respectively. The only adverse effect noted was radiation esophagitis which subsided two weeks after treatment.

CONCLUSION: Effective palliation in patients with inoperable NSCLC and poor performance status is feasible and safe by the accelerated 2 x 850 cGy radiotherapy scheme. This has great social and economic implications and facilitates the acceleration of patients' turnover in a heavily loaded radiotherapy department. Our results are similar to those reported in literature.

Key words: Inoperable non-squamous-cell lung cancer, accelerated radiotherapy, palliation, poor performance status.

PNEUMON 1997, 10 (2): 98-102

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Carroll M, Morgan SA, Yamold JR, Hill JM & Wright NM. Prospective evaluation of a watch policy in patients with inoperable non-small-cell lung cancer. *Eur J Clin Oncol* 1986; 22, 1353-1357.
2. Αργύρης Α, Πλατανιώτης Γ, Μιχαλόπουλος Ε, Κούβαρης Ι, Παπαβασιλείου Κ. Παρηγορητική αντιμετώπιση του μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα με ταχύρρυθμο σχήμα ακτινοθεραπείας. *Ελλ Ακτινολογία* 1995; 26(1): 49-53.
3. Papavasiliou C, Kouvaris JR, Vasilopoulos P, Riris C. Effective palliation of advanced non-small cell lung cancer by short duration irradiation. *Radiotherapy and Oncology* 1987; 9: 269-272.
4. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Inoperable non small-cell lung cancer: a MRC randomized trial with two fractions or ten fractions. *Br J Cancer* 1991; 63: 265-270.
5. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Randomized trial of palliative two-fraction versus more intensive 13-fraction radiotherapy for patients with inoperable non-small-cell lung cancer and good performance status. *Clin Oncol* 1996; 87: 167-175.
6. Rubin P. *Clinical Oncology: A multidisciplinary approach for physicians and students*. 7th edition. WB Saunders, Philadelphia PA 1993, p. 650.
7. Karnofsky DA, Abelmann WH, Kraver LF et al. The use of nitrogen mustards in the palliative treatment of carcinoma with particular reference to bronchogenic carcinoma. *Cancer* 1948; 1: 634-669.
8. Kaplan EL, Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. *J Am Stat Assoc* 1971; 53: 457-481.
9. Emami B, Perez CA. Carcinoma of the lung. In *Principles and Practice of radiation oncology*. Perez CA, Brady LW (eds). Lippincott. Philadelphia 1987, pp 650-683.
10. Medical Research Council Lung Cancer Working Party. Radiation myelopathy: Estimates of risk in 1048 patients in three randomized trials of palliative radiotherapy for NSCLC. *Clin Oncol* 1996; 87: 176-181.
11. Πλατανιώτης ΓΑ, Τα ραδιοβιολογικά πρότυπα. Η θεωρητική θεμελίωση και η εφαρμογή τους στην κλινική ακτινοθεραπεία. Διατριβή για διδακτορία. Πανεπιστήμιο Αθηνών. Εργαστήριο Ακτινολογίας. Αθήνα 1991.

Η εργασία παρελήφθη στις 19.11.96 και εγκρίθηκε στις 31.1.97.

Πορεία και πρόγνωση παιδικού βρογχικού άσθματος

Γ. ΧΑΤΖΗΠΑΡΑΣΙΔΗΣ, Ν. ΜΠΡΕΛΛΑΣ, Μ. ΠΑΠΑΓΙΑΝΝΗ, Κ. ΠΑΣΧΟΥΛΑΡΗ, Μ. ΠΑΠΑΘΕΟΔΩΡΟΥ, Π. ΚΑΤΟΙΚΟΥ, Ν. ΜΠΡΕΓΙΑΝΝΗΣ, Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός της μελέτης ήταν η πορεία του παιδικού βρογχικού άσθματος στη διάρκεια της εφηβείας. Μελετήθηκαν 352 μαθητές λυκείου, της ευρύτερης περιοχής του νομού Τρικάλων (214 κορίτσια και 138 αγόρια) ηλικίας 14-18 ετών. Στους μαθητές μοιράστηκε αντίστοιχος αριθμός ερωτηματολογίων με ερωτήσεις που αφορούν στην ύπαρξη συμπτωμάτων άσθματος τα προηγούμενα χρόνια ή και τώρα, το είδος της λαμβανόμενης φαρμακευτικής αγωγής, την ύπαρξη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού ατοπίας, καπνίσματος στην οικογένεια, καθώς και τον αριθμό των απουσιών από το σχολείο και τις επισκέψεις στο γιατρό για αναπνευστικά προβλήματα ανά έτος. Τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν στο σπίτι με τη βοήθεια των γονέων. Από τους 352 μαθητές, οι 28 ανέφεραν συμπτώματα άσθματος τα προηγούμενα χρόνια (ποσοστό 8%), ενώ 9 απ' αυτούς συνέχιζαν να εμφανίζουν συμπτώματα. Εισπνεόμενα φάρμακα χρησιμοποιούσαν 13 μαθητές στο δημοτικό και 6 στο γυμνάσιο-λύκειο ενώ σιρόπια λάμβαναν 14 και 2 αντίστοιχα. Από αλλεργική ρινίτιδα υπέφερε το 32,1% των παιδιών με άσθμα και μόνο το 6,7% των υγιών, ενώ ιστορικό βρεφικού εκζέματος υπήρχε στο 7,1% των ασθματικών και μόνο στο 0,3% των υγιών παιδιών. Στο 17,9% των παιδιών με άσθμα η μητέρα είχε επίσης άσθμα ή άλλου είδους ατοπία, σε σύγκριση με το 3,8% των υγιών παιδιών. Τα 3 στα 10 παιδιά με ιστορικό βρογχικού άσθματος συνέχιζαν να εμφανίζουν συμπτώματα και μετά την εφηβεία. Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό ατοπίας καθώς και η ύπαρξη καπνιστών γονέων ήταν συχνότερα στα παιδιά με άσθμα.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 103-107

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το βρογχικό άσθμα χαρακτηρίζεται από διαταραχή αερισμού των πνευμόνων αποφρακτικού τύπου, η οποία αναστρέφεται μόνη της ή μετά από θεραπεία. Χαρακτηριστικό της νόσου αποτελεί η υπεραντιδραστικότητα της τραχείας και των βρόγχων σε διάφορα ερεθίσματα. Υπολογίζεται ότι περίπου 1 στα 10 παιδιά ηλικίας κάτω των 12 ετών πάσχει από βρογχικό

άσθμα¹. Επιπρόσθετα, ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος φαίνεται να αυξάνει παγκοσμίως, ενώ παράγοντες όπως η διαρκώς αυξανόμενη ατμοσφαιρική και οικιακή ρύπανση, το κάπνισμα των γονέων και ιδιαίτερα της μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης φαίνεται να σχετίζονται με την αύξηση αυτή^{2,3}. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται σήμερα στο ρόλο των ελεύθερων ριζών οξυγόνου στην πρόκληση και παθογένεια του άσθματος⁴.

Το άσθμα είναι από τις πιο συχνές αιτίες απου-

Λέξεις κλειδιά: παιδικό βρογχικό άσθμα, ατοπία, προδιαθεσικοί παράγοντες.

Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

σιών από το σχολείο στην παιδική ηλικία⁵. Όσον αφορά στην πρόγνωση του βρογχικού άσθματος, περίπου το 80% των παιδιών με συμπτώματα της νόσου παρουσιάζουν ενδεχόμενα ύφεση των συμπτωμάτων αυτών μετά την είσοδο τους στην εφηβεία⁵.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 352 μαθητές τριών λυκείων της πεδινής περιφέρειας του νομού Τρικάλων. Από αυτούς, 214 ήταν κορίτσια και 138 αγόρια, ενώ η ηλικία τους κυμαίνονταν μεταξύ 14 και 18 χρονών. Στους μαθητές μοιράστηκε αντίστοιχος αριθμός εντύπων που περιείχαν απλές ερωτήσεις σχετικές με:

α) Παλαιότερα ή πρόσφατα συμπτώματα άσθματος,

β) την χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή,

γ) την ύπαρξη παράπλευρων αλλεργικών νοσημάτων,

δ) τον αριθμό των επισκέψεων στο γιατρό για αναπνευστικά προβλήματα ανά έτος, και τέλος

στ) την ύπαρξη ή όχι καπνίσματος στην οικογένια ή της μητέρας στην εγκυμοσύνη.

Από τους μαθητές ζητήθηκε να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο στο σπίτι τους με τη βοήθεια των γονέων τους ή και του παιδιάρου τους. Αναλυτικότερα, οι μαθητές κλήθηκαν να απαντήσουν αν παρουσίαζαν στο νηπιαγωγείο ή στο δημοτικό, επίμονο βήχα, κρίσεις δύσπνοιας ή άσθμα κόπωσης, καθώς και αν παρουσίαζαν τώρα τα συμπτώματα αυτά. Ρωτήθηκαν επίσης αν έπασχαν ή πάσχουν από:

α) "Ασθματική βρογχίτιδα".

β) "Σπαστική βρογχίτιδα".

γ) "Αλλεργικό" βρογχικό άσθμα.

δ) Συχνά κρυολογήματα.

Στη συνέχεια, οι μαθητές ελέγχθηκαν με βάση τις απαντήσεις που έδωσαν για το αν χρησιμοποίησαν εισπνεόμενα φάρμακα, δισκία ή σιρόπια για την αντιμετώπιση των παραπάνω συμπτωμάτων. Ανάλογα δε με τη χρονική περίοδο που εμφάνιζαν τα συμπτώματα του άσθματος, οι μαθητές κατανεμήθηκαν σε 3 κατηγορίες δηλαδή σ' αυτούς που εμφάνιζαν συμπτώματα: α) στο νηπιαγωγείο, β) στο δημοτικό και γ) στο γυμνάσιο-λύκειο. Ανάλογη χρονολογική κατάταξη έγινε και στο είδος των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων.

Η ύπαρξη ατοπίας τους ίδιους ή σε κάποιο μέλος της οικογένειάς τους, αποτέλεσε αντικείμενο μιας άλλης ερώτησης. Συγκεκριμένα, ρωτήθηκαν αν παρουσίαζαν βρεφικό έκζεμα, αλλεργική ρινίτιδα ή άλλου είδους αλλεργία καθώς και αν η μητέρα τους πάσχει από βρογχικό άσθμα ή άλλο αλλεργικό νόσημα. Τέλος τους ζητήθηκε να αναφέρουν τον αριθμό των απουσιών από το σχολείο και τον αριθμό των επισκέψεων στο γιατρό τους για αναπνευστικά προβλήματα ανά έτος.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 352 μαθητές που έλαβαν μέρος στη μελέτη, 214 ήταν κορίτσια και 138 ήταν αγόρια. Από το σύνολο των μαθητών αυτών, 28 (8%) ανέφεραν ιστορικό βρογχικού άσθματος. Η κατανομή τους φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Κατανομή 352 μαθητών λυκείου (14-18 ετών).

Κορίτσια	214	(60,8%)
Αγόρια	138	(39,2%)
Βρογχικό άσθμα	28	(8%)

Από τους 28 μαθητές με ιστορικό άσθματος, οι 10 ανέφεραν συμπτώματα στο νηπιαγωγείο, οι 14 στο δημοτικό και οι 8 στο γυμνάσιο-λύκειο, ενώ ο βήχας ήταν το μόνο σύμπτωμα σε 6 μαθητές του δημοτικού και σε έναν στο γυμνάσιο-λύκειο. Άσθμα κόπωσης εμφάνιζαν 3 μαθητές στο δημοτικό. Οι μαθητές του γυμνασίου-λυκείου εμφάνιζαν σε μικρότερο ποσοστό συμπτώματα άσθματος σε σύγκριση με τους μαθητές της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης. Εισπνεόμενα φάρμακα και σιρόπια χρησιμοποιούνταν εξίσου από τους μαθητές του δημοτικού και του γυμνασίου-λυκείου (13 έναντι 14 αντίστοιχα), ενώ εισπνεόμενα χρησιμοποιούσαν οι περισσότεροι μαθητές με άσθμα στο λύκειο (6 έναντι μόνο 2 που χρησιμοποιούσαν σιρόπια) (Πίνακας 2).

Πίνακας 2. Πρόγνωση παιδικού βρογχικού άσθματος.

	Νηπιαγωγείο	Δημοτικό	Γυμνάσιο/ Λύκειο
Ύπαρξη συμπτωμάτων	10	14	8
Μόνο βήχας	-	6	1
Άσθμα κόπωσης	-	3	0
Απουσίες από το σχολείο/έτος	2	-	1,4
Εισπνεόμενα φάρμακα	-	13	6
Σιρόπια	-	14	2

Στον Πίνακα 3 αναφέρονται οι επιβαρυντικοί παράγοντες καθώς και τα παράπλευρα αλλεργικά νοσήματα του παιδικού βρογχικού άσθματος. Τα ασθματικά παιδιά είχαν συχνότερα καπνιστές γονείς σε σχέση με τα υγιή παιδιά. Επιπρόσθετα, σε μεγάλο ποσοστό η μητέρα τους κάπνιζε στη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή είχε κι αυτή άσθμα.

Ο Πίνακας 4 δείχνει ότι τα παιδιά με άσθμα αναγκάζονται να απουσιάσουν συχνότερα από το σχολείο λόγω αναπνευστικών προβλημάτων. Για τον ίδιο λόγο, επισκέπτονται γιατρό πιο συχνά από τα παιδιά χωρίς άσθμα.

Πίνακας 3. Επιβαρυντικοί παράγοντες παιδικού βρογχικού άσθματος.

	Άσθμα	Υγιή	P
Κάπνισμα γονέων (τσιγάρα/ημέρα)	28 (±8)	13 (±1)	<0,05
Κάπνισμα στην εγκυμοσύνη (ποσοστό)	7,1%	0,9%	NS
Αλλεργική ρινίτιδα (ποσοστό)	32,1%	6,7%	NS
Βρεφικό έκζεμα (ποσοστό)	7,1%	0,3%	NS
Μητέρα με άσθμα ή αλλεργία	17,9%	3,8%	NS

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά παιδικού βρογχικού άσθματος.

	Άσθμα Μέσος όρος (± σταθ. απόκλιση)	Υγιή
Απουσίες στο δημοτικό/έτος	2 (+1,28)	0,15 (±0,05)
Απουσίες προηγούμενο έτος	1,5 (±1,1)	0,03 (±0,03)
Επισκέψεις στο γιατρό/έτος	1,3 (±0,5)	0,06 (±0,02)

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της εργασίας έδειξαν ότι τρία περίπου στα δέκα παιδιά με άσθμα συνεχίζουν να παρουσιάζουν συμπτώματα της νόσου και στην εφηβεία. Παρόμοια ήταν και τα ευρήματα μιας επιδημιολογικής έρευνας που έγινε στο Ισραήλ και περιελάμβανε τη μελέτη ενός μεγάλου αριθμού αγοριών και κοριτσιών ηλικίας 17 χρονών⁵. Τα παιδιά αυτά εξετάστηκαν από γιατρούς προκειμένου να καταταγούν στις ένοπλες δυνάμεις της χώρας τους. Όσα παιδιά παρουσίαζαν πιθανά συμπτώματα άσθματος ή ανέφεραν παρόμοια συμπτώματα στο ιστορικό τους, εξετάστηκαν από έμπειρους πνευμονολόγους και υποβλήθηκαν σε λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων και δοκιμασίες πρόκλησης. Έτσι βρέθηκε ότι στην ηλικία των 17 χρονών, το 77,3% των ασθματικών αγοριών και το 80,2% των ασθματικών κοριτσιών ήταν ελεύθερα συμπτωμάτων άσθματος. Δηλαδή, 2 περίπου στα 10 παιδιά συνέχιζαν να εμφανίζουν συμπτωματολογία άσθματος, ποσοστό που παρατηρήθηκε περίπου και στη δική μας μελέτη.

Φαίνεται ότι η έκβαση του άσθματος επηρεάζεται δυσμενώς από το κάπνισμα, ενεργητικό ή παθητικό. Οι μαθητές της μελέτης μας που είχαν άσθμα, είχαν επίσης σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστές γονείς. Το κάπνισμα των γονέων και κυρίως της μητέρας έχει άμεση συσχέτιση με την ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, αναπνευστικών προβλημάτων, νόσων του κατώτερου αναπνευστικού καθώς και με αυξημένη συχνότητα νοσηλείας των παιδιών αυτών⁶. Η παθητική εισπνοή καπνού από το νεογνό ή το βρέφος προκαλεί φλεγμονή των αεραγωγών καθώς και μεταβολές που οδηγούν τελικά σε αυξημένη ευαισθησία στις ιογενείς λοιμώξεις με ανάπτυξη βρογχόσπασμου ή πνευμονιάς⁸. Η δράση του καπνού στον αναπτυσσόμενο πνεύμονα του εμβρύου φαίνεται να είναι σημαντική. Πιθανολογείται ότι το κάπνισμα της

μητέρας στη διάρκεια της εγκυμοσύνης έχει δυσμενή επίδραση στην ανάπτυξη του πνεύμονα, προκαλώντας μεταξύ άλλων, ελάττωση της ελαστικότητας των πνευμόνων⁶⁻⁸.

Σε άλλη μελέτη, που έγινε από τους Magnusson και Ware⁹, βρέθηκε ότι παιδιά προερχόμενα από οικογένειες χωρίς ιστορικό ατοπίας και των οποίων όμως οι μητέρες κάπνιζαν στη διάρκεια της εγκυμοσύνης είχαν αυξημένη τιμή IgE στο αίμα του ομφάλιου λώρου, καθώς και μεγαλύτερη πιθανότητα ανάπτυξης ατοπικής νόσου. Παρόμοια ήταν και τα συμπεράσματα της δικής μας μελέτης για το ρόλο του καπνίσματος στην εγκυμοσύνη, όπου οι μαθητές με άσθμα είχαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μητέρες που κάπνιζαν στην διάρκεια της κύησης.

Κληρονομικοί παράγοντες παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στο άσθμα, ενώ υπάρχει αυξημένη συχνότητα οικογενειακού και ατομικού ιστορικού ατοπίας στα παιδιά αυτά^{10,16,17}. Ο Godfrey παρατήρησε ότι σχεδόν το 90% των παιδιών με άσθμα είχαν και άλλα παράπλευρα αλλεργικά νοσήματα όπως αλλεργική ρινίτιδα, κνίδωση, βρεφικό έκζεμα και τροφικές αλλεργίες¹¹. Ομοίως και οι ασθματικοί μαθητές της μελέτης μας ανέφεραν συμπτώματα αλλεργικής ρινίτιδας και εκζέματος στη βρεφική ηλικία σε μεγαλύτερο ποσοστό από την ομάδα των υγιών συμμαθητών τους. Πρέπει να σημειωθεί ότι η ύπαρξη βρεφικού εκζέματος στο ιστορικό ενός ασθματικού παιδιού αποτελεί κακό προγνωστικό σημείο του άσθματος μετά την εφηβεία, ενώ η τυχόν ύπαρξη αλλεργικής ρινίτιδας παίζει μικρότερο επιβαρυντικό ρόλο¹⁰.

Από το 1974 εξάλλου, ο Montgomery Smith παρατήρησε ότι ένα παιδί με άσθμα έχει ατοπική μητέρα παρά ατοπικό πατέρα¹². Δεκατρία χρόνια αργότερα ο Glifford και οι συνεργάτες του διαπίστωσαν ότι αν σε μια οικογένεια υπάρχει ένας ασθματικός γονέας, τότε τα παιδιά της οικογένειας αυτής έχουν διπλάσια πιθανότητα να αναπτύξουν συμπτώματα άσθματος συγκρινόμενα με το γενικό πληθυσμό¹³. Περίπου το 18% των ασθματικών παιδιών της παρούσας εργασίας ανέφερε ότι η μητέρα τους πάσχει από άσθμα ή άλλο είδος αλλεργίας, ποσοστό που συμβαδίζει με τα διεθνή βιβλιογραφικά δεδομένα. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό ατοπίας σε συγγενή πρώτου βαθμού τότε ο κίνδυνος παραμονής του άσθματος και στην ενήλικη ζωή αυ-

ξάνεται¹⁰.

Τα παιδιά της μελέτης μας με άσθμα απουσίαζαν συχνότερα απ' τα μαθήματα τους λόγω των αναπνευστικών προβλημάτων και επιπλέον επισκέπτονταν γιατρό για τον ίδιο λόγο συχνότερα απ' τους μη ασθματικούς συμμαθητές τους. Σε ανάλογη μελέτη που έγινε από τον Storr και τους συνεργάτες του σε μαθητές δημοτικού σχολείου με άσθμα, βρέθηκε ότι αυτοί απουσίαζαν συχνότερα από τα υπόλοιπα παιδιά και κατά μέσο όρο επτά σχολικές ημέρες το χρόνο λόγω αναπνευστικών προβλημάτων¹⁴. Οι απουσίες απ' το σχολείο συμβαίνουν κυρίως λόγω της βαρύτητας των συμπτωμάτων. Αυτό αποτελεί μια ένδειξη υποθεραπείας του άσθματος και ως εκ τούτου χρειάζεται επανεκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και ίσως πιο μακροχρόνια θεραπεία. Ένας σημαντικός αριθμός απουσιών επίσης, ίσως να οφείλεται σε ψυχολογικούς λόγους. Η αυξημένη φοβία για τη νόσο από μέρους της οικογένειας αλλά και η χρησιμοποίηση αυτής της φοβίας απ' το μαθητή μερικές

φορές, προκειμένου να απουσιάσει απ' τα μαθήματα του, οδηγούν ίσως σε αύξηση του αριθμού των απουσιών χωρίς ιδιαίτερο λόγο¹⁵.

Όσον αφορά το είδος της θεραπείας που ακολούθησαν οι μαθητές της εργασίας μας, εκείνο που προέκυψε ήταν μια ισόποση χρησιμοποίηση εισπνεόμενων φαρμάκων και σιροπιών στο δημοτικό, ενώ στη διάρκεια του γυμνασίου η πλειοψηφία των παιδιών χρησιμοποιούσε εισπνεόμενα φάρμακα. Φαίνεται δηλαδή ότι η επιμονή των συμπτωμάτων και μετά την έναρξη εφηβείας είτε ανάγκαζε τον θεράποντα ιατρό να αλλάξει την αγωγή είτε οδήγησε τους γονείς τους σε αναζήτηση πιο ειδικού γιατρού ο οποίος χορήγησε εισπνεόμενα φάρμακα.

Συμπερασματικά φαίνεται ότι με την είσοδο στην εφηβεία το μεγαλύτερο ποσοστό των παιδιών με άσθμα απαλλάσσεται από τα συμπτώματα του. Τέλος το οικογενειακό και το ατομικό ιστορικό ατοπίας και το κάπνισμα επηρεάζουν δυσμενώς τη πορεία της νόσου.

Summary

Course and prognosis of childhood asthma

G. HADJIPARASSIDIS, N. BRELAS, M. PAPAGIANNI, K. PASCHOULARI, M. PAPTAEODOROU, P. KATIKOU, N. BREGIANNIS, K.I. GOURGOULIANIS

This study was undertaken in order to investigate the course of childhood asthma after puberty. Three hundred fifty two high school students between 14 and 18 years old living in Trikala were the subject of this study. In the questionnaires given to the pupils, there were questions about the presence of asthma symptoms in recent years or at present, the kind of medical treatment, the presence of personal and family history of atopy, smoking in the family, the number of lost school days and the visits to the doctor for respiratory problems per year. The questionnaires were filled in at home with the assistance of the parents. Twenty eight out of 352 students reported asthma symptoms during the last year (8%), while 9 out of 28 continued having symptoms. thirteen of the pupils were using inhalers during primary school and 6 during high school, while 14 students during primary school and one during high school were using a liquid form of bronchodilator drugs. 32,1% of asthmatic children and only 6,7% of non-asthmatics and 0,3% of non-asthmatics had an eczema history while 17,9% of asthmatics and 3,8% of non-asthmatics had a family history of asthma or atopy. Finally, smoking in the family was more common in the asthmatic group.

Key words: childhood bronchial asthma, atopy, predisposing factors.

PNEUMON 1997, 10 (2): 103-107

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Michel Sly R, Allergic Disorders-Asthma, In, Textbook of Pediatrics, Nelson, 15th Edition, Saunders WB, USA 1996, 628-641.
2. Forastiere F, Agabiti N, Cordo GM, Pistelli R, Dell'Orco V, Ciappi G, Perucci CA. Passive smoking as a determinant of bronchial responsiveness in children. Am J Respir Crit Care Med 1995, 149:365-370.
3. Magnussen H, Jorres R, Nowak D. Effect of air pollution on the prevalence of asthma and allergy: lessons from the German reunification. Thorax 1993, 48:879-881.
4. Jackson R, Sears MR, Beaglehole R, Rea HH. International trends in asthma mortality: 1970 to 1985. Chest 1988, 94:914-919.
5. S. Godfrey, Natural history of childhood asthma, In, Asthma, Clark TJH, Godfrey S. and Lee TH, 3rd Edition, Chapman and Hall, London 1992, 559-563.
6. Coley J, Holland W, Corkhill R: Influence of passive smoking and parental phlegm on pneumonia and bronchitis in early childhood. Lancet 1974, 2:1031.
7. Ware J, Dockery D, Spiro A, et al: Passive smoking, gas

- cooking, and respiratory health of childhood of children living six cities. *Am Rev Respir Dis* 1984, 129:366.
8. Wright A, Holderg C, Mertinez F, et al: Relationship of parental smoking to wheezing and non wheezing lower respiratory tract illness in infancy. *J. Peditac* 1991, 118:207.
 9. Burney PGJ, Epidemiology of asthma In, *Asthma*, Clark TJH, Godfrey S and Lee TH, 3rd Edition, Chapman and Hall, London 1992, 254–288.
 10. Benedictis F, Canny J, Levison H. The progressive nature of childhood asthma, *Lung* 1990, 168 (suppl): 278–285.
 11. Godfreys. The wheezing infant. In *Recent advances in Pediatrics*, Churchill Livingstone Fox Edinburg 1984, 137–153.
 12. Montgomery-Smith J. Incidence of atopic disease, *Medical Clinics of North America* 1974, 58:10.
 13. Clifford RD, Pugsley A, Radford M, Holgate. Symptoms with asthma and their children. *Archives of Diseases in Childhood* 1987, 62:66–73.
 14. Storr J, Barrel E, Lenny W. Asthma in primary school, *BMJ* 1987, 295:251–252.
 15. Dinwiddie Robert. Asthma, In, *The diagnosis and management of pediatric respiratory disease*, Longman Singapore Publishers, Churchill Livingstone. UK 1990, 157–158.
 16. Bierman W, Pearlman D. Asthma. In *Disorders of the respiratory tract in children*. 5th edition, Philadelphia: Saunders WB Co 1990, 557–601.
 17. Gergey P, Evans R, Mullery D, Natural survey of prevalence of asthma among children in the USA, 1967 to 1980, *Pediatrics* 1988, 81:1–7.
-
- Η εργασία παρελήφθη στις 4.11.96 και εγκρίθηκε στις 17.3.97.*

Χειρουργική αντιμετώπιση καρκίνου πνεύμονα με διήθηση τρόπιδας, τραχείας ή κυρίου βρόγχου

Δ. ΜΙΚΡΟΥΛΗΣ, Γ. ΑΝΤΥΠΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η διήθηση της τρόπιδας (T4) από μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος αποτελεί σοβαρό δυσμενή προγνωστικό παράγοντα λόγω των τεχνικών δυσκολιών για τη ριζική εξαίρεση και την πτωχή ανταπόκριση στη χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία.

Σκοπός της εργασίας είναι να αξιολογήσει τρεις χειρουργικές τεχνικές εξαίρεσης της διηθμένης τρόπιδας, τραχείας ή κυρίου βρόγχου που εφαρμόστηκαν σε 31 ασθενείς κατά το διάστημα 1983-1995. Συγκεκριμένα:

1. Τοποθέτηση δικαλωτού σιλικονούχου μοσχεύματος σε 11 ασθενείς, με 18% διεγχειρητική θνητότητα, υψηλό ποσοστό επιπλοκών και μηδενική πενταετή επιβίωση.

2. Εκτομή τρόπιδας με δεξιά πνευμονεκτομή και τελικοτελική αναστόμωση αριστερού βρόγχου και τραχείας (δίκην περιχειρίδος) σε 9 ασθενείς, με 22% θνητότητα αλλά αποδεκτή μακρόχρονη επιβίωση.

3. Δεξιά πνευμονεκτομή και χρήση υγιούς τμήματος του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου για να καλυφθεί έλλειμμα της τραχείας ή του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου σε 11 ασθενείς (τραχειοβρογχοπλαστική πνευμονεκτομή με χρησιμοποίηση κρημνού κυρίου βρόγχου) με μηδενική θνητότητα και παρόμοια καλή μακρόχρονη επιβίωση.

Συμπερασματικά οι πρώτες εκτιμήσεις συνοψίζονται ως εξής:

α) Τα συνθετικά μοσχεύματα αν και εύκολα στην τοποθέτηση έχουν υψηλό ποσοστό επιπλοκών και καλό είναι να αποφεύγονται.

β) Η "δίκην περιχειρίδος" πνευμονεκτομή (sleeve) είναι τεχνικά δύσκολη αλλά με ικανοποιητικά μακροχρόνια αποτελέσματα ενώ,

γ) Η τραχειοβρογχοπλαστική πνευμονεκτομή με χρησιμοποίηση κρημνού κυρίου βρόγχου είναι τεχνικά εύκολη, με καλά μακροχρόνια αποτελέσματα αλλά προϋποθέτει μερική και όχι ολική διήθηση της τρόπιδας.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 108-112

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η διήθηση της τρόπιδας (T4) ή η διήθηση στελεχιαίου βρόγχου σε σημείο εγγύτερο των 2 cm από

Λέξεις κλειδιά: Διήθηση τρόπιδας, διήθηση τραχείας, εκτομή τρόπιδας, εκτομή τραχείας, μόσχευμα τραχείας, βρογχοπλαστική, τραχειοπλαστική, βρογχοπλαστική πνευμονεκτομή.

την τρόπιδα (T3) από μη μικροκυτταρικό καρκίνο πνεύμονος παραμένει πρόκληση για τον χειρουργό του θώρακα λόγω των τεχνικών δυσκολιών στη χειρουργική αποκατάσταση αλλά και της αβέβαιης βετούς επιβίωσης των ασθενών αυτών. Σε λίγα κέντρα διεθνώς υπάρχει εμπειρία σε τέτοιου είδους τεχνικές, αν

Χειρουργική Κλινική Θώρακος και Αγγείων ΓΠΑΝΠ Μεταξά

και οι πρώτες προσπάθειες αναφέρονται ήδη από το 1950. Εν τούτοις καλύτερα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν μεταξύ 1978 και 1982 και απετέλεσαν το έναυσμα των δικών μας προσπαθειών, αφού πρώτα είχαμε αποκτήσει εμπειρία σε βρογχοπλαστικές τεχνικές με λοβεκτομές δίκην περιχειρίδος (Sleeve).

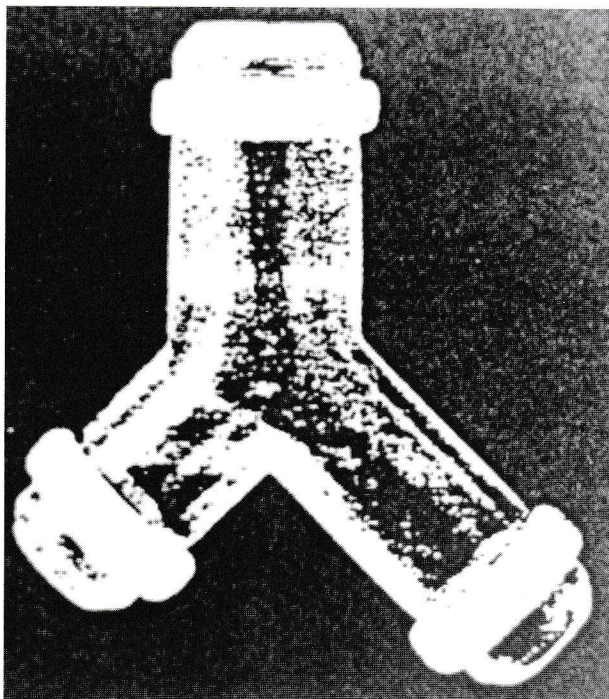
Από το 1983 έως το Σεπτέμβριο 1995 στην Κλινική μας εκτελέσαμε 31 επεμβάσεις σε καρκινοπαθείς με διήθηση τρόπιδας, τραχείας ή στελεχιαίων βρόγχων εγγύς της τρόπιδας. Σε 11 ασθενείς χρησιμοποιήσαμε μόσχευμα από σιλικόνη. Σε 9 ασθενείς εκτελέσαμε πνευμονεκτομή δίκην περιχειρίδος με κινητοποίηση της τραχείας, του εναπομείναντος στελεχιαίου βρόγχου και εκτέλεση τελικοτελικής αναστόμωσης. Σε 11 ασθενείς, όπου η διήθηση αφορούσε τμήμα της τρόπιδας ή της τραχείας, διατηρήσαμε τμήμα του στελεχιαίου βρόγχου του εξαιρεθέντος πνεύμονος και το χρησιμοποιήσαμε σαν υλικό (flap) για αποκατάσταση του ελλείμματος στον βρόγχο του υγιούς πνεύμονος ή της τραχείας. Η τεχνική αυτή θα μπορούσε να ονομασθεί τραχειοβρογχοπλαστική πνευμονεκτομή με χρησιμοποίηση κρημνού κυρίου βρόγχου (TRΧΚΚΒ).

Σκοπός της εργασίας είναι να αξιολογήσει τα άμεσα και απώτερα αποτελέσματα αυτών των τεχνικών.

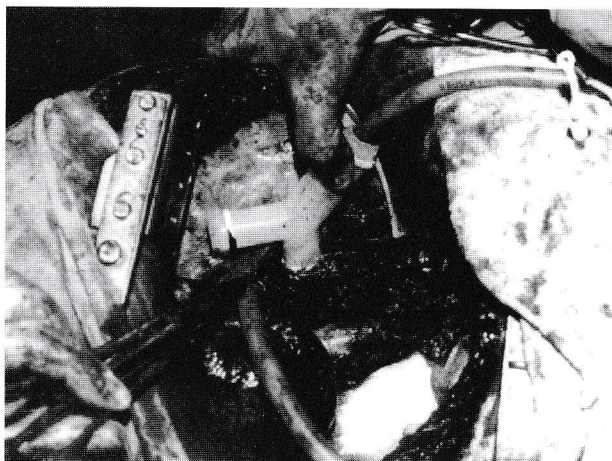
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

Α' Τεχνική

Από το 1983 έως το 1988 τοποθετήσαμε 11 μοσχεύματα σιλικόνης σε καρκινοπαθείς με διήθηση της τρόπιδας ή της τραχείας. Η προσπάθειά μας αυτή βασίστηκε στις εργασίες του Neville από το 1976¹ και έγινε βάσει πρωτοκόλλου για την εκτίμηση αυτού του συνθετικού μοσχεύματος όταν η τελικοτελική αναστόμωση στο τραχειοβρογχικό δένδρο ήταν λίαν δυσχερής έως αδύνατη. Επτά ασθενείς είχαν πρωτοπαθές νεόπλασμα της τραχείας και 4 μη μικροκυτταρικό καρκίνο με διήθηση της τρόπιδας. Όλοι είχαν υποβληθεί σε προεγχειρητική (π/χ) ακτινοθεραπεία. Σε 6 ασθενείς χρησιμοποιήσαμε ευθύ μόσχευμα και σε 5 διχαλωτό (Εικόνα 1). Η επέμβαση έγινε διά δεξιάς οπισθοπλαγίας θωρακοτομής (Εικόνα 2) εκτός από δύο τοποθετήσεις ευθέων μοσχευμάτων που αφορούσαν τη μεσότητα της τραχείας και έγιναν με τραχηλική τομή και επέκταση στο στέρνο. Η θνητότητα των 30 ημερών ήταν 18% (2 ασθενείς) ενώ κανείς ασθενής δεν επιβίωσε πέραν των 40 μηνών. Τέσσερις απεβίωσαν από υποτροπή της νόσου (δύο τοπική, δύο μεταστατική), ένας από οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου και 4 από επιπλοκές της τεχνικής (1 φλεγμονή μοσχεύματος και πνευμονία μετά από 8 μήνες, 1 ρήξη της αναστόμωσης μετά από 12 μήνες, 1 στένωση της αναστόμωσης μετά από 20 μήνες και 1 μετά από ρήξη της ανωνύμου αρτηρίας και μαζική αιμορραγία μετά από 40 μήνες).



Εικόνα 1. Διχαλωτό μόσχευμα Neville.



Εικόνα 2. Τοποθέτηση διχαλωτού μοσχεύματος όπου φαίνεται και ο αναισθησιολογικός σωλήνας για τον αερισμό του πνεύμονος διερχόμενος διά του μοσχεύματος.

Η πτωχή επιβίωση δεν απετέλεσε έκπληξη λόγω του ότι η νόσος ήταν εξ αρχής τοπικώς εκτεταμένη, κλασικές τεχνικές εκτομής δεν ήταν δυνατόν να εφαρμοσθούν και η ακτινοθεραπεία είχε αποτύχει στο να εξαλείψει τον όγκο. Το γεγονός όμως ότι 6 ασθενείς κατέληξαν από επιπλοκές της χειρουργικής τεχνικής (2 εντός των 30 ημερών και 4 στην απώτερη παρακολούθηση) αποτελεί σημαντικό στοιχείο προβλημα-

τισμού για τη χρησιμότητα της συγκεκριμένης τεχνικής και εμείς τουλάχιστον δεν χρησιμοποιήσαμε μόσχευμα σιλκόνης μετά το 1988 αναμένοντας πιθανόν βελτιωμένα υλικά και νέες τεχνικές τοποθέτησης.

Β' Τεχνική

Από το 1985 μέχρι το 1995 εκτελέσαμε 9 δεξιές δίκην περιχειρίδος πνευμονεκτομές (sleeve) για πρωτοπαθή καρκίνο πνεύμονος. Οκτώ ήταν άνδρες και 1 γυναίκα μέσου όρου ηλικίας 51 χρόνων (39–62). Μεσοθωρακοσκόπηση εκτελέστηκε σε όλους τους ασθενείς με αρνητικά ευρήματα στους 8 από τους 9 ασθενείς. Σε δύο ασθενείς χορηγήθηκε π/χ ακτινοθεραπεία (ένας εξ αυτών ήταν ο ασθενής με θετική μεσοθωρακοσκόπηση ο οποίος μετά την ακτινοθεραπεία παρουσίασε πλήρη ύφεση στους μεσοθωρακικούς λεμφαδένες). Η επέμβαση έγινε μέσω δεξιάς οπισθοπλάγιας θωρακοτομής στο 5ο μεσοπλεύριο διάστημα. Επτά ασθενείς είχαν πλακώδες καρκίνωμα και δύο αδеноκαρκίνωμα.

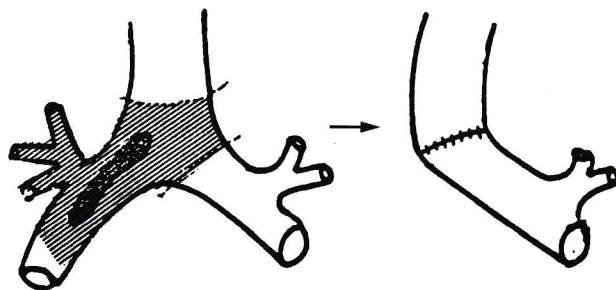
Σχηματικά η τεχνική της αποκατάστασης φαίνεται στο σχήμα 1. Σε 1 ασθενή το όριο του εξαιρεθέντος βρόγχου βρέθηκε διηθημένο παρά την αρχική αρνητική απάντηση της ταχείας βιοψίας. Διηθημένοι αδένες μεσοθωρακίου βρέθηκε σε 3 ασθενείς (N2) (σε έναν ασθενή η διήθηση διαπιστώθηκε με την ιστολογική εξέταση του παρασκευάσματος μετεγχειρητικά, ενώ σε δύο ασθενείς η διάγνωση τέθηκε την ώρα του χειρουργείου, αλλά επειδή αφορούσε ένα λεμφαδένα μόνο και άτομα νέας ηλικίας προχωρήσαμε στην ολοκλήρωση της επέμβασης). Πέντε ασθενείς είχαν διήθηση πυλαίων λεμφαδένων (N1). Η θνητότης των 30 ημερών ήταν 22% (2 ασθενείς). Από τους υπολοίπους επτά ασθενείς, ένας απεβίωσε από έμφραγμα μυοκαρδίου, 3 από υποτροπή της νόσου, ένας λόγω στένωσης της αναστόμωσης και 2 είναι εν ζωή σήμερα (66 μήνες και 28 μήνες μετά την επέμβαση).

Οι ασθενείς σταδίου N2 και ο ασθενής με διήθηση στα όρια της εκτομής υποβλήθηκαν σε μετεγχειρητική ακτινοθεραπεία.

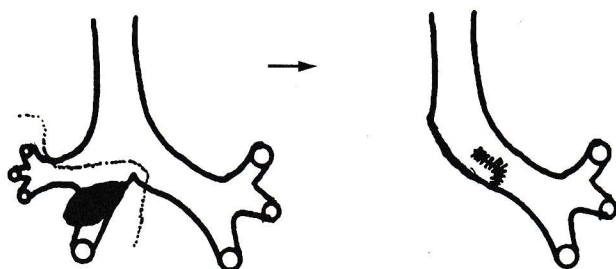
Γ' Τεχνική

Από το 1986 μέχρι το Σεπτέμβριο του 1995 εφαρμόσαμε σε 11 ασθενείς μία νέα τεχνική για την αποκατάσταση της μερικώς διηθημένης τρόπιδας ή τραχείας. Εάν η διήθηση αφορούσε το κάτω μέρος, χρησιμοποιούσαμε σαν κρημνό (flap) το άνω τμήμα του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου με την προϋπόθεση βέβαια ότι ήταν υγιές (Σχήμα 2).

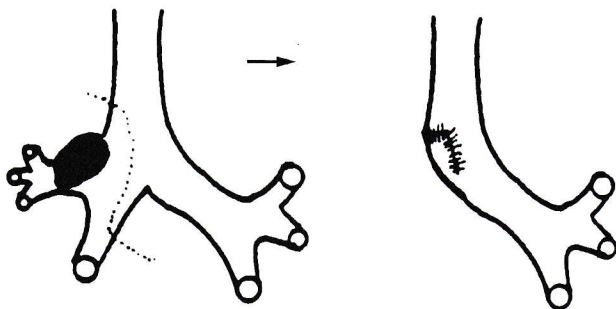
Εάν η διήθηση αφορούσε την τραχειοβρογχική γωνία, χρησιμοποιούσαμε το κάτω μέρος της τρόπιδας (Σχήμα 3). Σε 8 ασθενείς εκτελέσαμε την τεχνική του σχήματος 2 και σε 3 ασθενείς την τεχνική του σχήματος 3. Η μέθοδος αυτή θα μπορούσε να ονομασθεί Τραχειοβρογχοπλαστική Πνευμονεκτομή με



Σχήμα 1. Δεξιά πνευμονεκτομή δίκην περιχειρίδος (sleeve).



Σχήμα 2. Τραχειοβρογχοπλαστική Πνευμονεκτομή με Χρησιμοποίηση Κρημνού Κυρίου Βρόγχου – Οκτώ ασθενείς.



Σχήμα 3. Τραχειοβρογχοπλαστική Πνευμονεκτομή με Χρησιμοποίηση Κρημνού Κυρίου Βρόγχου – Τρεις ασθενείς.

Χρησιμοποίηση Κρημνού Κυρίου Βρόγχου (ΤΠΧΚΚΒ).

Επτά ασθενείς είχαν πλακώδες καρκίνωμα, 3 αδενοκαρκίνωμα και 1 μεγαλοκυτταρικό καρκίνο. Μεσοθωρακοσκόπηση εκτελέστηκε σε όλους τους ασθενείς με θετικά ευρήματα σε δύο ασθενείς. Σε έναν ασθενή με αδενοκαρκίνωμα χορηγήθηκε προεγχειρητική χημειοθεραπεία (neoadjuvant) και σε έναν ασθενή με πλακώδες καρκίνωμα προεγχειρητική ακτινοθεραπεία. Μη επαρκές βρογχικό όριο ελεύθερο νόσου βρέθηκε σε έναν ασθενή.

Η θνητότης 30 ημερών ήταν 0% και η επιβίωση φαίνεται στον Πίνακα 1. Δύο ασθενείς ξεπέρασαν την 5ετία και 6 είναι εν ζωή (6 μήνες, 8 μήνες, 12 μήνες, 25 μήνες, 32 μήνες μετεγχειρητικά). Η μόνη

Πίνακας 1. Τραχειοβρογχοπλαστική Πνευμονεκτομή με Χρησιμοποίηση Κρημνού Κυρίου Βρόγχου.

Ασθενής	Χρόνος επέμβασης	Επιβίωση
1	1986	Απεβίωσε σε 2 χρόνια και 2 μήνες – μεταστάσεις
2	1987	Απεβίωσε σε 3 χρόνια και 5 μήνες – μεταστάσεις
3	1987	Εν ζωή μετά 7 χρόνια και 3 μήνες – ελεύθερος νόσου
4	1989	Εν ζωή μετά 5 χρόνια και 5 μήνες – ελεύθερος νόσου
5	1991	Εν ζωή μετά 3 χρόνια – ελεύθερος νόσου
6	1991	Εν ζωή μετά 2 χρόνια και 1 μήνα – μεταστάσεις
7	1992	Απεβίωσε μετά 1 χρόνο και 8 μήνες – μεταστάσεις
8	1993	Εν ζωή μετά 12 μήνες – μεταστάσεις
9	1993	Εν ζωή μετά 9 μήνες – ελεύθερος νόσου
10	1994	Εν ζωή μετά 8 μήνες – ελεύθερος νόσου
11	1994	Εν ζωή μετά 6 μήνες – ελεύθερος νόσου

σοβαρή μετεγχειρητική επιπλοκή ήταν ένα βρογχο-πεζωτικό συρίγγιο το οποίο διορθώθηκε χειρουργικά με θωρακοπλαστική (αφαίρεση 3 πλευρών) και χρήση τμήματος υπεζωκότος και μεσοπλεύριου μυός για κάλυψη του συριγγίου.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η διήθηση της τρόπιδας (T4) σε καρκίνο του πνεύμονα ή κυρίου βρόγχου σε απόσταση μικρότερη των 2 cm από την τρόπιδα (T3) αποτελεί σοβαρό πρόβλημα για το θεράποντα ιατρό λόγω των πτωχών αποτελεσμάτων της χημειοθεραπείας – ακτινοθεραπείας αλλά και των τεχνικών δυσκολιών του χειρουργού στο να επιτύχει εκτομή του όγκου και αποκατάσταση της αεροφόρου οδού.

Η πνευμονεκτομή δίκην περιχειρίδος (sleeve), περιγραφείσα πρώτα από τον Gibbon² παραμένει ο χρυσός κανών της χειρουργικής αντιμετώπισης. Σε αρκετές σειρές όμως της διεθνούς βιβλιογραφίας η θνησιμότητα και νοσηρότητα υπήρξε υψηλή³, όπως: 29% περιεγχειρητική θνητότης μεταξύ 34 ασθενών⁴ και 10,9% μεταξύ 55 ασθενών⁵. Υψηλό ποσοστό περιεγχειρητικής θνητότητας υπήρξε και στους δικούς μας ασθενείς (2 στους 9) ενώ από τους 7 που εξήλθαν του νοσοκομείου, 5 απεβίωσαν χωρίς να συμπληρώσει κανείς πενταετία και 2 είναι εν ζωή (ο ένας ξεπέρασε την 5ετία).

Η χρήση μοσχευμάτων για αντικατάσταση τμήματος της εξαιρεθείσας τραχείας ή τρόπιδας έγινε βάσει πρωτοκόλλου όταν η τελικοτελική αναστόμωση ήταν λίαν δυσχερής ή αδύνατη, χρησιμοποιώντας σιλικονούχα μοσχεύματα Neville¹. Από τους 9 ασθενείς που εξήλθαν του νοσοκομείου (2 απεβίωσαν εντός 30 ημερών από την επέμβαση), 4 απεβίωσαν λόγω επιπλοκών από το μόσχευμα. Το ποσοστό αυτό θεωρήθηκε αρκετά υψηλό και από το 1988 δεν χρησιμοποιήσαμε πάλι τέτοια μοσχεύματα. Η τοποθέτηση συνθετικών μοσχευμάτων σε επιθηλιακές επιφάνειες κοντά σε αποικισμένες με μικρόβια περιοχές (αναπνευστικό-ουρολογικό σύστημα) παρουσιάζουν αρ-

κετά προβλήματα και η χρήση τους γενικώς αποθαρρύνεται⁶ παρά τα εντυπωσιακά ικανοποιητικά αποτελέσματα που έχουν ανακοινωθεί από μεμονωμένα κέντρα (Neville 1987)⁷.

Το 1986 εφαρμόσαμε για πρώτη φορά στην κλινική μας την τεχνική χρησιμοποίησης τμήματος του δεξιού στελεχιαίου βρόγχου, που δεν ήταν διηθημένο, σαν υλικό για κάλυψη του ελλείμματος της τραχείας ή του αριστερού στελεχιαίου βρόγχου όπως φαίνεται στα σχήματα 2 και 3. Η τεχνική αυτή έχει εφαρμοσθεί σποραδικά και υπάρχουν μεμονωμένες αναφορές στη διεθνή βιβλιογραφία^{8,9}.

Στους δικούς μας ασθενείς η νοσοκομειακή θνητότης ήταν μηδενική, σαν σοβαρή επιπλοκή είχαμε ένα βρογχο-πεζωτικό συρίγγιο που διορθώθηκε χειρουργικά, ενώ και η απώτερη επιβίωση φαίνεται να είναι ικανοποιητική (Πίνακας 1). Βέβαια η τεχνική αυτή προϋποθέτει μη εκτεταμένη διήθηση της τρόπιδας προκειμένου να υπάρχει υγιές τμήμα στον εξαιρεθέντα βρόγχο που θα χρησιμοποιηθεί σαν κρημνός.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Λόγω του μικρού αριθμού των ασθενών και της ευρύτητας της κλινικής ταξινόμησης δεν μπορούν να εξαχθούν στατιστικώς σημαντικές διαφορές αλλά σαν πρώτες εκτιμήσεις θα μπορούσαμε να αναφέρουμε τις ακόλουθες:

1. Τα συνθετικά μοσχεύματα είναι τεχνικά απλά στην τοποθέτηση αλλά στα δικά μας χέρια είχαν υψηλό ποσοστό επιπλοκών και προς το παρόν δεν τα χρησιμοποιούμε.

2. Οι δίκην περιχειρίδος πνευμονεκτομές (sleeve) είναι τεχνικά δύσκολες, απαιτούν εμπειρία, καλή συνεργασία μεταξύ αναισθησιολόγων και χειρουργών, εντατική μετεγχειρητική παρακολούθηση, αλλά μπορούν να δώσουν ικανοποιητικά αποτελέσματα.

3. Η τραχειοβρογχοπλαστική πνευμονεκτομή με χρησιμοποίηση κρημνού κυρίου βρόγχου είναι τεχνικά απλή με καλά αρχικά και μακροχρόνια αποτελέσματα αλλά προϋποθέτει η διήθηση της τρόπιδας να αφορά

μόνο ένα τμήμα και όχι το σύνολό της.

Summary

Surgical treatment of lung cancer with invasion of carina, trachea or main bronchus

D. Mikroulis, G. Antypas

The invasion of carina in non-small cell lung cancer patients is a severe prognostic factor due to technical difficulties in radical resection and the poor results of chemotherapy and radiotherapy. The aim of our study is the evaluation of three surgical procedures for the resection of the invaded carina, trachea or main bronchus as performed on 31 patients between 1983 and 1995. These techniques were:

1. *Installation of silicon graft in 11 pts with 18% hospital mortality, high rate of complications and zero five-year survival.*
2. *Resection of carina, right pneumonectomy and end-to-end anastomosis between the left main bronchus and the trachea (sleeve pneumonectomy) in 9 pts, with 22% hospital mortality but acceptable long-term survival.*
3. *Right pneumonectomy and utilization of healthy part of the right main bronchus to cover the defect of the trachea or the left main bronchus in 11 pts (Tracheobronchoplastic Pneumonectomy with Utilization of Main Bronchus Flap) with zero hospital mortality and satisfactory 5-yr survival similar to the previous method.*

In conclusion:

- a) *The synthetic grafts are easy to install but they have high rate of complications and we avoid them.*
- b) *Sleeve pneumonectomy is technically difficult but with satisfactory long-term results, and*
- c) *The Tracheobronchoplastic Pneumonectomy with Utilization of Main Bronchus Flap is technically easy, with good results but demands partial invasion of carina in order to ensure availability of healthy bronchial tissue.*

Key words: *Carina invasion, trachea invasion, carina resection, trachea resection, bronchoplasty, tracheoplasty, silicon tracheal graft, sleeve pneumonectomy.*

PNEUMON 1997, 10 (2): 108-112

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Neville, Balonowski, Soltanzadch. Prosthetic Reconstruction of the Trachea and Carina. J Thorac Cardiovasc Surg 1976, 72:525.
2. Gibbon JH. Discussion of Bronchogenic Carcinoma: an aggressive surgical attitude. J Thorac Cardiovasc Surg 1959, 38:727.
3. Mathisen JD, Grillo HC. Carinal Resection for Bronchogenic Carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1991, 102:16-23.
4. Jensik JR, Faber LP, Kittle CF, et al. Survival in Patients Undergoing Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Bronchogenic Carcinoma. J Thorac Cardiovasc Surg 1982, 84:489-496.
5. Darteville GP, Khalife J, Chapelier A, et al. Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Bronchogenic Carcinoma. Report of 55 cases. Ann Thorac Surg 1988, 46:68-72.
6. Grillo HC. Congenital Lesions, Neoplasms and Injuries of the Trachea. In Sabiston and Spencer: Surgery of the Chest. WB Saunders Company 1990.
7. Neville WE. Prosthetic Replacement of the Trachea. In Grillo HC and Eschapsse H. International Trends in General Surgery, Philadelphia, WB, Saunders Company, 1987.
8. Hoshi E, Kobayashi M, Aoyama T, et al. Two cases of wedge Pneumonectomy in Primary Lung Cancer Involving the Carina. Kyobu Geka 1990, 43:226-30.
9. Spoto G, Rossi NP, Allsbrook WL. Tracheobronchial Plasma Cell Granuloma. J Thorac Cardiovasc Surg 1997, 73:804-807.

Η εργασία παρελήφθη στις 27.11.96 και εγκρίθηκε στις 13.10.97.

Μακροχρόνια νυχτερινή μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

Β. ΤΣΑΡΑ*, Α. ΜΑΝΟΥΣΑΚΗ*, Α. ΦΙΛΑΝΔΡΙΑΝΟΣ*, Θ.Κ. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΙΔΗΣ**, Π. ΧΡΙΣΤΑΚΗ*

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε 50 ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, εφαρμόστηκε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Σε 36 ασθενείς συγχορηγήθηκε οξυγόνο, σε ροή κατάλληλη ώστε $\text{SaO}_2 > 90\%$. Μετά την εφαρμογή του μηχανικού αερισμού, η PaO_2 αυξήθηκε (από $48,1 \pm 10,7$ mmHg σε $51,5 \pm 15,6$ mmHg, ns), η PaCO_2 μειώθηκε (από $53,2 \pm 9,3$ mmHg σε $49,2 \pm 9,2$ mmHg, $p < 0,05$), ενώ δεν παρατηρήθηκε μεταβολή στις FEV_1 και FVC . Επιπλέον μειώθηκε ο αριθμός των νοσηλείων για το σύνολο των ασθενών μετά την εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής (από $2,4 \pm 1,5$ σε $0,5 \pm 0,8$, $p < 0,001$). Συμπεραίνουμε ότι η εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, βελτιώνει τις μερικές πιέσεις αερίων αίματος στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια σε σταθερή κατάσταση της νόσου και μειώνει σημαντικά τη συχνότητα των εισαγωγών για νοσηλεία.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 113-119

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εμφάνιση της υπερκαπνίας είναι κακός προγνωστικός παράγοντας για τους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια και αποτελεί σημείο σοβαρού υποαερισμού. Για τους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), έχει αποδειχθεί ότι η χρόνια οξυγονοθεραπεία βελτιώνει την αναπνευστική ανεπάρκεια και αυξάνει την επιβίωση¹, στα προχωρημένα στάδια της νόσου όμως εφαρμόζεται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στο σπίτι, συνήθως μέσω τραχειοστομίας². Σήμερα στους ασθενείς με υποαερισμό από νευρομυϊκή νόσο ή νόσο του θωρακικού τοιχώματος αλλά και στους ασθενείς με ΧΑΠ, η τραχειοστομία δεν αποτελεί μέθοδο εκλογής για εφαρμογή μηχανικού αερισμού, αλλά η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής εφαρμόζεται με μη επεμβατικό τρόπο (non invasive ventilation, NIV) στη διάρκεια του ύπνου, μόνη ή σε συνδυασμό με την οξυγονοθεραπεία^{3,4}. Η βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας είναι διαφορετική στις διάφορες υποκείμενες, υπεύθυνες για την αναπνευστική ανεπάρκεια, παθήσεις. Παρά

τα διαφορετικά αποτελέσματα, τόσο στη ΧΑΠ, όσο και στις άλλες αναπνευστικές παθήσεις υπάρχουν ενδείξεις εφαρμογής χρόνιας μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, με στόχο τη βελτίωση της ημερήσιας αναπνευστικής λειτουργίας, τη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την αύξηση της προσδοκώμενης επιβίωσης⁵. Στη μελέτη αναφέρονται τα αποτελέσματα από την εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής σε 50 ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια από διάφορες παθήσεις (ΧΑΠ, νευρομυϊκές παθήσεις, κυφοσκολίωση κ.ά.). Οι παρατηρήσεις αφορούν στην παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας και στη συγκριτική αξιολόγηση του αριθμού των εισαγωγών των ασθενών για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία, στη διάρκεια ενός έτους.

*Β' Πνευμονολογική Κλινική, Γ.Π.Ν. "Γ. ΠΑΠΑΝΙΚΟΛΑΟΥ", Εξοχή, Θεσσαλονίκη

**Εργαστήριο Υγιεινής Ιατρικού Τμήματος, Α.Π. Θεσσαλονίκης

ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Σε 50 ασθενείς (34 άνδρες, 16 γυναίκες) με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, εφαρμόστηκε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου. Όλοι οι ασθενείς είχαν επανειλημμένες εισαγωγές, τόσο σε πνευμονολογικές ή παθολογικές κλινικές, όσο και σε ΜΕΘ. Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, σε 36 ασθενείς άρχισε σε στάδιο σταθερής κατάστασης της νόσου αφού προηγήθηκε παρακολούθηση της αναπνευστικής λειτουργίας για διάστημα τουλάχιστον 3 μηνών, ενώ σε 14 ασθενείς, άρχισε μετά από οξύ επεισόδιο, που χρειάστηκε νοσηλεία (διασωλήνωση ή και τραχειοστομία) σε ΜΕΘ. Εικοσιέννας ασθενείς είχαν κύρια υποκείμενη νόσο ΧΑΠ και 29 παθήσεις που προκαλούν περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια. Στους ασθενείς με περιοριστικού τύπου πάθηση, περιλαμβάνονται 13 με νευρομυϊκή πάθηση (8 πλαγία μυατροφική σκλήρυνση, 2 μυασθένεια Gravis, 1 μυοπάθεια Duchenne, 1 νόσο Steinert, 1 κατά πλάκας σκλήρυνση), 8 με βλάβες επακόλουθες παλαιάς TB (θωρακοπλαστική ή φρενικοεξαίρεση), 3 με κυφοσκολίωση και 1 με βρογχεκτασίες, 2 με υποαερισμό-παχυσαρκία, 1 κάκωση ΑΜΣΣ και 1 παράλυση δεξιού ημιδιαφράγματος. Στους ασθενείς μετρήθηκαν ο FEV_1 , η FVC με καμπύλη ροής-όγκου σε ξηρό σπιρόμετρο Morgan και οι μερικές πιέσεις αερίων αίματος σε ατμόσφαιρα δωματίου, σε αναλυτή της Radiometer Co. Οι μετρήσεις έγιναν στην περίοδο πριν την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και επαναλήφθηκαν κατά την παρακολούθηση των ασθενών. Αναλυτικά τα ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά και οι αρχικές τιμές των αναπνευστικών παραμέτρων φαίνονται στον Πίνακα 1. Ως κριτήρια εφαρμογής του μηχανικού αερισμού για όλους τους ασθενείς χρησιμοποιήθηκαν η μη βελτίωση των μερικών πιέσεων αερίων αίματος (σε 33 ασθενείς υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία) και της κλινικής συμπτωματολογίας παρά τη φαρμακευτική αγωγή, καθώς και οι νοσηλείες σε ΜΕΘ. Συγκεκριμένα στους ασθενείς με ΧΑΠ, οι οποίοι είχαν μόνιμη σοβαρή απόφραξη, εκτιμήθηκε η παραμονή της $PaCO_2 > 50$ mmHg και τα επεισόδια οξέωσης με τη χορήγηση O_2 καθώς και η παραμονή της $PaO_2 < 60$ mmHg υπό χορήγηση O_2 στη μέγιστη ροή που μπορεί να ρυθμιστεί

με τα συστήματα οξυγονοθεραπείας στο σπίτι (περίπου 4 l/min σε συμπυκνωτή ή δεξαμενή υγρού O_2). Οι ασθενείς της άλλης ομάδας είχαν εγκατεστημένα σημεία υποαερισμού (υποξυγοναιμία και υπερκαπνία). Σε όλους τους ασθενείς προηγήθηκε της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, νυκτερινή οξυμετρία με παλμικό οξίμετρο (Critikon, Johnson & Johnson). Εκτιμήθηκαν ο χρόνος παραμονής του $SaO_2 < 90\%$ καθώς και ο αριθμός σημαντικών υποξαιμικών επεισοδίων ($SaO_2 < 85\%$). Η παρακολούθηση των ασθενών περιλάμβανε την ανά τρίμηνο εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας με μέτρηση αερίων αίματος (σε ατμόσφαιρα δωματίου) και σπιρομέτρηση, την εκτίμηση της συμμόρφωσής τους στις οδηγίες χρήσης και την καταγραφή των προβλημάτων εφαρμογής των συσκευών μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Όλες οι παραπάνω εκτιμήσεις έγιναν σε προγραμματισμένη επίσκεψη των ασθενών στην κλινική. Η νυκτερινή οξυμετρία επαναλήφθηκε σε διαφορετική χρονική φάση για κάθε ασθενή, για την επιβεβαίωση της αποτελεσματικής οξυγόνωσης ($SaO_2 > 90\%$). Σε όλους τους ασθενείς μετρήθηκε το σύνολο των εισαγωγών σε κλινική ή ΜΕΘ ένα χρόνο πριν και στο διάστημα της παρακολούθησης μετά την εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Ως πηγή χρησιμοποιήθηκαν το ιστορικό και τα ασφαλιστικά βιβλιάρια των ασθενών.

Συσκευές μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής:

Σε σαράντα έξι ασθενείς χρησιμοποιήθηκε συσκευή παροχής διαφασικής θετικής πίεσης BiPAP και σε 4 ασθενείς αναπνευστήρας όγκου Monald DC. Οι δύο τύποι συσκευών μηχανικού αερισμού είναι κατάλληλοι για μηχανικό αερισμό στο σπίτι και εξ ίσου αποτελεσματικοί τόσο στην οξεία όσο και στη χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια^{6,7}. Η επιλογή του τύπου της συσκευής για κάθε ασθενή έγινε μετά από δοκιμαστική περίοδο στην κλινική. Οι συσκευές BiPAP που χρησιμοποιήθηκαν είναι: BiPAP (Respironics Inc, USA) S ή S/T και DP 90 (Air Liquide) σε μοντέλο λειτουργίας S (Spontaneous), με ρινική μάσκα (Respironics, βαλβίδα διαφυγής wisper) στην περίπτωση του μη επεμβατικού αερισμού. Ο αναπνευστήρας όγκου επιλέχθηκε ως αποτελεσματικότερος για 2 ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση (έναν μετά από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια), και σε 2 ασθενείς με ΧΑΠ. Οι πιέσεις στη συ-

Πίνακας 1. Ηλικία, βασικές σπιρομετρικές τιμές και μερικές πιέσεις αερίων αίματος κατά κατηγορία πάθησης, πριν την έναρξη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής.

	ΧΑΠ [†]	Περιοριστ. Τύπου ²⁹	Στάθμη στατιστικής σημαντικότητας
Ηλικία (έτη)	67,6±4,9	58,7±13,2	p<0,001
FEV ₁ (%)	30,2±7,0	50,7±21,8	p<0,001
FVC(%)	67,5±10,4	51,2±23,3	NS
PaO ₂ (mmHg)	43,6±5,0	51,4±12,3	p<0,01
PaCO ₂ (mmHg)	56,3±5,0	50,5±10,7	p<0,05
pH	7,39±0,03	7,41±0,04	NS

NS: στατιστικά μη σημαντικό

σκευή BiPAP ρυθμίστηκαν: IPAP (εισπνευστική πίεση) 12–18 cm H₂O, EPAP (εκπνευστική πίεση) 2–4 cm H₂O, ενώ στον αναπνευστήρα όγκου οι παράμετροι που ρυθμίστηκαν είναι: Vt 15–20 ml/kg, αριθμός αναπνοών 12–14/min και I/E 1:1,5 ή 2 (ασθενείς με ΧΑΠ). Στην αρχική ρύθμιση των πιέσεων των συσκευών έγινε εκτίμηση της μεταβολής των PaO₂ (σταθερότητα ή μικρή αύξηση) και PaCO₂ (μείωση κατά 3–4 mmHg τουλάχιστον) και ολονύκτια οξυμετρία για την εξασφάλιση της παραμονής του SaO₂ >90% χωρίς ή με χορήγηση O₂. Πρόσθετη χορήγηση O₂ χρειάστηκε σε 36 ασθενείς. Στην εφαρμογή του μηχανικού αερισμού από τραχειόστομα (4 ασθενείς) χρησιμοποιήθηκε BiPAP Respirationics S/T με ειδικό σύστημα σύνδεσης με τραχειόστομα, με πιέσεις: IPAP 10–14 cm H₂O, EPAP 2–4 cm H₂O και αναπνευστήρας Monald DC στον οποίο ρυθμίστηκαν: Vt 400–500 ml, I/E 1:1 και ο αριθμός αναπνοών ανάλογα με την αναπνευστική συχνότητα του ασθενούς. Μετά από διάστημα 3–4 ημερών παραμονής στην κλινική για εξοικείωση των ασθενών στη χρήση των συσκευών, δόθηκαν οδηγίες για τη χρησιμοποίησή τους στο σπίτι. Το πρώτο τρίμηνο θεωρήθηκε ως περίοδος προσαρμογής κατά την οποία έγιναν διορθωτικές αλλαγές στις πιέσεις και στη ροή του O₂, ανάλογα με τις μερικές πιέσεις αερίων αίματος και τα προβλήματα που τυχόν δημιουργήθηκαν.

Βιοστατιστική ανάλυση. Για την επεξεργασία των αποτελεσμάτων, αφού έγινε ηλεκτρονική καταγραφή των δεδομένων στο πακέτο φύλλων επεξεργασίας (spreadsheet) EXCEL Ver. 7.0 (© 1997 Microsoft Corp.), εφαρμόστηκαν μέθοδοι περιγραφικής και επαγωγικής στατιστικής με τη χρήση του SPSS Ver. 7.0 (© 1997 SPSS Inc.). Εφαρμόστηκε η δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών συχνοτήτων και ακολούθως για τον έλεγχο των βιοστατιστικών υποθέσεων εφαρμόστηκε οι παραμετρικές δοκιμασίες student t-test και ANOVA one-way.

Αποτελέσματα

Μερικές πιέσεις αερίων αίματος: όλοι οι ασθενείς είχαν σημαντική υποξυγοναιμία και υπερκαπνία πριν την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν σημαντικότερη υποξυγοναιμία (PaO₂ 43,6±5,0 mmHg) σε σύγκριση με τους ασθενείς περιοριστικού τύπου (PaO₂ 51,4±12,3 mmHg) και υπερκαπνία (PaCO₂ 56,3±5,0 mmHg) από τους υπόλοιπους ασθενείς (PaCO₂ 50,5±10,7 mmHg). Για τους ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη, οι μερικές πιέσεις αερίων αίματος βελτιώθηκαν στο διάστημα της παρακολούθησης. Για τον πρώτο χρόνο εφαρμογής η PaO₂ αυξήθηκε από 48,1±10,7 mmHg σε 51,7±15,6 mmHg (NS) ενώ η PaCO₂ μειώθηκε από

53,2±9,3 mmHg σε 49,2±9,2 mmHg (p<0,05). Οι μεταβολές των μερικών πιέσεων των αερίων αίματος και ο αντίστοιχος ανά χρονική περίοδο αριθμός των ασθενών, φαίνονται στο σχήμα 1.

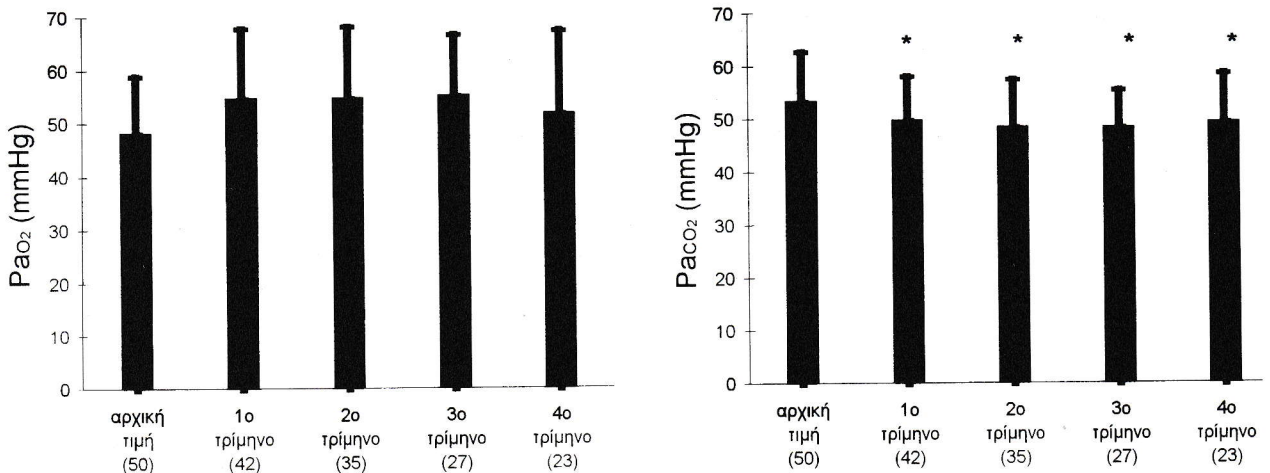
Σπυρομέτρηση: Οι ασθενείς με ΧΑΠ είχαν βαριά απόφραξη με σημαντική μείωση του FEV₁ (mFEV₁:30,2% πρβ) σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Στους ασθενείς με περιοριστικού τύπου πάθηση, σημαντικά ελαττωμένη ήταν η FVC (m FVC:51,2% πρβ). Οι σπυρομετρικές τιμές δεν παρουσίασαν σημαντική μεταβολή για καμιά ομάδα ασθενών, όπως ελέγχθηκε από την επανάληψη των μετρήσεων κατά το διάστημα της παρακολούθησης αυτών.

Αριθμός εισαγωγών: Οι εισαγωγές των ασθενών για νοσηλεία, μειώθηκαν σημαντικά για το πρώτο έτος εφαρμογής του μηχανικού αερισμού. Η μεταβολή του δείκτη εισαγωγών, ήταν από 2,4±1,5 σε 0,5±0,8 εισαγωγές/έτος (p<0,001) Η μείωση αφορά στο σύνολο των ασθενών. Στο διάστημα προ της εφαρμογής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, ο αριθμός των εισαγωγών για τους ασθενείς με ΧΑΠ ήταν μεγαλύτερος σε σχέση με τους υπόλοιπους ασθενείς (3,4±0,8 και 1,7±1,4 αντίστοιχα, p<0,001). Μετά τον ένα χρόνο εφαρμογής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, οι εισαγωγές μειώθηκαν για τους ασθενείς με ΧΑΠ σε 0,7±0,8/έτος και για τους υπόλοιπους ασθενείς σε 0,4±0,8/έτος (NS).

Πορεία ασθενών: Δέκα ασθενείς (20%) πέθαναν στο διάστημα του ενός έτους και συγκεκριμένα, επτά ασθενείς με περιοριστικού τύπου πάθηση (24%) και 3 με ΧΑΠ (14,2%). Σε 4 ασθενείς διατηρήθηκε το τραχειόστομα από την αρχή, μετά την τραχειοστομία που ακολούθησε την εισαγωγή σε ΜΕΘ για οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω μεγάλης αδυναμίας αποβολής των βρογχικών εκκρίσεων. Οι ασθενείς αυτοί είχαν νευρομυϊκή πάθηση (1 Duchenne, 1 Κατά Πλάκας Σκλήρυνση, 1 Πλαγία Μυατροφική Σκλήρυνση) και 1 κάκωση ΑΜΣΣ. Διάνοιξη τραχειοστόματος χρειάστηκε αργότερα σε 1 ασθενή με ΧΑΠ λόγω βαρυτάτης στένωσης τραχείας από προηγηθείσα διασωλήνωση και σε 2 ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση. Το σύνολο των ασθενών που συνεχίζουν τη χρήση του μηχανικού αερισμού από τραχειόστομα είναι 4. Δεν καταγράφηκε καμία σημαντική ενόχληση που να εμπόδιζε την εφαρμογή των συσκευών. Η συχνότερη ανεπιθύμητη συνέπεια ήταν ο ερεθισμός του δέρματος στη ράχη της μύτης από τη σφικτή εφαρμογή της μάσκας. Η πλειοψηφία των ασθενών διατήρησε τις συσκευές σε καλή κατάσταση και οι ώρες εφαρμογής ήταν ανάλογες των οδηγιών.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, από τραχειόστομα ή με μη επεμβατικό



Σχήμα 1. Πορεία PaO₂ και PaCO₂ (μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις) σε ασθενείς με Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια μετά εφαρμογή μηχανικού αερισμού (σε παρένθεση ο αριθμός των περιστατικών).

*στατιστικά σημαντική διαφορά συγκριτικά με την αρχική τιμή.

τρόπο, εφαρμόζεται ως θεραπευτική αγωγή στο σπίτι, στους ασθενείς με βαριά χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. Στη διάρκεια του ύπνου, καταργείται το ερέθισμα της εγρήγορσης, ελαττώνεται ο τόνος των μυών και εμφανίζεται, ακόμα και στα φυσιολογικά άτομα, μικρού βαθμού υποαερισμός και ελαφρά αύξηση της PaCO₂. Στους ασθενείς όμως με περιορισμένες αναπνευστικές εφεδρείες, όπως οι ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση, κυφωσκολίωση κ.λπ., οι μεταβολές αυτές προκαλούν σημαντικό υποαερισμό και υποξυγοναιμία, ιδιαίτερα στη φάση REM του ύπνου. Επιπλέον η λειτουργικότητα του διαφράγματος, επηρεάζεται είτε από τη νευρομυϊκή νόσο, είτε από τη δυσμενή θέση λειτουργίας του από τον παραμορφωμένο θωρακικό κλωβό, είτε ακόμα και από τις συνθήκες υποξυγοναιμίας, υπερκαπνίας και ελαττωμένης αιμάτωσης, με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται ο νυκτερινός υποαερισμός. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, που έχουν υποξυγοναιμία και υπερκαπνία την ημέρα, εμφανίζουν επίσης νυκτερινό υποαερισμό, ιδιαίτερα εμφανή στη φάση REM. Η αύξηση της PaCO₂ προκαλεί άμβλυση της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου, αλλά στον υποαερισμό συμμετέχει και η μειωμένη απόδοση, εξαιτίας της κακής λειτουργικής θέσης, του διαφράγματος και των υπολοίπων αναπνευστικών μυών^{3,4,8}. Ο στόχος της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής στη διάρκεια του ύπνου, είναι η διόρθωση του νυκτερινού υποαερισμού, έτσι ώστε να βελτιωθεί η αναπνευστική λειτουργία την ημέρα. Με βάση τους μηχανισμούς που προκαλούν το νυκτερινό υποαερισμό, η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής στους ασθενείς με ανεπάρκεια της αντλίας, όπως οι ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις ή άλλες παθήσεις που περιορίζουν την ευενδοτότητα του θω-

ρακικού τοιχώματος, διορθώνει ικανοποιητικά το νυκτερινό υποαερισμό με αποτέλεσμα τη βελτίωση της ημερήσιας αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών⁹⁻¹². Για τους ασθενείς με ΧΑΠ όμως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα^{5,13}. Η μελέτη μας περιλαμβάνει ασθενείς με χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, που ανήκουν και στις δύο κατηγορίες νόσων. Ο επηρεασμός της αναπνευστικής λειτουργίας ήταν σοβαρού βαθμού, με σταθερή υποξυγοναιμία και υπερκαπνία. Η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ ήταν υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία, αλλά δεν υπήρχε βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, υποκειμενική ή αντικειμενική, όπως φαίνεται και από τον αυξημένο αριθμό εισαγωγών για νοσηλεία. Υποθέτουμε, ότι η μη σωστή εφαρμογή της χρόνιας οξυγονοθεραπείας στη χώρα μας, ιδιαίτερα έξω από τα μεγάλα αστικά κέντρα¹⁴⁻¹⁶ συμβάλλει σημαντικά στην αυξημένη προσέλευση για νοσηλεία των ασθενών με χρόνια πάθηση. Για το λόγο αυτό στους ασθενείς με σταθερή κατάσταση της νόσου, που χρησιμοποιούσαν οξυγόνο, έγινε προσπάθεια εφαρμογής των κανόνων της χρόνιας οξυγονοθεραπείας^{17,18} με αλλαγή της πηγής και την προσεκτική αξιολόγηση και παρακολούθηση της κατάστασης της αναπνευστικής λειτουργίας τουλάχιστον για 3 μήνες πριν την έναρξη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Στην πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ η χορήγηση οξυγόνου για αποτελεσματική διόρθωση της υποξυγοναιμίας, προκάλεσε υπερκαπνία με μείωση του pH. Αυτό αποτέλεσε κριτήριο για την έναρξη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, αν και οι επιπτώσεις της αύξησης της PaCO₂ και της διατήρησής της σε αυξημένα επίπεδα, δεν είναι απόλυτα γνωστές για την

πρόγνωση των ασθενών με ΧΑΠ^{19,20}. Η αύξηση αυτή ωστόσο, συνδέεται με την αυξημένη είσοδο των ασθενών αυτών σε ΜΕΘ για οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια²¹. Οι ασθενείς που άρχισαν μηχανικό αερισμό μετά από οξύ επεισόδιο αναπνευστικής ανεπάρκειας και νοσηλεία σε ΜΕΘ, ήταν κυρίως ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση ή ασθενείς που είχαν επανειλημμένες εισαγωγές σε ΜΕΘ.

Η εφαρμογή της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, βελτίωσε τις μερικές πιέσεις αερίων αίματος, από το πρώτο τρίμηνο παρακολούθησης, με αύξηση της PaO₂ και μείωση της PaCO₂ σε όλες τις κατηγορίες των ασθενών. Οι ασθενείς με ΧΑΠ, είχαν αξιοσημείωτα σταθερή πορεία και δεν παρουσίασαν καμία σοβαρή έξαρση της νόσου, ούτε επεισόδια οξέωσης από τη χρόνια χρήση του οξυγόνου. Παρά τη βελτίωση, η PaO₂ δεν αυξήθηκε σε επίπεδο που να επιτρέπει τη διακοπή της οξυγονοθεραπείας και όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ την συνέχισαν κανονικά. Έχει αποδειχθεί ότι η πρόσθετη χορήγηση οξυγόνου στη μη επεμβατική εφαρμογή μηχανικού αερισμού, βελτιώνει τις μερικές πιέσεις αερίων αίματος και την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με ΧΑΠ²². Από την υπόλοιπη ομάδα ασθενών πρόσθετη χορήγηση οξυγόνου χρειάστηκαν 15 ασθενείς. Στην ομάδα των ασθενών με νευρομυϊκή πάθηση, παρά τη βελτίωση των μερικών πιέσεων των αερίων αίματος, σημειώθηκε σε 2 τουλάχιστον ασθενείς οξύ επεισόδιο λόγω λοίμωξης και δυσκολίας αποβολής των βρογχικών εκκρίσεων, με αποτέλεσμα την τραχειοτομή τους. Στην ίδια ομάδα ασθενών, σημειώθηκαν οι περισσότεροι θάνατοι, που αφορούσαν κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη νοσηλεία σε ΜΕΘ ή με εμφάνιση κλινικών σημείων υποαερισμού αρκετό χρονικό διάστημα πριν την έναρξη της μηχανικής υποστήριξης. Ο κρίσιμος χρόνος έναρξης της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής για τους ασθενείς αυτούς δεν είναι γνωστός, καθώς μπορεί να έχουν νυκτερινό υποαερισμό χωρίς ημερήσιες εκδηλώσεις και, τουλάχιστον σε ασθενείς με νόσο Duchenne, η προληπτική εφαρμογή μηχανικού αερισμού, ανεξάρτητα από τις τιμές των αερίων αίματος, δεν μείωσε τη θνησιμότητα²³. Στους ασθενείς με νευρομυϊκή πάθηση και αναμενόμενη προσβολή των αναπνευστικών μυών, πιστεύουμε ότι θα πρέπει να γίνεται προσεκτική εκτίμηση των κλινικών συμπτωμάτων, των ευρημάτων της σπυρομέτρησης και των άλλων αναπνευστικών παραμέτρων, για την αναγνώριση της πραγματικής επιβάρυνσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Παράλληλα θα πρέπει να εφαρμόζονται ειδικές αναπνευστικές ασκήσεις για αποτελεσματικό βήχα καθώς και εκμάθηση ειδικών τύπων αναπνοής (γλωσσοφαρυγγική αναπνοή), για ολοκληρωμένη υποστήριξη της αναπνευστικής λειτουργίας. Στους ασθενείς αυτούς ο μηχανικός αερισμός εφαρμόζεται συνήθως από τραχειοστομία, που διατηρείται λόγω της αδυνα-

μίας αποτελεσματικού βήχα. Οι ασθενείς μας που διατήρησαν ή απέκτησαν τραχειοστομία ανήκουν στην πλειοψηφία τους, σ' αυτή την κατηγορία ασθενών.

Η βελτίωση των μερικών πιέσεων αερίων αίματος, ήταν ανεξάρτητη από τις τιμές της σπυρομέτρησης, και οι τιμές τους δεν παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή σε καμία ομάδα ασθενών. Η αποτελεσματική δράση της νυκτερινής εφαρμογής του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, εξαρτάται από το βαθμό της διόρθωσης του νυκτερινού υποαερισμού. Για τους ασθενείς με ΧΑΠ, η βελτίωση των μερικών πιέσεων των αερίων αίματος την ημέρα, εξαρτάται από την τιμή αυτών στη διάρκεια του ύπνου²². Φαίνεται ότι η διόρθωση του νυκτερινού υποαερισμού, βοηθά στην αποκατάσταση της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου στην υποξία και στην υπερκαπνία, που έχει επηρεαστεί από τα συνεχή επεισόδια υποξυγοναιμίας και υπερκαπνίας²⁴. Από την άλλη μεριά η εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού για σύντομο χρονικό διάστημα, βελτιώνει τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών^{25,26} αν και το ζήτημα σταθερής αποκατάστασης της λειτουργικότητας αυτών δεν έχει διευκρινιστεί. Οι εισαγωγές για νοσηλεία μειώνονται σημαντικά με την εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής²⁷. Οι ασθενείς μας και ιδιαίτερα οι ασθενείς με ΧΑΠ, προ της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής, είχαν αυξημένες εισαγωγές για νοσηλεία. Η στενή παρακολούθηση των ασθενών και η αναλυτική αναφορά και αντιμετώπιση των προβλημάτων, αποτελεί ασφαλώς έναν παράγοντα που θα πρέπει να πάρουμε υπόψη για τη μείωση των εισαγωγών. Ωστόσο, παρά το γεγονός ότι στην πλειοψηφία των ασθενών η παρεχόμενη φροντίδα ήταν συστηματικότερη απ' ό,τι συνήθως, διαπιστώσαμε ότι δεν υπήρξαν αντικειμενικοί λόγοι νοσηλείας. Στη μελέτη δεν υπολογίσαμε το κόστος θεραπείας των ασθενών. Είναι όμως παραδεκτό, ότι η εφαρμογή ολοκληρωμένου προγράμματος παρακολούθησης και παροχής νοσηλείας στο σπίτι, είναι σημαντικός παράγοντας όχι μόνον για τη βελτίωση της κλινικής εικόνας και της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά και για τη μείωση του κόστους περιθαλψής^{27,28}. Η εφαρμογή των συσκευών ήταν ικανοποιητική από τους ασθενείς και δεν καταγράψαμε ιδιαίτερες δυσκολίες στην εφαρμογή τους. Το πιο σπουδαίο πρόβλημα είναι η σωστή επιλογή και εφαρμογή της μάσκας, τόσο για την αποφυγή του φαινομένου επανεισπνοής όσο και για τη διατήρηση των αποτελεσματικών πιέσεων³⁰. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας έδειξαν ότι η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής το βράδυ ενδείκνυται στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια από περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια, όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η χρησιμοποίηση συσκευών διφασικής θετικής πίεσης (BiPAP) απλοποιεί τη διαδικασία εφαρμογής και μειώνει το κόστος. Απαραίτητες προϋποθέσεις είναι η

σωστή επιλογή των ασθενών και η εκτίμηση των συνθηκών διαβίωσης και των δυνατοτήτων του άμε-

σου οικογενειακού περιβάλλοντος.

Summary

Longterm nocturnal mechanical ventilation in chronic respiratory failure

V. Tsara, A. Manousaki, A. Filandrianos, Th. Konstantinidis, P. Christaki

The purpose of this study was to assess the efficacy of positive airway pressure ventilation through a nasal mask or tracheostomy, during the night in 50 patients with hypercapnic respiratory failure. Thirty six patients received O_2 additionally to maintain $SaO_2 > 90\%$. Although there were no changes in FEV_1 or FVC, PaO_2 improved from $48,1 \pm 10,7$ mmHg to $51,5 \pm 15,6$ mmHg (ns) and $PaCO_2$ retention decreased from $53,2 \pm 9,3$ mmHg to $49,2 \pm 9,2$ mmHg ($p < 0,05$). There was also a significant decrease in the rate of hospitalisations when compared with hospitalisations during the year prior to the initiation of positive airway pressure ventilation ($2,4 \pm 1,5$ to $0,5 \pm 0,8$, $p < 0,001$). We conclude that positive pressure ventilation through nasal mask or tracheostomy improves the impaired blood gases of patients with hypercapnic respiratory failure and decreases the hospital admissions due to exacerbations significantly.

PNEUMON 1997, 10 (2): 113-119

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic COPD. Ann Intern Med 1980, 93:391-98.
- Muir J-F, Girault C, Cardinaud J-P, Polu J-M and the France Cooperative Study Group. Survival and Long Term follow up of tracheostomised patients with COPD treated by Home Mechanical Ventilation. Chest 1994, 106:201-209.
- Hill N. Non Invasive ventilation. Does it work, for Whom and How. Am Rev Res Dis 1993, 147:1050-55.
- Shneerson JM. The changing role of mechanical ventilation in COPD. Eur Resp J 1996, 9:393-98. Editorial
- Simmondw AK, Elliot MW. Outcome of domiciliary nasal intermittent positive pressure ventilation in restrictive and obstructive disease. Thorax 1995, 50:604-09.
- Meecham Jones DJ, Paul EA, Grahame-Clarke C, Wedzicha JA. Nasal ventilation in acute exacerbations of chronic pulmonary disease: effect of ventilatory mode on arterial blood gas tensions. Thorax 1994, 49:1222-24.
- Meecham Jones DJ, Wedzicha JA. Comparison of pressure and volume preset nasal ventilator systems in stable chronic respiratory failure. Eur Respir J 1993, 6:1060-64.
- Elliot MW, Simonds AK, Moxham J. Non Invasive Ventilation. In Assisted Ventilation, 2nd ed, 1994, 80-105.
- Ellis E, Bye P, Bruderec J, Sullivan c. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive Pressure Ventilation through a Nose Mask. Am Rev Res Dis 1987, 135:148-152.
- Ellis ER, Grunstein RR, Chan S, Bye PTP, Sullivan c. Non Invasive Ventilatory support during sleep improves respiratory failure in kyphoscoliosis. Chest 1988, 94:811-15.
- Hill N, Evelloff S, Carlisle C, Gpff S. Efficacy of Nocturnal Nasal Ventilation in Patients with Restrictive Thoracic Disease. Am Rev Res Dis 1992, 145:365-71.
- Pehrsson K, Olofson J, Larsson S, Sullivan M. Quality of life of patients treated by home mechanical ventilation due to restrictive ventilatory disorders. Respiratory Med 1994, 88:21-26.
- Strumpf d, Millman R, Carlisle C, Grattan L, Ryan S, Erickson A, Hill N. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with Severe Chronic Pulmonary Disease. Am Rev Res Dis 1991, 144:1234-39.
- Μαματζάκης Π, Μπούρος Δ, Τζανάκης Ν, Σχιζα Σ, Μελέτης Γ, Σιαφάκας Ν. Καταγραφή συνθηκών Χρόνιας Οξυγονοθεραπείας στην Κρήτη. 7ο Παν. Συν. Νοσημάτων Θώρακα, Θεσσαλονίκη 1993, Πρακτικά σ. 24.
- Λαβδός Ε, Μίζιος Π, Γουργουλιάνης Κ. Οξυγονοθεραπεία στο σπίτι: χρόνια ή εποχιακή. 7ο Παν. Συν. Νοσημάτων Θώρακα, Θεσσαλονίκη 1993, Πρακτικά σ. 24.
- Τσάρα Β, Γουργουλιάς Γ, Μπουσμπουκίλια Σ, Παπαδόπουλος Υ, Παπακωνσταντίνου Χ, Χριστάκη Π. Συνθήκες Οξυγονοθεραπείας στη Βόρεια Ελλάδα. 8ο Παν. Συν. Νοσημάτων Θώρακα, Αθήνα 1996, Πρακτικά σ. 39.
- SEP task Group. Recommendations for Long Term Oxygen Therapy (LTOT). Eur Res J 1989, 2:160.
- Πατάκας Δ, Τσάρα Β. Οξυγονοθεραπεία: Ενδείξεις, εφαρμογή, τρόποι χορήγησης. Πνευμονολογικά Θέματα, ΕΠΕ, Ιούνιος 1995, τεύχ. 3.
- Dubois P, Jamart J, Smeets F, Lullivy J. Prognosis of severely hypoxaemic patients receiving long-term oxygen therapy. Chest 1994, 105:469-74.
- Zielinski J, MacNee W, Wedzicha J, Ambrosino N, Braghieri A, Dolensky J, Gozzela K, Landensko A, Strom K, Tobiasz M, Weizenblum E. Causes of death in patients with COPD and chronic respiratory failure. Monaldi Arc Chest Dis 1997, 52:43-8.
- Vitacca M, Foglio K, Scalvini S, Marangoni S, Quardi A, Ambrosino N. Time course of pulmonary function before admission into ICU. Chest 1992, 102:1737-41.
- Meecham-Johnes J, Paul E, Jones P, Wedzicha J. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. Am J Resp

- Crit Care Med 1995, 152:538–45.
23. Raphael J–C, Chervet S, Chanstang CI, Bouvet F. Home mechanical ventilation in Duchenne's Muscular Dystrophy: in search of a therapeutic strategy. *Eur Res J* 1993, 3:270–75.
 24. Elliott MW, Mulvey DA, Mohxam J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *Eur Res J* 1991, 4:1044–52.
 25. Goldestein R, De Rosie JA, Avendano MA, Dolmage TE. Influence of Noninvasive Positive Pressure Ventilation on Inspiratory Muscles. *Chest* 1991, 99:408–15.
 26. Ambrosino N, Nava S, Bertone P, Rampula c. Physiologic Evaluation of Pressure Support Ventilation by Nasal Mask in patients with stable COPD. *Chest* 1992, 101:385–91.
 27. Leger P, Bedicam JM, Cornette A, Rejbet–Deqat O, Langevin B, Polu JM, Jeannin L, Rebert D. Nasal intermittent positive pressure ventilation. Long Term Follow up in patients with severe chronic respiratory insufficiency. *Chest* 1994, 105:100–105.
 28. Clini E, Vitacca M, Foglio K, Simoni P, Ambrosino N. Long term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Res J* 1996, 9:1605–10.
 29. Bach J, Intitola P, ALba A, Holland I. The Ventilatory assisted individual. Cost analysis of institutionalisation vs rehabilitation and home managed. *Chest* 1992, 101:26–30.
 30. Ferguson G, Gilmartin M. CO₂ rebreathing during Bipap ventilatory assistance. *Am J Resp Crit Care Med* 1995, 151:1126–35.
-
- Η εργασία παρελήφθη στις 4.7.97 και εγκρίθηκε στις 13.10.97.*

Προβλεπόμενες τιμές βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1^ο sec σε Έλληνες της τρίτης ηλικίας

Γ. ΦΙΛΑΝΤΙΣΗΣ,¹ Σ. ΚΑΡΑΤΖΑΣ,¹ Φ. ΓΕΩΡΓΙΑΚΩΔΗΣ,² Μ. ΚΑΝΑΚΑΚΗ¹, Α. ΔΑΜΙΑΝΟΣ¹, Γ. ΜΠΑΛΤΟΠΟΥΛΟΣ¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με σκοπό τη δημιουργία εξισώσεων προβλεπομένων τιμών για τον Βίαια Εκπνεόμενο Ογκο στο 1^ο sec (Forced Expiratory Volume in 1 sec, FEV₁) για τα άτομα της τρίτης ηλικίας, μελετήθηκαν με σπιρομετρικό έλεγχο 71 υγιή άτομα, άνω των 60 ετών, μη καπνιστές, λευκής φυλής και διαμένοντα σε αστικό ή αγροτικό περιβάλλον. Χρησιμοποιήθηκε το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης και ως ανεξάρτητες μεταβλητές η ηλικία, το ύψος και το βάρος. Προέκυψαν προβλεπόμενες τιμές της FEV₁ που αφορούν και τα δύο φύλα, βασισμένες στις εξισώσεις πρόβλεψης. Ο προβλεπόμενος ρυθμός επίσης μείωσης της FEV₁ υπολογίσθηκε ότι είναι 52.8 ml για τους άνδρες και 46.3 ml για τις γυναίκες, αριθμοί που είναι στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτεροι από τους προβλεπόμενους με τις εξισώσεις των Crapo (άνδρες 20.5 ml, γυναίκες 25.5 ml), Quanjer (άνδρες 40 ml, γυναίκες 25 ml) και Enright (άνδρες 27.1 ml, γυναίκες 32.5 ml). Οι προβλεπόμενες τιμές της FEV₁ με τη χρήση των εξισώσεων παλινδρόμησης βρέθηκαν να έχουν μικρότερο τετραγωνικό σφάλμα από τις προβλεπόμενες τιμές των άλλων μελετών.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 120-128

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η σπιρομέτρηση αποτελεί βασική μέθοδο εξέτασης των ασθενών με νοσήματα του αναπνευστικού συστήματος. Αναλυτικότερα, αυτή χρησιμοποιείται στη διάγνωση πνευμονικών νοσημάτων, στον καθορισμό επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας και στην εκτίμηση της ανταπόκρισης ασθενών με πνευμονικό νόσημα στη θεραπεία. Επίσης η σπιρομέτρηση είναι χρήσιμη στη διερεύνηση ύπαρξης διαταραχής σε άτομα χωρίς γνωστή πνευμονική νόσο κατά τον προεγχειρητικό έλεγχο, τον περιοδικό έλεγχο υγείας, την κλινική παρακολούθηση και την εκτίμηση υγείας για ασφαλιστικούς λόγους.^{1,2}

Όπως όλες οι κλινικές μετρήσεις, έτσι και οι σπιρομετρικές υπόκεινται σε διακυμάνσεις οφειλόμενες

σε τεχνικούς, βιολογικούς και παθολογικούς παράγοντες.³ Οι τεχνικοί παράγοντες σχετίζονται με την λειτουργία της συσκευής και την διαδικασία εκτέλεσης της δοκιμασίας. Οι βιολογικοί παράγοντες σχετίζονται με την θέση του σώματος και της κεφαλής, την ένταση της προσπάθειας, τον καρδιακό ρυθμό, την ηλικία, το φύλο, τη φυλή, τη σωματική διάπλαση, την πρόσφατη και προηγούμενη κατάσταση υγείας και με διάφορες περιβαλλοντικές επιδράσεις όπως η γεωγραφική θέση, η έκθεση σε περιβαλλοντικούς και επαγγελματικούς κινδύνους, οι κοινωνικοί και οι οικονομικοί λόγοι. Είναι απαραίτητο κατά την κλινική εκτίμηση των ασθενών να λαμβάνονται υπ' όψη οι βιολογικές διακυμάνσεις και να ελαχιστοποιούνται τα τεχνικά σφάλματα ώστε

Λέξεις κλειδιά: βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1^ο sec, FEV₁, τρίτη ηλικία, προβλεπόμενες τιμές Ελλήνων.

¹Πανεπιστήμιο Αθηνών, Κλινική Εντατικής Νοσηλείας. Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, ΓΟΝ Κηφισιάς "Οι Άγιοι Ανάργυροι"

²Πανεπιστήμιο Πειραιώς. Τμήμα Στατιστικής και Ασφαλιστικής Επιστήμης

να εκτιμώνται σωστά οι παθολογικές καταστάσεις.

Ο χειρισμός της Βίαιας Ζωτικής Χωρητικότητας (Forced Vital Capacity, FVC) αποτελεί βασική σπιρομετρική παράμετρο στην εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων της αναπνοής. Η FVC είναι το ποσόν του αέρα που μπορεί να εκπνευσθεί βίαια από τον πνεύμονα μετά από μία μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια. Η FEV₁ είναι ο όγκος του εκπνεόμενου αέρα στο 1^ο sec κατά την διάρκεια της βίαιας εκπνευστικής προσπάθειας και είναι συνήθως ένας δείκτης της μέσης ροής στα αρχικά 2/3 της καμπύλης ροής- όγκου. Οι προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές για την FVC και την FEV₁ αυξάνουν με το ύψος, είναι μικρότερες στις γυναίκες συγκριτικά με τους άνδρες ίδιου ύψους και ηλικίας και μειώνονται προοδευτικά με την αύξηση της ηλικίας.^{4,5,6,7}

Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων της σπιρομέτρησης βασίζεται στο βαθμό αποκλισης τους από προβλεπόμενες φυσιολογικές τιμές οι οποίες έχουν υπολογισθεί από πρότυπες εξισώσεις πρόβλεψης. Με τις εξισώσεις αυτές δίνεται η δυνατότητα αξιολόγησης των τιμών της πνευμονικής λειτουργίας ενός ατόμου σε σχέση με την κατανομή των μετρήσεων που έχουν ληφθεί από ένα συγκεκριμένο πληθυσμό αναφοράς. Οι πρότυπες εξισώσεις πρέπει να προέρχονται από κανονικό και αντιπροσωπευτικό δείγμα πληθυσμού, το οποίο έχει ελεγχθεί με δοκιμασμένες τεχνικές μεθόδους και τα αποτελέσματα έχουν ελεγχθεί στατιστικά. Το πληθυσμιακό δείγμα πρέπει να είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού στον οποίο οι εξισώσεις πρόβλεψης προορίζονται για εφαρμογή. Οι εξισώσεις περιλαμβάνουν την ηλικία, το φύλο, το ύψος και πιθανά την φυλή ως ανεξάρτητες μεταβλητές.^{3,8,9,10}

Η απλότητα και η ευλογοφάνεια αποτελούν σημαντικούς παράγοντες στην επιλογή του μοντέλου που θα χρησιμοποιηθεί για την ανάπτυξη των εξισώσεων πρόβλεψης. Το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης προσφέρει μία απλή και αποτελεσματική μέθοδο για τον σκοπό αυτό.⁸

Για λόγους αξιοπιστίας της μεθόδου, η American Thoracic Society (ATS)⁶ θέσπισε τα παρακάτω μεθοδολογικά, επιδημιολογικά και στατιστικά κριτήρια που πρέπει να ακολουθούνται στις έρευνες που στοχεύουν στην δημιουργία εξισώσεων προβλεπομένων τιμών της αναπνευστικής λειτουργίας: 1) Τα άτομα που συμμετέχουν να είναι αντιπροσωπευτικά του πληθυσμού από τον οποίο θα προέρχονται οι ασθενείς. 2) Τα άτομα με γνωστό πνευμονικό νόσημα ή κατάσταση που επηρεάζει την πνευμονική λειτουργία (π.χ. κάπνισμα) να αποκλείονται της μελέτης. 3) Τα δεδομένα να έχουν ληφθεί από κατάλληλα εκπαιδευμένο προσωπικό με την χρήση ειδικού ερωτηματολογίου. 4) Η χρησιμοποιούμενη συσκευή και τεχνική να πληρούν τα κριτήρια της ATS.

Οι χρησιμοποιούμενες εξισώσεις πρόβλεψης από

τα περισσότερα εργαστήρια ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας προέρχονται από τις σημαντικότερες εργασίες του είδους: Morris et al,¹¹ Crapo et al,¹² Knudson et al¹³ και Quanjer et al.¹⁴ Παρά το γεγονός ότι η μέση ηλικία των εξετασθέντων ατόμων ήταν περί τα 60 έτη, το πληθυσμιακό δείγμα περιελάμβανε πολύ λίγα άτομα που ανήκαν στην τρίτη ηλικία με αποτέλεσμα να γίνεται υπερεκτίμηση των σπιρομετρικών παραμέτρων των ασθενών και να προβλέπεται μικρότερος ρυθμός ετήσιας μείωσης της FEV₁. Αντίθετα, η τελευταία μελέτη του Enright et al¹⁵ (Cardiovascular Health Study) έγινε σε άτομα ηλικίας 65–85 ετών και τα αποτελεσματά της έχουν σαφώς καλύτερη προβλεπτική ικανότητα συγκριτικά με τις προηγούμενες μελέτες.

Η παρούσα εργασία έγινε με σκοπό την δημιουργία εξισώσεων προβλεπομένων τιμών για την FEV₁ σε υγιή άτομα της τρίτης ηλικίας, μη καπνιστές.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Το υλικό της μελέτης αποτελούν 71 υγιή άτομα της τρίτης ηλικίας (>60 ετών) προερχόμενα από την περιοχή Αττικής καθώς επίσης και από αγροτική περιοχή (Βοιωτία). Η εξέταση έγινε στον χώρο των κέντρων ανοικτής προστασίας ηλικιωμένων (ΚΑΠΗ). Όλα τα άτομα προσφέρθηκαν εθελοντικά, είχαν καλή συνεργασία και κλήθηκαν να απαντήσουν σε ειδικό ερωτηματολόγιο που συμπληρωνόταν από εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια. Θεωρήθηκαν υγιή από το γεγονός ότι δεν ήσαν καπνιστές, δεν είχαν στοιχεία οιασδήποτε νόσου από το ιστορικό και την αντικειμενική εξέταση και δεν διαπιστώθηκε έκθεση σε επαγγελματικούς ή περιβαλλοντικούς κινδύνους. Ειδικότερα, όσον αφορά το αναπνευστικό σύστημα δεν διαπιστώθηκε (από το ιστορικό και την φυσική εξέταση) ύπαρξη βήχα, απόχρεμψης, αιμόπτυσης, δύσπνοιας ή ακροαστικών ευρημάτων καθώς και ιστορικό θεραπείας για βρογχικό άσθμα, εμφύσημα, φυματίωση και εγχείρησης πνευμόνων ή καρδιάς.^{6,8,16} Επίσης από τη μελέτη εξαιρέθηκαν όσοι ελάμβαναν φάρμακα, χρονίως ή κατά τη φάση της μελέτης και εκείνοι οι οποίοι δεν συνεργάστηκαν ικανοποιητικά κατά τη σπιρομέτρηση.

Μετά τη λήψη των σωματομετρικών στοιχείων (ύψος, βάρος) τα άτομα υποβλήθηκαν σε πλήρη σπιρομετρικό έλεγχο. Η σπιρομέτρηση έγινε με το πνευμοταχογραφικό σπιρόμετρο Micro Spiro Hi–298 το οποίο πληρεί τα κριτήρια της ATS και του American College of Chest Physicians (ACCP).^{4,8} Αναλυτικότερα, η σπιρομετρική συσκευή πρέπει: 1) Να έχει την ικανότητα ακριβούς μέτρησης εκπνεόμενου όγκου πάνω από 7 L (σε BTPS) και συνεχούς εκπνοής επί τουλάχιστον 10 sec. 2) Να έχει χαμηλό συντελεστή αδράνειας και αντίστασης, μικρότερο από 1,5 cm H₂O/L

sec με ροή 12 L/sec. 3) Να ρυθμίζεται σε τακτά χρονικά διαστήματα με ρυθμισμένη σύριγγα για 3 L όγκου τουλάχιστον. Η ρύθμιση πρέπει να γίνεται σωστά με όρια διακύμανσης 3% μια φορά τον μήνα για τα κλασσικά σπιρόμετρα και μια φορά την εβδομάδα για τις ηλεκτρονικές συσκευές.

Η σπιρομέτρηση έγινε με τα άτομα σε καθιστή θέση και επαναλήφθηκε τουλάχιστον τρεις φορές, με τελική επιλογή εκείνης της προσπάθειας που έδωσε τις μεγαλύτερες τιμές, σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS, του ACCP και της ERS. Τα στοιχεία που χαρακτηρίζουν μία σωστή δοκιμασία FVC είναι: 1) Η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια να εκτελείται μέχρι το επίπεδο της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (Total Lung Capacity, TLC), πριν την έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας. 2) Η έναρξη της μέγιστης εκπνευστικής προσπάθειας να είναι απότομη χωρίς διακοπή. 3) Πρέπει να εξασκείται η μέγιστη προσπάθεια κατά την διάρκεια της εκπνοής. 4) Να απορρίπτονται οι σπιρομετρήσεις εκείνες κατά την διάρκεια των οποίων παρατηρούνται διακοπές οφειλόμενες σε βήχα, σύγκλιση γλωττίδας ή απόφραξη των αεραγωγών από την γλώσσα και τεχνητές οδοντοστοιχίες. 5) Μια δοκιμασία FVC που εκτελείται σε χρόνο λιγότερο από 4 sec να απορρίπτεται, η μέγιστη εισπνευστική προσπάθεια να συνεχίζεται μέχρις ότου υπάρχει εμφανής επιπέδωση (plateau) στην καμπύλη όγκου-χρόνου και η μεταβολή του όγκου ανά 0.5 sec να είναι 25 ml ή

μικρότερη.^{4,6,8,14}

Οι τιμές της FEV₁ που μετρήθηκαν στο δείγμα μας αναλύθηκαν με το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης (στατιστικό πακέτο STATGRAPHICS).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στο σύνολο των 71 ατόμων καταγράφηκαν 33 γυναίκες και 38 άνδρες. Σε κάθε άτομο αντιστοιχίζεται το διάλυσμα (X) των μεταβλητών φύλο, ηλικία, βάρος, ύψος, FEV₁ παρατηρηθείσα (FEV_{1,obs}) και FEV₁ προβλεπόμενη (FEV_{1,pred}) για κάθε μία από τις οποίες υπολογίστηκαν τα βασικά μέτρα θέσης και διακύμανσης. Συγκεκριμένα υπολογίστηκαν ο μέσος (x), ο διάμεσος (m), η διακύμανση (s²), η τυπική απόκλιση (s), το τυπικό σφάλμα (se), το ελάχιστο (min), το μέγιστο (max) και το εύρος (range) (Πίνακες 1, 2).

Η μέση ηλικία των ανδρών βρέθηκε 72,36 έτη με τυπική απόκλιση 5,82 έτη, ενώ η μέση ηλικία των γυναικών βρέθηκε 68,18 έτη με τυπική απόκλιση 4,78 έτη. Ο έλεγχος της διαφοράς των μέσων έδειξε $t=3.321$, τιμή στατιστικώς σημαντική στο $\alpha=0.01$. Η FEV_{1,obs} στο δείγμα των 38 ανδρών βρέθηκε με μέση τιμή 2438,95 ml και τυπική απόκλιση 534,93 ml, και στο δείγμα των 33 γυναικών βρέθηκε με μέση τιμή 1730,0 ml και τυπική απόκλιση 397,11 ml. Οι μεταβλητές ηλικία, βάρος, ύψος, και FEV_{1,obs} διαφοροποιούνται στατιστικώς μεταξύ των δύο φύλων. Ανα-

Πίνακας 1. Στατιστικά γυναικείου πλυσισμού

	Ηλικία	Βάρος	Υψος	FEV _{1, obs}	FEV _{1, pred}
n	33,00	33,00	33,00	33,00	33,00
x	68,182	69,788	153,485	1730,00	1730,00
m	69,00	70,00	152,00	1820,00	1795,38
s ²	22,841	77,860	45,382	1577,00	86564,5
s	4,779	8,824	6,736	397,115	292,514
se	0,832	1536,00	1,173	69,129	50,9202
min	61,00	49,00	143,00	820,00	1071,24
max	78,00	90,00	180,00	2280,00	2240,89
range	17,00	41,00	37,00	1460,00	1169,65

n=δειγματικό μέγεθος, x=μέσος, m=διάμεσος, s²=διακύμανση, s=τυπική απόκλιση, se=τυπικό σφάλμα, min=ελάχιστο, max=μέγιστο, range=εύρος

Πίνακας 2. Στατιστικά ανδρικού πλυσισμού

	Ηλικία	Βάρος	Υψος	FEV _{1, obs}	FEV _{1, pred}
n	38,00	38,00	38,00	38,00	38,00
x	72,368	75,895	167,289	2438,95	2438,95
m	72,00	75,00	167,5	2340,00	2485,37
s ²	33,91	107,178	40,427	2862,04	1690,32
s	5,824	10,353	6,358	534,931	411,135
se	0,945	1,679	1,031	86,785	66,695
min	63,00	55,00	154,00	1200,00	1427,63
max	84,00	110,00	180,00	3270,00	3151,3
range	21,00	55,00	26,00	2070,00	1723,68

n=δειγματικό μέγεθος, x=μέσος, m=διάμεσος, s²=διακύμανση, s=τυπική απόκλιση, se=τυπικό σφάλμα, min=ελάχιστο, max=μέγιστο, range=εύρος

λυτικότερα, η μέση πληθυσμιακή τιμή της FEV₁ στις γυναίκες είναι σημαντικότερα μικρότερη της μέσης πληθυσμιακής τιμής της FEV₁ στους άνδρες (τιμή t-test=-6.259 με αντιστοιχούν P=1.0554x10⁻⁷), η μέση ηλικία των γυναικών είναι μικρότερη των ανδρών με τιμή t-test=-3.28 και αντιστοιχούν P=8.15x10⁻⁴ και το μέσο βάρος των γυναικών είναι μικρότερο των ανδρών (τιμή t-test=-3.54 και αντιστοιχούν P=3.637x10⁻⁴). Ο έλεγχος κανονικότητας των μεταβλητών με την χρήση της δοκιμασίας Kolmogorov-Smirnov έδειξε ότι όλες έχουν κανονική κατανομή (Πίνακες 3, 4).

Ακολούθως, με τη χρήση πολλαπλής παλινδρόμησης συσχετίστηκε η FEV₁ (ως εξαρτημένη μεταβλητή) με την ηλικία (H), το ύψος (Y) και το βάρος (B) των εξετασθέντων ατόμων (ως ανεξάρτητων μεταβλητών). Τα εκτιμηθέντα μοντέλα πολλαπλής παλινδρόμησης δίνονται από τις εξισώσεις που ακολουθούν. Οι αντίστοιχες τιμές του R² δείχνουν το ποσοστό της διακύμανσης που ερμηνεύεται από το μοντέλο.

FEV₁ (ml)= - 46.4 * H + 14.7 * B + 14.1 * Y + 1766.76 (R²=0.4953) Γυναίκες

FEV₁ (ml)= - 52.8 * H + 12.9 * B + 22.7 * Y + 1482.2 (R²=0.5545) Άνδρες

Η στατιστική μελέτη των αποτελεσμάτων της εφαρμογής των εξισώσεων περιέλαβε τις εκτιμήσεις των συντελεστών για κάθε ανεξάρτητη μεταβλητή, το τυπικό σφάλμα των συντελεστών, την τιμή της δοκιμασίας t και το p για κάθε t. Τα μικρά επίπεδα σημαντικότητας της ηλικίας στις γυναίκες (P<0.0001) και στους άνδρες (P<0.0000) είναι ενδεικτικά της χρήσιμης προβλεπτικής δυνατότητας των μεταβλητών αυτών. Το R² (R²=0.4953 για τις γυναίκες και R²=0.5545 για τους άνδρες) δίνει το ποσοστό συνολικής διακύμανσης που ερμηνεύεται από το μοντέλο, ενώ το μέσο απόλυτο σφάλμα (Mean Absolute Error, MAE) δίνει το αναμενόμενο σφάλμα των εκτιμήσεων που

γίνονται με βάση το μοντέλο. Το αναμενόμενο σφάλμα για τις γυναίκες ανέρχεται σε 205 μονάδες και για τους άνδρες ανέρχεται σε 264 μονάδες. Ο έλεγχος κανονικότητας των σφαλμάτων των μοντέλων έδειξε ευθυγραμμιοποίηση της αθροιστικής κατανομής στο διάγραμμα κανονικής πιθανότητας, ενδεικτική της κανονικότητας των σφαλμάτων.

Μελετήθηκε επίσης στατιστικώς η συνεισφορά στο συνολικό άθροισμα τετραγώνων της παλινδρόμησης κάθε μεταβλητής με τη σειρά εισόδου της στο μοντέλο. Στις γυναίκες, η ηλικία εμφανίζεται με στατιστικώς σημαντική συνεισφορά στο μοντέλο (P<0.0001), ενώ στους άνδρες εκτός της ηλικίας (P<0.0000) εμφανίζεται και το βάρος (P<0.0006). Το φαινόμενο εξηγείται από την έλλειψη συσχέτισης των μεταβλητών βάρος και ύψος στις γυναίκες (συντελεστής συσχέτισης B-Y= 0.2667 με p=0.1337) σε αντίθεση με τον ανδρικό πληθυσμό όπου, ο συντελεστής συσχέτισης B-Y είναι 0.6291 με p<0.00001. Το γεγονός αυτό επιτρέπει πρακτικά την αντικατάσταση του βάρους από το ύψος στο μοντέλο του ανδρικού πληθυσμού. Στα σχήματα 1 και 2 δίνονται οι σχέσεις μεταξύ παρατηρηθείσας FEV₁ και προβλεπόμενης FEV₁ από το μοντέλο πολλαπλής παλινδρόμησης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η μελέτη αυτή παρουσιάζει τα αποτελέσματα που προήλθαν από τον σπυρομετρικό έλεγχο 71 υγιών ατόμων, μη καπνιστών, λευκής φυλής που έζησαν σε αστικό ή αγροτικό περιβάλλον. Τα άτομα αυτά είναι ηλικίας άνω των 60 ετών (3^η ηλικία) και αντιπροσωπεύουν ευρύ φάσμα ύψους και βάρους. Από τη μελέτη προέκυψαν εξισώσεις προβλεπομένων τιμών για τα δύο φύλα με τις οποίες δίνεται η δυνατότητα εκτίμησης της FEV₁ καθώς και πρόβλεψης του ρυθμού επίστας μειωσής της. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθη-

Πίνακας 3. Έλεγχος κανονικότητας μεταβλητών (Γυναίκες).

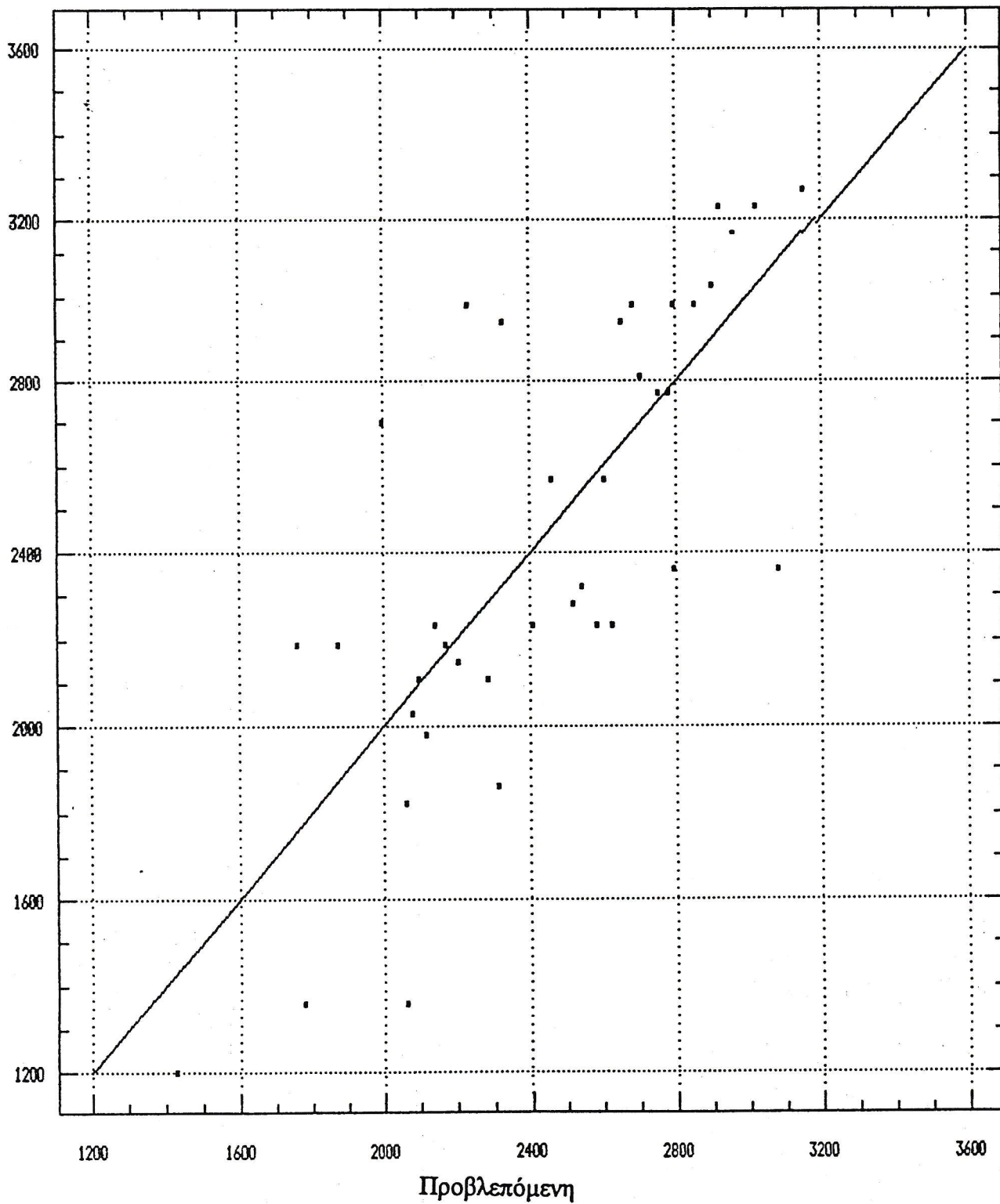
Μεταβλητή	Μέσος	Τ.Απόκλιση	K-Στατιστικό	p
Ηλικία	68,18	4,779	0,141	0,526
Βάρος	69,78	8,824	0,125	0,999
Υψος	153,48	6,736	0,165	0,329
FEV ₁ obs	1730,27	397,115	0,135	0,583

*Τιμές του P>0.05 υποστηρίζουν κανονικότητα.

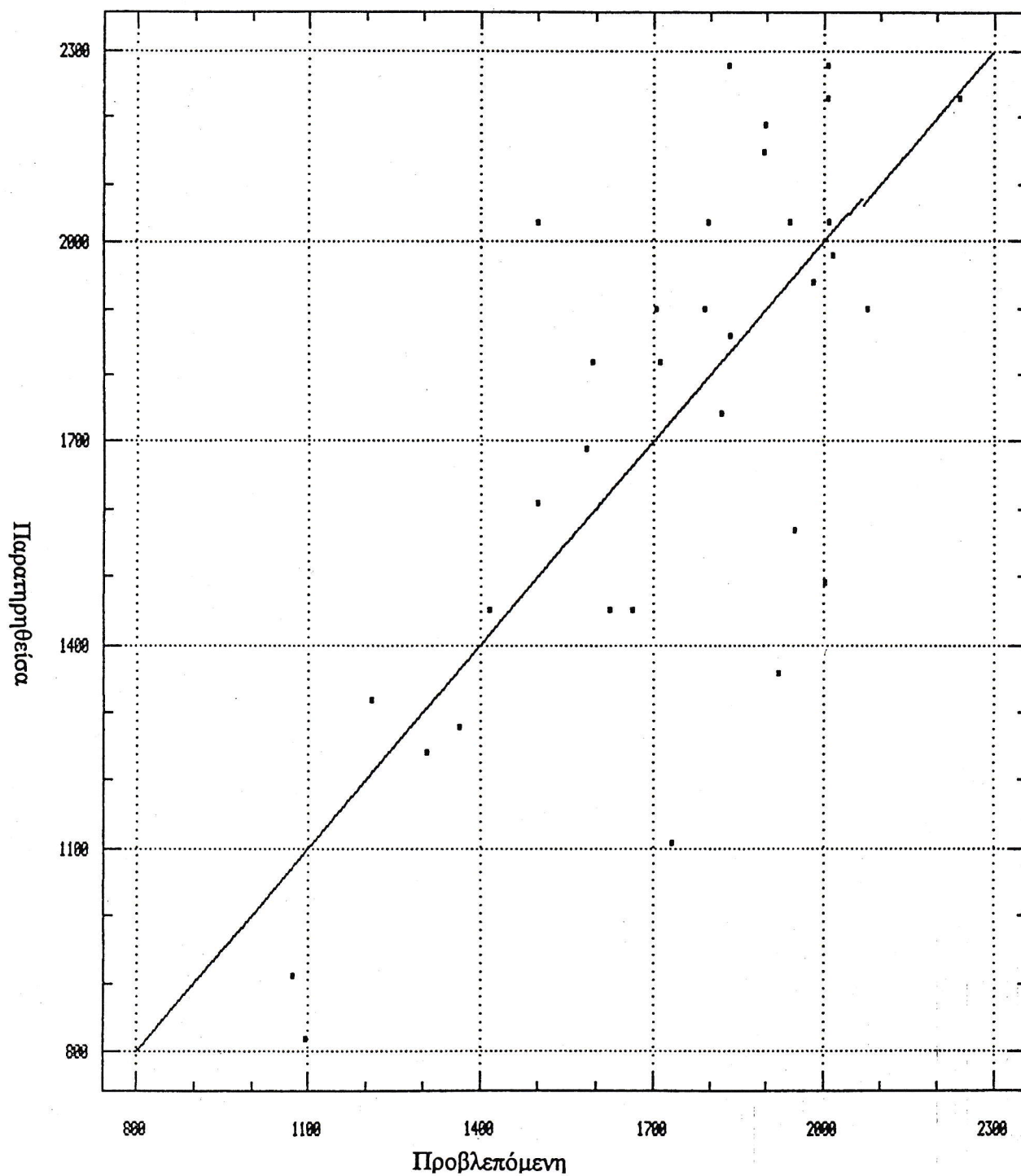
Πίνακας 4. Έλεγχος κανονικότητας μεταβλητών (Άνδρες).

Μεταβλητή	Μέσος	Τ.Απόκλιση	K-Στατιστικό	p
Ηλικία	72,36	5,82	0,11	0,74
Βάρος	75,89	10,35	0,17	0,23
Υψος	167,29	6,36	0,2	0,86
FEV ₁ obs	2438,95	534,98	0,12	0,7

*Τιμές του P>0.05 υποστηρίζουν κανονικότητα.



Σχήμα 1. Σχέση παρατηρηθείσας και προβλεπόμενης FEV₁ (Άνδρες)



Σχήμα 2. Σχέση παρατηρηθείσας και προβλεπόμενης FEV₁ (Γυναίκες)

καν οι παράγοντες ηλικία, ύψος και βάρος, οι οποίοι δρουν ως ανεξάρτητες μεταβλητές στις εξισώσεις παλινδρόμησης.

Κύριος στόχος της ανάπτυξης εξισώσεων προβλεπομένων τιμών είναι ότι αυτές θα πρέπει να αντανακλούν, όσο γίνεται ακριβέστερα, τις μεταβολές που συμβαίνουν με την ηλικία. Οι εξισώσεις των προβλεπομένων τιμών της πνευμονικής λειτουργίας συχνά είναι ακατάλληλες να εφαρμοσθούν στις μεγάλες ηλικίες λόγω του μικρού σχετικά δείγματος απολύτως φυσιολογικών ατόμων κατά την τρίτη ηλικία και των σύνθετων μεταβολών της πνευμονικής λειτουργίας που συμβαίνουν κατά την ενηλικίωση των νέων ατόμων. Επίσης θα πρέπει να ανακλούν και την συμμετοχή άλλων μεταβλητών όπως του βάρους, του ύψους κ.λπ.^{5,6,8}

Με σκοπό τον καθορισμό ενός ατόμου ως υγιούς, η ομάδα εργασίας της ATS καθόρισε ότι το άτομο δεν πρέπει να έχει καπνίσει ποτέ και να είναι ελεύθερο συμπτωμάτων και νόσου του αναπνευστικού συστήματος. Οι καπνιστές πρέπει να αποκλείονται από τις μελέτες του είδους επειδή το κάπνισμα αποτελεί πρωταρχικό παράγοντα επιταχυνόμενης μείωσης των παραμέτρων της αναπνευστικής λειτουργίας.^{6,8}

Οι σημαντικότεροι ατομικοί παράγοντες υπεύθυνοι για τις διακυμάνσεις που παρατηρούνται στην πνευμονική λειτουργία είναι το φύλο, η σωματική διάπλαση και η ηλικία (με ποσοστό συμμετοχής 30%, 22% και 8% αντίστοιχα) η φυλή και η κατάσταση υγείας (προηγούμενη και πρόσφατη). Σημειωτέον ότι 27% της ατομικής διακύμανσης παραμένει ανεξηγή. Το μέγεθος του σώματος εκτιμάται με την μέτρηση του ύψους σε όρθια θέση. Σε περιπτώσεις αδυναμίας όρθιας στάσης ή παρουσίας σκελετικών ανωμαλιών (κυφοσκολίωση), η μέτρηση του ανοίγματος των χεριών προσφέρει εναλλακτική λύση στον υπολογισμό της σωματικής διάπλασης. Η πνευμονική λειτουργία μειώνεται στις περιπτώσεις ακραίας μεταβολής του σωματικού βάρους. Το χαμηλό σωματικό βάρος μπορεί να είναι ενδεικτικό κακής θρέψης ή παρουσίας χρόνιας νόσου, καταστάσεων που οδηγούν σε αδυναμία βαθιάς εισπνοής ή βίαιας εκπνοής σε σχέση με τα άτομα που έχουν καλή θρέψη και μυϊκή διάπλαση. Αντίθετα η παχυσαρκία μειώνει την ικανοποιητική σύσπασση του διαφράγματος και την έκπτυξη του θωρακικού τοιχώματος.^{6,8,17}

Έχει αποδειχθεί ότι η φυλή παίζει σημαντικό ρόλο στην πνευμονική λειτουργία. Εξισώσεις παλινδρόμησης προερχόμενες από λευκούς υπερεκτιμούν κατά 12% τις παραμέτρους TLC, FEV₁ και FVC και κατά 7% την FRC και τον RV όταν εφαρμόζονται σε μαύρους. Η ακριβής αιτία των διαφορών αυτών δεν είναι γνωστή. Πιθανολογούνται ο μικρότερος λόγος σκελετού/άκρων των μαύρων και περιβαλλοντικές διαφορές σχετιζόμενες με την διατροφή, φυσική δραστηριότητα,

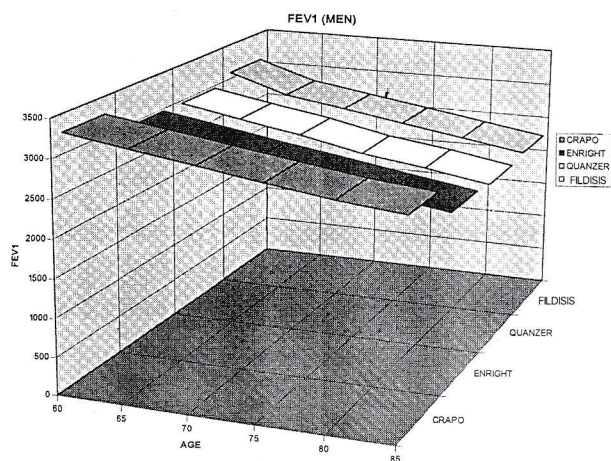
ατμοσφαιρική ρύπανση και κοινωνικο-οικονομικούς παράγοντες. Σε μεγάλο υψόμετρο (>1500 m) η FEV₁ και οι βίαιες εκπνευστικές ροές αυξάνουν ελαφρά λόγω μειωμένης πυκνότητας του ατμοσφαιρικού αέρα.^{6,8,18}

Είναι γνωστό ότι οι παράμετροι της πνευμονικής λειτουργίας και ειδικότερα η FEV₁ που εξετάζεται, παρουσιάζει αυξητική τάση κατά την φάση διαμόρφωσης των σωματικών χαρακτηριστικών (ύψους, βάρους) και μεγιστοποιείται στους μεν άνδρες στο 25^ο έτος της ηλικίας και στις γυναίκες περίπου στο 16^ο έτος. Στη συνέχεια ακολουθεί μείωση των παραμέτρων αυτών με επιταχυνόμενο ρυθμό όσο μεγαλώνει η ηλικία των ατόμων.^{6,8,13}

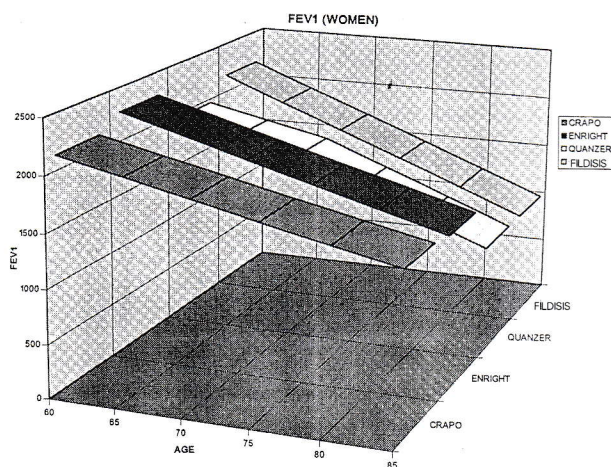
Έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με τα αντίστοιχα αποτελέσματα των μελετών του Enright και συν.¹⁵ του Quanjer και συν.¹⁴ και του Crapo και συν.¹², οι οποίες έχουν γίνει με βάση τις οδηγίες της ERS και της ATS αντίστοιχα. Η προβλεπόμενη FEV₁ για ένα μέσης ηλικίας, ύψους και βάρους ατόμου του υλικού μας με την χρήση της δικής μας εξίσωση είναι 2436 ml (άνδρες) και 1791.9 ml (γυναίκες), του Enright είναι 2630 ml (άνδρες) και 2004.6 ml (γυναίκες), του Quanjer είναι 2601 ml (άνδρες) και 1754.8 ml (γυναίκες) και του Crapo είναι 2927 ml (άνδρες) και 1929.6 ml (γυναίκες).

Η εφαρμογή των εξισώσεων προβλεπομένων τιμών από τις παραπάνω μελέτες στο υλικό που εξετάστηκε έδωσε αποτελέσματα με υψηλότερες τιμές FEV₁ για συγκεκριμένη ηλικία και ύψος και των δύο φύλων. Ο προβλεπόμενος ρυθμός ετήσιας μείωσης της FEV₁ υπολογίστηκε ότι είναι: α) από την εξίσωση του Crapo 20.5 ml για τους άνδρες και 25.5 ml για τις γυναίκες, β) από την εξίσωση του Quanjer 40 ml για τους άνδρες και 25 ml για τις γυναίκες γ) από την εξίσωση του Enright 27.1 ml για τους άνδρες και 32.5 ml για τις γυναίκες και δ) από την εξίσωση της παρούσας μελέτης 52.8 ml για τους άνδρες και 46.3 ml για τις γυναίκες (Σχήματα 3, 4).

Η συγκριτική μελέτη των συσχετίσεων μεταξύ της παρατηρηθείσας FEV₁ στα άτομα της παρούσας μελέτης και της προβλεπόμενης FEV₁ από την εφαρμογή των τριών εξισώσεων έχει ως εξής: Στον ανδρικό πληθυσμό, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ της παρατηρηθείσας FEV₁ και της προβλεπόμενης από την εξίσωσή μας είναι 0.7787, ενώ οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης με την εξίσωση του Enright είναι 0.7122, του Quanjer 0.7058 και του Crapo 0.6906. Στον γυναικείο πληθυσμό, ο συντελεστής συσχέτισης μεταξύ της παρατηρηθείσας FEV₁ και της προβλεπόμενης από την εξίσωσή μας είναι 0.7472 ενώ οι αντίστοιχοι συντελεστές συσχέτισης με την εξίσωση του Enright είναι 0.6236, του Quanjer είναι 0.5347 και του Crapo είναι 0.5601. Παρατηρούμε ότι, η συσχέτιση μεταξύ της εκτιμώμενης FEV₁ από το προτεινόμενο



Σχήμα 3. Ρυθμός μείωσης FEV_1 (Ανδρες)



Σχήμα 4. Ρυθμός μείωσης FEV_1 (Γυναίκες)

μοντέλο και της παρατηρηθείσας FEV_1 είναι κατά πολύ υψηλότερη από αυτή των άλλων μελετών και στα δύο φύλα.

Αν και στην παρούσα μελέτη ο αριθμός των περιπτώσεων είναι σχετικά μικρός, σε αντίθεση με τις αναφερόμενες μελέτες που βασίστηκαν σε μεγάλο αριθμό περιπτώσεων, το γεγονός αυτό δεν δημιουργήσε προβλήματα στη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων. Υπάρχει μία σημαντική διαφορά στην ηλικία των ατόμων που μελετήθηκαν. Ενώ οι μελέτες

των Crafo και Quanzer έχουν συμπεριλάβει άτομα ηλικίας 18–90 ετών (με πολύ μικρή αναλογία ατόμων άνω των 70 ετών), η μελέτη του Enright περιλαμβάνει άτομα ηλικίας 65–85 ετών, και η δική μας άτομα άνω των 60 ετών. Όμως με βάση τις συσχετίσεις που αναφέρθηκαν προηγουμένως, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι με τις εξισώσεις των Quanzer και Crafo γίνεται υπερεκτίμηση της FEV_1 στις μεγάλες ηλικίες και παρουσιάζεται αρκετά υψηλότερη από την πραγματική. Επειδή η FEV_1 αποτελεί μέγεθος ροής, η μη προσαρμογή των αναμενομένων τιμών, σύμφωνα με την προκύπτουσα από τη μελέτη μας εξίσωση, θα εμφάνιζε ένα ποσοστό υγιών υπερηλικών ατόμων ως πάσχον από αποφρακτική συνδρομή. Συνεπώς, η εφαρμογή μιας εξίσωσης πρόβλεψης μόνο για τα άτομα της τρίτης ηλικίας θα μπορούσε να προβλέψει με μεγαλύτερη αξιοπιστία τον βίαια εκπνεόμενο όγκο των ατόμων αυτών.

Στο γυναικείο πληθυσμό, η παρατηρηθείσα FEV_1 παρουσιάζει πολύ υψηλότερη συσχέτιση με την προβλεπόμενη FEV_1 από την προτεινόμενη εξίσωσή μας, συγκριτικά με τις προβλεπόμενες τιμές από τις εξισώσεις που συγκρίθηκαν. Οι συγγραφείς χρησιμοποιούν στις εξισώσεις τους την ηλικία και το ύψος σαν ανεξάρτητες μεταβλητές, ενώ δεν χρησιμοποιούν το βάρος διότι πιστεύουν ότι η προσθήκη του στην εξίσωση δεν βελτιώνει τα αποτελέσματα. Κατά την παρούσα μελέτη και επεξεργασία των δεδομένων διαπιστώθηκε ότι στο γυναικείο πληθυσμό οι μεταβλητές ηλικία και βάρος εμφανίζονται με στατιστικά σημαντική συνεισφορά ενώ οι μεταβλητές βάρος και ύψος δεν συσχετίζονται μεταξύ τους. Αυτό σημαίνει ότι το βάρος δεν μπορεί να αντικατασταθεί από το ύψος στην εξίσωση πρόβλεψης του γυναικείου πληθυσμού σε αντίθεση με ότι συμβαίνει στον ανδρικό πληθυσμό. Φαίνεται λοιπόν ότι, η προσθήκη του βάρους στις εξισώσεις προβλεπόμενων τιμών μπορεί να βελτιώσει την ακρίβεια πρόβλεψης της FEV_1 , γεγονός που συμφωνεί με τον Bunde και συν.¹⁹

Συμπερασματικά, θα μπορούσε να υποστηριχθεί ότι η μελέτη αυτή επιβεβαίωσε τις συστάσεις της ATS για την σπιρομέτρηση ότι δηλαδή οι εξισώσεις πρόβλεψης δεν πρέπει να επεκτείνονται στις ομάδες ηλικιών πέραν αυτών που καλύπτονται από τα δεδομένα του εξεταζόμενου υλικού. Επίσης, η προγνωστική δυνατότητα της προτεινόμενης εξίσωσης φαίνεται ότι είναι περισσότερο αξιόπιστη από αυτή των άλλων εξισώσεων που αναφέρθηκαν. Η εφαρμογή της στην συγκεκριμένη πληθυσμιακή ομάδα δίνει τη δυνατότητα ακριβέστερης προσέγγισης των πραγματικών δεδομένων ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας της.

Summary

Predictive equations for Forced Expiratory Volume in Hellenic elderly population.

G. Fildisis, S. Karatzas, F. Georgiakodis, M. Kanakaki, A. Damianos, G. Baltopoulos

Prediction equations for normal Forced Expiratory Volume (FEV₁) have been derived from tests on 71 healthy, aged above 60 years, non smokers, white race living in urban or rural regions. Regression analysis using age, height and weight as independent variables was used to provide predicted values for both sexes. The FEV₁ predicted in both sexes was found to be of less mean square error than that of other studies.

PNEUMON 1997, 10 (2): 120-128

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Crapo RO. Pulmonary-function testing. N Engl J Med 1994, 331:25-30.
2. Zibrak JD, O'Donnell CR, Marton Keith. Indications for Pulmonary Function Testing. Ann Intern Med 1990, 112:763-771.
3. Margaret R.Bercklake. Concepts of Normality Applied to the Measurement of Lung Function. Am J Med 1986, 80:1158-1164
4. Zamel N, Altose M, Speir W. Statement on Spirometry. 5. Pulmonary function tests. Methods in clinical, laboratory and functional investigation. In: Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, Fraser RS. Diagnosis of diseases of the Chest. 3^d ed. Philadelphia: W.B. Saunders 1977, 388-457.
5. A report of the section on respiratory pathophysiology. ACCP scientific section recommendations. Chest 1983, 83:547-550
6. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. Am Rev Respir Dis 1991, 144:1202-1218.
7. Φιλντίσης Γ, Καρατζάς Σ, Γεωργιακώδης Φ, Μπαλτόπουλος Γ. Προβλεπόμενες τιμές βίαιας Ζωτικής Χωρητικότητας σε Έλληνες της τρίτης ηλικίας. Ιατρική 1994, 66(4):385-390.
8. American Thoracic Society. Standardization of Spirometry. Am J Respir Crit Care Med 1995, 152:1107-1136.
9. Μπαλτόπουλος Γ. Εντός ή εκτός των φυσιολογικών ορίων; Πνεύμων, 1992, 5:214-220.
10. Βαρουχάκης Γ, Μπεχράκης Π. Προβλεπόμενες τιμές αναπνευστικής λειτουργίας. Πνεύμων 1993, 6(1):6-10.
11. Morris J, Koski A and Johnson L. Spirometric standards for healthy nonsmoking adults. Am Rev Respir Dis 1971, 108:57-67
12. Crapo R, Morris A and Gardner R. Reference Spirometric values using techniques and equipment that meet ATS recommendations. Am Rev Respir Dis 1981, 123:659-654.
13. Knudson RJ, Lebowitz MD, Catharine J. Holberg and Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis 1983, 127:725-734
14. Quanjer H, Tammeling G.J, Cotes JE et al. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report working party standardization of lung function tests. European Community for steel and coal. Official statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J 1993, 6 suppl, 16:5-40.
15. Enright P, Kronmal R, Higgins M, Schenker, Haponik E. Spirometry Reference Values for Women and Men 65 to 85 Years of Age. Cardiovascular Health Study. Am Rev Respir Dis 1993, 147:125-133.
16. Sherman C, Kern D, Richardson E, Hubert M, Fogel B. Cognitive Function and Spirometry Performance in the Elderly. Am Rev Respir Dis 1993, 148:123-126.
17. Dockery DW, Ware JH, Ferris BG et al. Distribution of FEV₁ and FVC in healthy, white, adult never-smokers in six U.S. cities. Am Rev Respir Dis 1985, 131:511-20.
18. Mansell A, Powles A, Sutton J. Changes in pulmonary PV characteristics of human subjects at an altitude of 5366 m. J Appl Physiol 1980, 49:79-83.
19. Bande J, Clement J and Van De Woestijne KP. The influence of smoking habits and body weight on vital capacity and FEV₁ in male air force personnel: a longitudinal and cross sectional analysis. Am Rev Respir Dis 1980, 122:781-789.

Η εργασία παρελήφθη στις 15.3.97 και εγκρίθηκε στις 13.10.97.

Χειρουργική αντιμετώπιση του τραχειοοισοφαγικού συρίγγιου ως επιπλοκής της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής

Θ. ΔΟΣΙΟΣ*, Ε. ΜΙΣΙΑΚΟΣ*, Η. ΚΑΠΕΡΩΝΗΣ*, Π. ΚΑΡΑΜ†, Φ. ΚΛΟΥΒΑ**

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Παρουσιάζονται δύο ασθενείς που ανέπτυξαν τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο ως επιπλοκή της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Η πρώτη ασθενής υποβλήθηκε επιτυχώς σε χειρουργική διόρθωση του συρίγγιου. Ο δεύτερος ασθενής, λόγω βαριάς γενικής κατάστασης, αντιμετωπίστηκε συντηρητικά και κατέληξε. Γίνεται σύντομη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας. Συμπεραίνεται ότι το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο αποτελεί βαριά επιπλοκή της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Ο γιατρός που αντιμετωπίζει τέτοιους ασθενείς, πρέπει να είναι σε θέση να προλαμβάνει την επιπλοκή, να την αναγνωρίζει και να τη διορθώνει.

ΠΝΕΥΜΩΝ 1997, 10 (2): 129-135

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο αποτελεί μία από τις βαρύτερες επιπλοκές της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και συνοδεύεται από μεγάλη θνητότητα¹⁻³. Συνήθως η διάγνωσή του καθυστερεί και η αντιμετώπισή του είναι δύσκολη.

Σ' αυτό το άρθρο περιγράφεται η χειρουργική αντιμετώπιση δύο ασθενών που ανέπτυξαν τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο ως επιπλοκή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Ακολουθεί σύντομη ανασκόπηση της διεθνούς βιβλιογραφίας.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΑΣΘΕΝΩΝ

Ασθενής 1. Γυναίκα ηλικίας 61 ετών, έπεσε θύμα τροχαίου ατυχήματος το Σεπτέμβριο 1995. Ενώ ήταν πεζή παρασύρθηκε από δίκυκλο που έτρεχε με μεγάλη ταχύτητα και υπέστη πολλαπλές κακώσεις. Μεταφέρθηκε στο εφημερεύον Νοσοκομείο όπου διαγνώ-

στηκαν: ρήξη ήπατος, ρήξη σπληνός, πολλαπλά κατάγματα πλευρών στο δεξιό ημιθώρακιο και κατάγματα πυέλου. Χειρουργήθηκε επειγόντως και υποβλήθηκε σε σπληνεκτομή και συρραφή του ηπατικού τραύματος, το οποίο επιπλέον επιπωματίστηκε με αποροφήσιμες γάζες. Μετεγχειρητικά νοσηλεύθηκε στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) του ίδιου Νοσοκομείου για δύο εβδομάδες και στη συνέχεια στη Χειρουργική Κλινική. Λόγω εμφάνισης δύσπνοιας και αναπνευστικής ανεπάρκειας μεταφέρθηκε σε Νοσοκομείο Νοσημάτων Θώρακος, όπου διαπιστώθηκε μεγάλη πλευριτική συλλογή δεξιά. Εκεί υποβλήθηκε σε δεξιά θωρακοτομή, κατά την οποία διαπιστώθηκαν αιμοθώρακας, θλάση του πνευμονικού παρεγχύματος και τα γνωστά κατάγματα πλευρών. Παροχετεύθηκε η συλλογή, συμπλησιάστηκαν τα κατεαγόμενα τμήματα των πλευρών με σύρματα και τοποθετήθηκε σωλήνας κλειστής παροχέτευσης θώρακος. Μετά την επέμβαση διακομίστηκε στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου μας

Λέξεις κλειδιά: Τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο, Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, Διασωλήνωση, Χειρουργική αντιμετώπιση

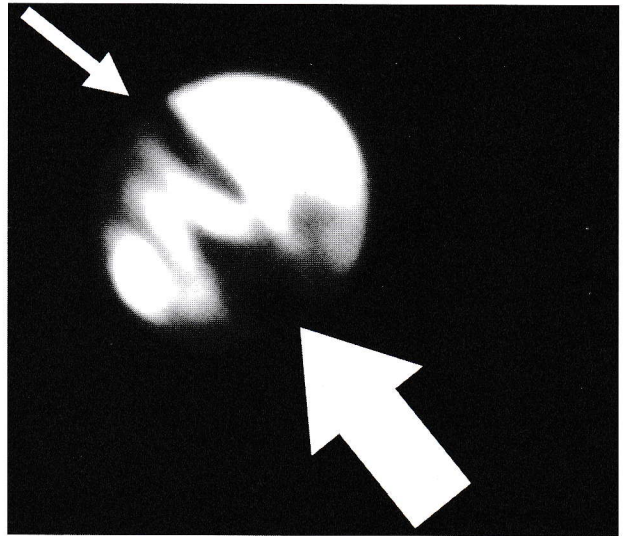
*B' Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών, Θωρακοχειρουργικό Τμήμα

**Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, Λαϊκό Νοσοκομείο

είκοσι ημέρες μετά το ατύχημα. Συνέχισε νοσηλευόμενη στη ΜΕΘ επί ένα περίπου μήνα. Εκεί παρέμεινε υπό μηχανική υποστήριξη επί μακρόν. Κατ' αρχήν ήταν διασωληνωμένη με στοματοτραχειακό σωλήνα επί δύο εβδομάδες. Εν συνεχεία παρέμεινε αποσωληνωμένη επί τριήμερον. Ακολούθησε νέα διασωλήνωση της τραχείας με στοματοτραχειακό σωλήνα, ο οποίος παρέμεινε επί δύο ακόμα εβδομάδες. Εν τω μεταξύ διαγνώστηκε και υπηπατικό απόστημα, το οποίο παροχετεύθηκε με την τοποθέτηση καθετήρα με διαδερμική παρακέντηση υπό καθοδήγηση υπολογιστικού τομογράφου. Μετά τη δεύτερη αποσωλήνωση της τραχείας η ασθενής εμφάνιζε έντονο βήχα ιδιαίτερα μετά την κατάποση υγρών ή στερεών τροφών. Ετέθη η υπόνοια τραχειοοισοφαγικού συριγγίου, του οποίου η διάγνωση βεβαιώθηκε ακτινολογικώς μετά από κατάποση βαριούχου πολτού, οπότε το σκιαγραφικό υγρό εισήλθε στην τραχεία. Η βρογχοσκόπηση έδειξε έλλειμμα διαστάσεων περίπου 2x1 cm κατά την υμενώδη μοίρα της τραχείας (Εικ. 1). Αμέσως ετέθη ένδειξη χειρουργικής θεραπείας του συριγγίου.

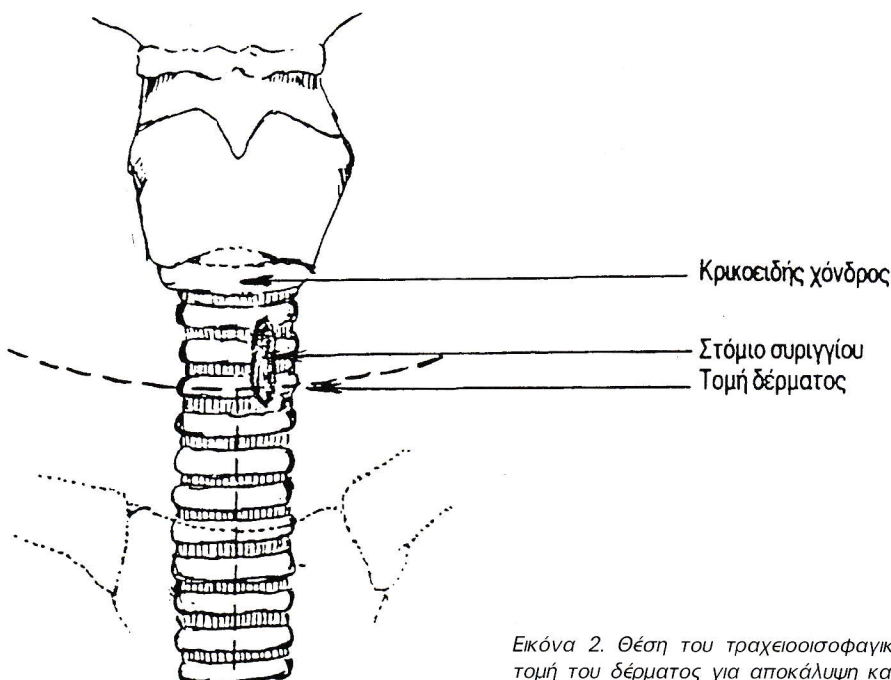
Η ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο σαράντα ημέρες μετά την εισαγωγή της στο Νοσοκομείο μας και εννιά ημέρες μετά τη δεύτερη αποσωλήνωση της τραχείας. Κατ' αρχήν έγινε βρογχοσκόπηση με άκαμπτο βρογχοσκόπιο. Η βρογχοσκόπηση έδειξε ότι η απόσταση του άνω ορίου του συριγγίου από τις φωνητικές χορδές ήταν 3 cm και η απόσταση του κάτω ορίου από την τρόπιδα ήταν 7,5 cm.

Η ασθενής τοποθετήθηκε στο χειρουργικό τραπέζι



Εικόνα 1. Βρογχοσκοπική εικόνα τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Το λεπτό βέλος δείχνει το έλλειμμα της υμενώδους μοίρας και το ευρύ βέλος τον αυλό της τραχείας.

σε ύπτια θέση με το κεφάλι σε υπερέκταση. Διασωληνώθηκε η τραχεία με το στοματοτραχειακό σωλήνα. Υπό γενική ενδοτραχειακή αναισθησία έγινε εγκάρσια τραχηλική τομή και μέση στερνοτομή μέχρι τη μεσότητα του στέρνου. Οι ιστοί που περιέβαλλαν το συρίγγιο ήταν φλεγμονώδεις και σαθροί (Εικ. 2). Παρασκευάστηκε η τραχεία από το θυρεοειδή χόνδρο



Εικόνα 2. Θέση του τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Σημειώνεται η χειρουργική τομή του δέρματος για αποκάλυψη και διόρθωση του συριγγίου.

μέχρι το ύψος της ανωνύμου αρτηρίας και διετάμη εγκαρσίως κάτω απ' το κατώτερο όριο του συριγγίου. Αποσύρθηκε ο στοματοτραχειακός σωλήνας και το περιφερικό τμήμα της τραχείας διασωληνώθηκε με διατραχειακό σωλήνα (Εικ. 3). Αποκολλήθηκε προσεκτικά η υμενώδης μοίρα της τραχείας απ' τον οισοφάγο, μέχρις ότου αποκαλύφθηκε το έλλειμμα του πρόσθιου τοιχώματος αυτού. Το έλλειμμα αυτό συρράφθηκε και καλύφθηκε με μικρό κρημνό από τους μυς τους κάτωθεν του υοειδούς (Εικ. 4). Έγινε εκτομή δακτυλιοειδούς τμήματος της τραχείας μήκους 3,5 cm, που περιελάμβανε το έλλειμμα και το σαθρό τμήμα της υμενώδους μοίρας. Έγινε συμπλησίαση και τελικο-τελική αναστόμωση της τραχείας με διακεκομμένα απορροφήσιμα ράμματα (Εικ. 5). Πριν από το πέρας της αναστόμωσης αφαιρέθηκε ο διατραχειακός σωλήνας και προωθήθηκε στο περιφερικό τμήμα της τραχείας ο στοματοτραχειακός σωλήνας. Μετά το πέρας της επέμβασης, η ασθενής αποσωληνώθηκε αμέσως και διακομίστηκε πάλι στη ΜΕΘ. Ο αυχέννας διατηρήθηκε σε θέση μόνιμης κάμψης για μία περίπου εβδομάδα. Η μετεγχειρητική πορεία ήταν ομαλή.

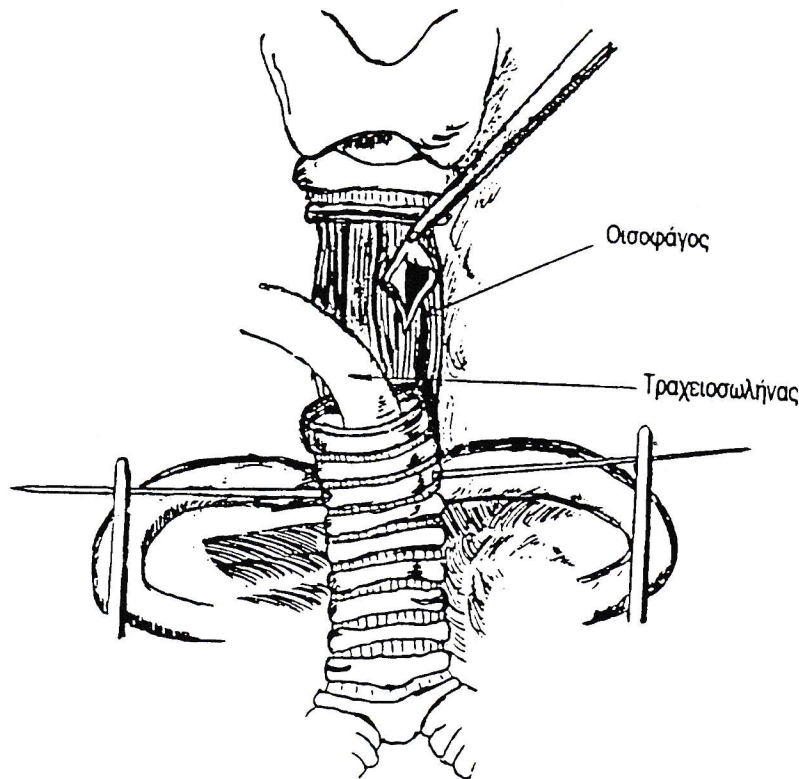
Το Μάιο του 1997 η ασθενής επανεισήχθη στο Νοσοκομείο μας για αντιμετώπιση πυορροούντος συ-

ριγγίου του θωρακικού τοιχώματος, συνεπεία διαπίστωσης των συρμάτων των πλευρών. Στο πλαίσιο του προεγχειρητικού ελέγχου έγινε σπироειδής τομογραφία της τραχείας (Εικ. 7).

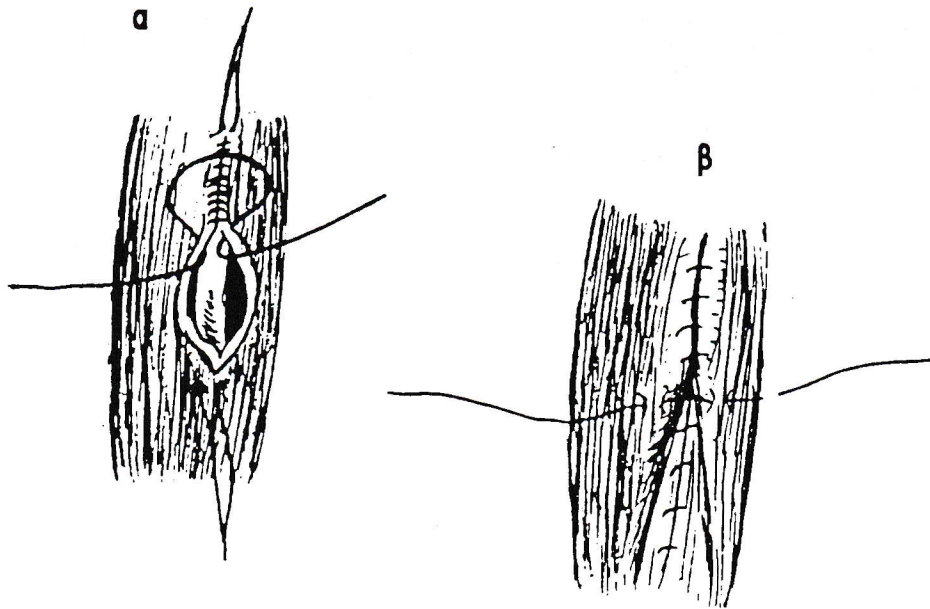
Η ασθενής δεν εμφάνιζε κανένα σύμπτωμα στενώσεως των αεροφόρων οδών. Για την αντιμετώπιση του πυορροούντος συριγγίου, την 10.5.1997 υποβλήθηκε σε επέμβαση υπό γενική ενδοτραχειακή νάρκωση, την οποία ανέχθηκε χωρίς κανένα πρόβλημα.

Σήμερα, 23 μήνες μετά το ατύχημα και περίπου 21 μήνες μετά την επέμβαση, η ασθενής βρίσκεται υπό πλήρη επαγγελματική δραστηριότητα, δεν δυσπνοεί, δεν έχει δυσχέρεια κατά την κατάποση υγρών ή στερεών τροφών και η γενική κατάστασή της είναι άριστη.

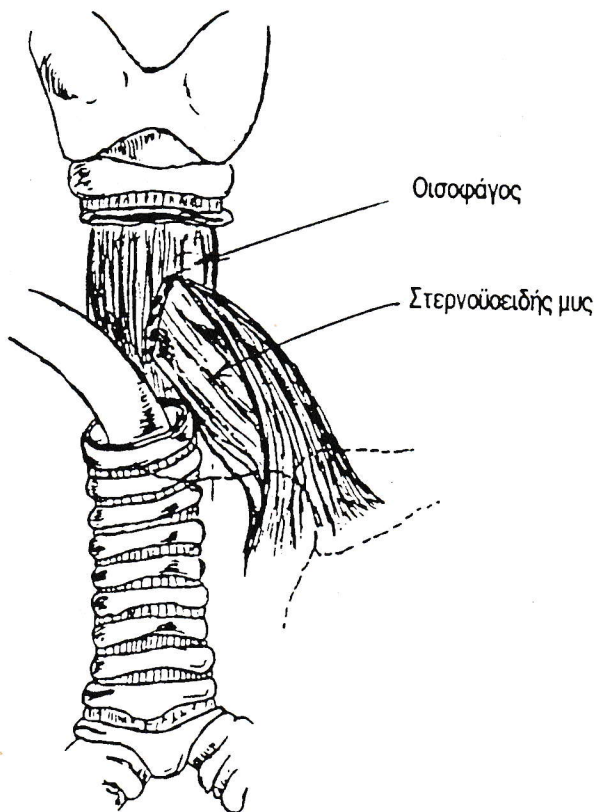
Ασθενής 2. Άνδρας 38 ετών, έπεσε θύμα εργατικού ατυχήματος το Φεβρουάριο 1996 και διακομίστηκε σε κωματώδη κατάσταση στο τοπικό Νοσοκομείο, όπου διαπιστώθηκε βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση και κατάγματα πλευρών δεξιά. Έγινε αμέσως διασωλήνωση της τραχείας και ο ασθενής διακομίστηκε στην Αθήνα, όπου νοσηλεύτηκε αλληλοδιαδόχως σε τρία Νοσοκομεία. Στο πρώτο νοσηλεύτηκε επί μία ημέρα, στο δεύτερο 19 ημέρες και στο τρίτο 75 ημέρες. Καθ'



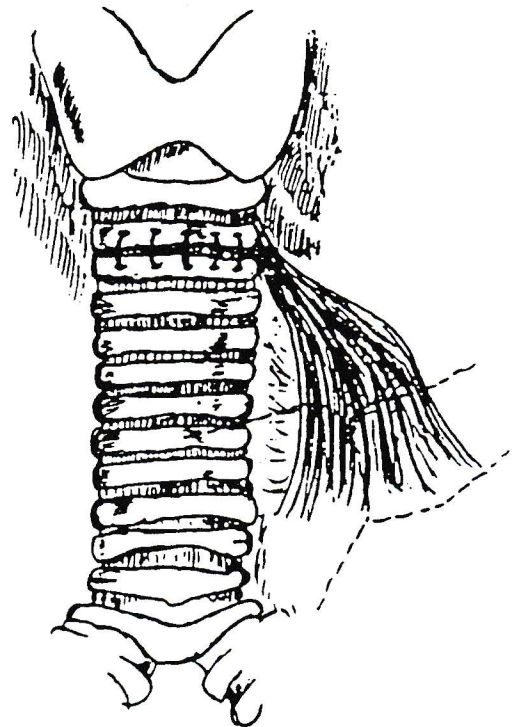
Εικόνα 3. Το πάσχον τμήμα της τραχείας έχει εκταμεί και έχει αποκαλυφθεί ο οισοφάγος με το έλλειμμα επί του τοιχώματός του. Ο στοματοτραχειακός σωλήνας έχει αποσυρθεί προς το στόμα και το περιφερικό τμήμα της τραχείας έχει διασωληνωθεί με διατραχειακό σωλήνα διαμέσου του οποίου γίνεται ο αερισμός των πνευμόνων της ασθενούς.



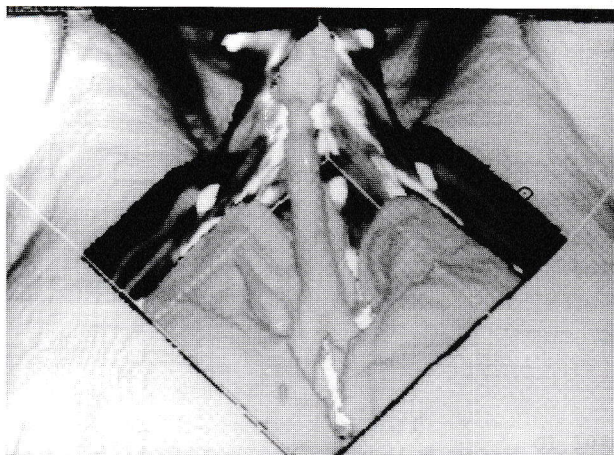
Εικόνα 4. Σύγκλιση του ελλείμματος του τοιχώματος του οισοφάγου.



Εικόνα 5. Το συρραφέν έλλειμμα του τοιχώματος του οισοφάγου καλύπτεται με καλώς αιματούμενο κρημό από μύς κάτωθεν του υσιειδούς. Ο μυϊκός κρημός θα παρεμβάλλεται μεταξύ οισοφάγου και υμενώδους μοίρας της τραχείας για πρόληψη υποτροπής του συριγγίου.



Εικόνα 6. Τελικό αποτέλεσμα: το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο έχει συγκλεισθεί. Το πάσχον τμήμα της τραχείας έχει εκταμεί. Έχει γίνει τελικο-τελική αναστόμωση της τραχείας και έχει αφαιρεθεί ο στοματοτραχειακός σωλήνας.



Εικόνα 7. Τρισδιάστατη ανασύσταση του σχήματος της τραχείας και των βρόγχων με χρήση σπρωειδούς υπολογιστικού τομογράφου. Η διάμετρος της τραχείας είναι του ίδιου μεγέθους σε όλο το μήκος της και γι' αυτό δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί το επίπεδο στο οποίο έγινε η αναστόμωση. Η εικόνα είναι η πρώτη δημοσιευόμενη στην Ελληνική Βιβλιογραφία.

όλο αυτό το διάστημα βρισκόταν συνεχώς υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Απ' το τρίτο Νοσοκομείο διακομίστηκε στη ΜΕΘ του Νοσοκομείου μας με διάγνωση: "βαριά κρανιοεγκεφαλική κάκωση με διάχυτο οίδημα του εγκεφάλου, πολλαπλά κατάγματα σπλαγχνικού κρανίου, υπόνοια κατάγματος πλευρών, κατάγματα αριστερού κάτω άκρου, πνευμονία από *Klebsiella*, *Pseudomonas* και *Acinetobacter* και νεφρική ανεπάρκεια".

Κατά τη διακομίδή του στο Νοσοκομείο μας ο ασθενής έφερε τραχειοστομία και ρινογαστρικό καθετήρα από τον οποίο γινόταν εντερική θρέψη. Δεν είχε επικοινωνία με το περιβάλλον. Εμφάνιζε παραπληγία και δεξιά ημιπληγία. Στα έντονα επώδυνα ερεθίσματα απαντούσε μόνο με κάμψη του αριστερού άνω άκρου. Η γενική του κατάσταση εμφάνιζε συνεχώς επιδείνωση. Ο ασθενής παρουσίασε σηψαιμία. Επανειλημμένες αιμοκαλλιέργειες ανέπτυξαν *Klebsiella*, *Pseudomonas Aeruginosa* και μύκητες. Την ένατη ημέρα της νοσηλείας του αναρροφήθηκε από τον τραχειοσωλήνα τροφή απ' την εντερική θρέψη που εχορηγείτο από το ρινογαστρικό σωλήνα. Η ακτινογραφία του τραχήλου έδειξε μεγάλη διαύγαση στο μέσον του τραχήλου, η οποία αντιστοιχούσε στον ασκό του τραχειοσωλήνα. Αφαιρέθηκε προσωρινά ο τραχειοσωλήνας και έγινε εισαγωγή του βρογχοσκοπίου διά μέσου του τραχειοστόματος. Διαπιστώθηκε έλλειμμα στην υμενώδη μοίρα της τραχείας διαστάσεων 3x1,5 cm περίπου και ευρεία επικοινωνία με τον οισοφάγο, διαμέσου της οποίας ήταν ορατός ο ρινογαστρικός σωλήνας. Λόγω της βαριάς σηπτικής κατάστασης του ασθενούς κρίθηκε αναγκαίο να μη

γίνει σε πρώτο χρόνο χειρουργική διόρθωση του τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Ο ασθενής οδηγήθηκε στο χειρουργείο, όπου έγινε τραχηλική εκστόμωση του οισοφάγου, απολίνωση του οισοφάγου στην καρδιακή του μοίρα, γαστροστομία και νηστιδοστομία. Μετά την επέμβαση ο ασθενής επανήλθε στη ΜΕΘ και συνεχίστηκε η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής του διαμέσου της τραχειοστομίας. Παρά την επέμβαση η σηψαιμία δεν ελέγχθηκε. Ο ασθενής ανέπτυξε ανεπάρκεια πολλών οργάνων και κατέληξε τη δέκατη πέμπτη μετεγχειρητική ημέρα.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο είναι μία σχετικώς σπάνια επιπλοκή της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Σε μία μεγάλη διεθνή σειρά 5.772 ασθενών, οι οποίοι είχαν υποβληθεί σε τραχειοστομία και βρισκόνταν υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με θετική πίεση, η συχνότητα ανάπτυξής του ήταν 0,5%⁴. Οι κυριότεροι ενοχοποιητικοί παράγοντες για την ανάπτυξή του είναι: Αυξημένη πίεση του ασκού του τραχειοσωλήνα, παρατεταμένη διασωλήνωση της τραχείας, αυξημένες πιέσεις των αεραγωγών, αυξημένη κινητικότητα του τραχειοσωλήνα, φλεγμονές του αναπνευστικού ή του οισοφάγου, υπόταση, χρήση κετοστεροειδών, χρήση ρινογαστρικού σωλήνα, προχωρημένη ηλικία, το γυναικείο φύλο και ο ινσουλινοεξαρτώμενος σακχαρώδης διαβήτης^{1,5-8}. Πίεση στον ασκό του τραχειοσωλήνα μεγαλύτερη από 30 cm στήλης ύδατος, προκαλεί μειωμένη άρδευση των τριχοειδών του βλεννογόνου της τραχείας, ενώ πίεση μεγαλύτερη από 50 cm στήλης ύδατος, συνήθως οδηγεί σε πλήρη διακοπή της αιματικής ροής στο επιθήλιο της τραχείας¹⁰. Η παρουσία ρινογαστρικού σωλήνα στον οισοφάγο επιτείνει την πίεση του οπίσθιου τοιχώματος της τραχείας από τον ασκό. Το αποτέλεσμα είναι ελκωτική τραχείτις με συνοδό καταστροφή της υμενώδους μοίρας της τραχείας και διάβρωση προς τον οισοφάγο¹.

Οι άρρωστοι εμφανίζουν συχνές εισροφήσεις και πρακτικώς καταλήγουν όλοι από πνευμονίτιδες ή από πνευμονικά αποστήματα ή από προοδευτικώς επιδεινούμενη αναπνευστική ανεπάρκεια ή από ασφυξία λόγω μαζικής εισρόφησης⁶.

Αμφότεροι οι άρρωστοι, που παρουσιάζονται σ' αυτή την ανακοίνωση, είχαν παρατεταμένη διασωλήνωση της τραχείας. Η υπόνοια της διάγνωσης ετέθη στην πρώτη άρρωση από τη συμπτωματολογία της και στο δεύτερο άρρωστο από την αναρρόφηση από τον τραχειοσωλήνα τροφής, η οποία εχορηγείτο από το ρινογαστρικό καθετήρα. Η ακτινολογική απεικόνιση του τραχειοοισοφαγικού συριγγίου στην πρώτη άρρωση και η βρογχοσκόπηση σε αμφοτέρους τους αρρώστους επιβεβαίωσαν τη διάγνωση.

Το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο απαιτεί άμεση αντιμετώπιση μόλις αυτό διαγνωστεί. Η αντιμετώπιση δυνατόν να είναι συντηρητική ή ριζική.

Η συντηρητική αντιμετώπιση εφαρμόζεται επί ασθενών με βαριά γενική κατάσταση, οι οποίοι δεν μπορούν να υποβληθούν σε ριζική θεραπεία. Σ' αυτούς τους ασθενείς αφαιρείται ο ρινογαστρικός καθετήρας, ενώ ο τραχειοσωλήνας προωθείται στην τραχεία, ώστε ο ασκός του να βρίσκεται σε επίπεδο χαμηλότερο από εκείνο του συριγγίου. Επίσης εκτελούνται νηστιδοστομία για θρέψη του αρρώστου, γαστροστομία για παροχέτευση των γαστρικών υγρών, απολίνωση του οισοφάγου στην καρδιακή του μοίρα για αποφυγή παλινδρόμησης γαστρικών υγρών στον οισοφάγο και ενδεχομένως φαρυγγοστομία για παροχέτευση των υγρών του στοματοφάρυγγα¹¹. Με τη συντηρητική αντιμετώπιση επιδιώκεται βελτίωση της γενικής κατάστασης του αρρώστου, ώστε αυτός να μην έχει ανάγκη μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής και να αποσωληνωθεί. Όταν ο ασθενής αποσωληνωθεί, ακολουθεί η τελική διόρθωση της βλάβης^{12,13}. Η τεχνική αυτή ακολουθήθηκε στο δεύτερο άρρωστο μας λόγω της εξαιρετικά βαριάς κατάστασής του. Ο ασθενής όμως κατέληξε και δεν δόθηκε η ευκαιρία για οριστική διόρθωση της βλάβης. Υπάρχουν ορισμένοι συγγραφείς που υποστηρίζουν ότι η διόρθωση της βλάβης πρέπει να γίνεται σε πρώτο χρόνο, με σκοπό τη μείωση της μόλυνσης των πνευμόνων και τον περιορισμό του χρόνου χρήσης της μηχανικής αναπνοής¹⁴. Γενικά όμως προτιμάται η τελική διόρθωση να γίνεται μετά την απομάκρυνση του ασθενούς από τον αναπνευστήρα, γιατί μετά την εκτομή της τραχείας ανενδείκνυται η χρήση μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής λόγω του κινδύνου ρήξης της τραχείας¹¹.

Η ριζική αντιμετώπιση στους περισσότερους αρρώστους που επιδέχονται χειρουργική θεραπεία, συνίσταται σε δακτυλιοειδή εκτομή του πάσχοντος τμήματος της τραχείας και τελικο-τελική αναστόμωση του αεραγωγού με ταυτόχρονη σύγκλειση του οισοφαγικού ελλείμματος^{11,12,15}. Αυτή η αντιμετώπιση εφαρμόστηκε στην πρώτη ασθενή μας. Απαιτείται προσοχή κατά την παρασκευή και αποκόλληση της τραχείας από τον οισοφάγο για να αποφευχθεί κάκωση των παλινδρομών λαρυγγικών νεύρων. Σημαντικοί παράγοντες για την εξασφάλιση καλού αποτελέσματος είναι η ακριβής τεχνική, η αποφυγή της τάσης στην αναστόμωση και η παρεμβολή καλώς αιματούμενων

ιστών, π.χ. μυών, μεταξύ της υμενώδους μοίρας της τραχείας και του οισοφάγου. Στις δύο μεγαλύτερες σειρές που έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα^{11,12}, σημειώθηκε εγχειρητική θνητότητα 11% και 30% αντίστοιχα. Αρκετοί ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή του συριγγίου ή στένωση της τραχείας και χρειάστηκε να επαναχειρουργηθούν.

Εκ των ανωτέρω προκύπτει ότι το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο αποτελεί εξαιρετικώς βαριά επιπλοκή, η οποία δύσκολα μπορεί να αποκατασταθεί. Λόγω της βαρύτητάς της πρέπει να καταβάλλεται κάθε προσπάθεια για πρόληψή της. Τα μέτρα που πρέπει να λαμβάνονται για πρόληψη αυτής της επιπλοκής επί των ασθενών που βρίσκονται υπό μηχανική υποστήριξη της αναπνοής¹, είναι τα ακόλουθα:

- Οι πιέσεις στον ασκό του τραχειοσωλήνα να ελέγχονται συχνά και να μην ξεπερνούν τα 30 cm στήλης ύδατος.
 - Να αποφεύγεται υπερβολική κάμψη ή έκταση της κεφαλής του ασθενούς.
 - Οι ρινογαστρικοί σωλήνες να είναι κατασκευασμένοι από μαλακό υλικό ώστε να μην τραυματίζουν το βλεννογόνο του οισοφάγου.
 - Η θρέψη του ασθενούς να υποστηρίζεται επαρκώς με διαλύματα παρεντερικής ή εντερικής θρέψης.
 - Να γίνεται έγκαιρη αντιμετώπιση λοιμώξεων του οισοφάγου^{7,8} (ερπητική, μυκητιασική οισοφαγίτις κ.ά.) και των λοιμώξεων του αναπνευστικού.
 - Ασθενείς με βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια που χρειάζονται μεγαλύτερο όγκο εισπνεόμενου αέρα καθώς και εκείνοι που χρειάζονται υψηλότερες πιέσεις του ασκού για τη διατήρηση πλήρους επαφής με την τραχεία, διατρέχουν ιδιαίτερο κίνδυνο για την ανάπτυξη τραχειοοισοφαγικού συριγγίου. Η χρήση αναπνευστήρων υψηλής ροής (High Frequency Jet Ventilation) είναι χρήσιμη στους ασθενείς αυτούς για την αντιμετώπιση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και για την εξοικονόμηση χρόνου για την οριστική θεραπεία.
- Συμπεραίνεται ότι το τραχειοοισοφαγικό συρίγγιο αποτελεί βαριά επιπλοκή της μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής. Ο γιατρός που αντιμετωπίζει τέτοιους ασθενείς πρέπει να είναι ενήμερος γι' αυτή την επιπλοκή, να λαμβάνει όλα τα απαραίτητα μέτρα για την πρόληψή τους και όταν αυτή εμφανιστεί, να τη διαγιγνώσκει αμέσως και να εφαρμόζει την πρόσθετη θεραπεία, το ταχύτερο δυνατόν.

Summary

Surgical management of tracheoesophageal fistula secondary to mechanical ventilation

Th. Dosios, E. Misiakos, E. Kaperonis, P. Karam, F. Clouva

Two patients suffering from tracheoesophageal fistula secondary to mechanical ventilation are presented. The first patient has been submitted to successful surgical correction of the fistula. The second patient who

has been submitted to conservative management because of his poor general condition died of multiple organ failure. The literature is briefly reviewed. It is concluded that tracheoesophageal fistula is a serious complication of mechanical ventilation. The doctor who is responsible for the management of patients on mechanical ventilation should be able to prevent this complication, to recognize it and to treat it.

Key words: Tracheoesophageal fistula, Mechanical ventilation, Intubation, Surgical management.

PNEUMON 1997, 10 (2): 129-135

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Payne DK, Anderson WM, Romero MD, Wissing DR, Fowler M. Tracheoesophageal fistula formation in intubated patients: risk factors and treatment with HFJV. *Chest* 1990, 98:161-4.
2. Grillo HC, Donahue DM, Mathisen DJ, Wain JC, Wright CD. Post intubation tracheal stenosis. Treatment and results. *J Thorac Cardiovasc Surgery* 1995, 109:486-92.
3. Wimmer-Grefnecker G, Gross C, Mair R, Klima U, Harringer W, Brucke P. Coronary disease and tracheal stenosis with tracheoesophageal fistula: a combined surgical procedure. *Cardiovasc Surg* 1994, 2:226-8.
4. Harley HR. Ulcerative tracheoesophageal fistula during treatment by tracheostomy and intermittent positive-pressure ventilation. *Thorax* 1972, 27:338-52.
5. Kastanos N, Estopa Miro R, Merin Perez A, Xaubet Mir A, Agusti-Vidal A. Laryngotracheal injury due to endotracheal intubation: Incidence, evolution and predisposing factors. A long-term study. *Crit Care Med* 1983, 11:362-67.
6. Hedden M, Ersoz CJ, Safar P. Tracheoesophageal fistulas following prolonged artificial ventilation via cuffed tracheostomy tubes. *Anesthesiology* 1969, 31:281-9.
7. Obrecht WF Jr, Richter JE, Olympio GA, Gelfmond DW. Tracheoesophageal fistula: serious complication of infectious esophagitis. *Gastroenterology* 1984, 87:1174-9.
8. De Gaeta L, Levine MS, Guglielmi GE, Raffensperger EC, Laufer I. Herpes esophagitis in an otherwise healthy patient. *AJR* 1985, 144:1205-6.
9. Gaynor EB, Greenberg SB. Untoward sequelae of prolonged intubation. *Laryngoscope* 1985, 95:1461-7.
10. Seegobin RD, Van Hasselt GL. Endotracheal cuff pressure and tracheal mucosal blood flow: endoscopic study of effects of four large volume cuffs. *Br Med J* 1984, 288:965-8.
11. Mathisen DJ, Grillo HC, Wein JC, Hilgenberg AD. Management of acquired non-malignant tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1991, 52:759-65.
12. Couraud L, Bercovici D, Zanotti L, Velly JF, Dubrez J. Treatment of esophagotracheal fistula secondary to respiratory intensive care. Report of 70 cases. *Ann Chir* 1989, 43:677-81.
13. Marzelle J, Darteville P, Khalife J, Rojas-Miranda A, Chapelier A, Lévassieur P. Surgical management of acquired post-intubation tracheoesophageal fistulas. *Eur J Cardiothor Surg* 1989, 3:499-503.
14. Thomas AN. The diagnosis and treatment of tracheoesophageal fistula caused by cuffed tracheal tube. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1973, 65:612-9.
15. Grillo HC, Moncure AC, McEnamy MT. Repair of inflammatory tracheoesophageal fistula. *Ann Thorac Surg* 1976, 22:112-9.

Η εργασία παρελήφθη στις 31.1.97 και εγκρίθηκε στις 13.10.97.

ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΕΘΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ SELECTIONS FROM THE LITERATURE

Η διαγνωστική αξία της βιοψίας πνευμονικού ιστού και ιστοκαλλιέργειας στις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού

Randall J. Harris, Matthew G. Saltarelli, John A. Washington, et al. *The Diagnostic Utility of Bronchoscopic Biopsy and Tissue Culture in Lower Respiratory Infections. Journal of Bronchology, 2:293-298, 1995.*

Μελετήθηκαν περιπτώσεις ασθενών με πνευμονία, στους οποίους το αιτιοπαθογόνο δεν θα πρέπει να ήταν σύνηθες, καθότι το άρθρο αναφέρεται σε ασθενείς με πνευμονία που νοσηλεύονταν σε Μονάδες τεταρτοβάθμιας περίθαλψης (Ειδικές Νοσηλευτικές Μονάδες). Σε τέτοιους ασθενείς έγινε σύγκριση των αποτελεσμάτων που ελήφθησαν: α) με τη βιοψία πνεύμονα σε συνδυασμό με ιστική καλλιέργεια και β) με τη βρογχοκυψελιδική έκπλυση και το προστατευμένο BAL.

Μελετήθηκαν 45 τέτοιοι ασθενείς και αιτιολογική διάγνωση επιτεύχθηκε σε 34 από αυτούς (76%). Τα παθογόνα που απομονώθηκαν ήσαν: κυτταρομεγαλοϊός, βακτηρίδια, *Pneumocystis carinii*, μυκοβακτηρίδιο, μύκητες και αναπνευστικός συγκυτιακός ιός.

Ο συνδυασμός της βιοψίας του πνεύμονα με ιστική καλλιέργεια υπερέτρησε στην ανεύρεση του υπεύθυνου μικροοργανισμού, σε μια μόνο περίπτωση. Ο συνδυασμός, όμως, της βιοψίας πνεύμονα με ιστολογική εξέταση του παρεγχύματος, έδωσε επιπρόσθετες πληροφορίες σχετικά με το υπεύθυνο αίτιο σε επιπλέον 13 από τους 45 ασθενείς (29%), σε σχέση με εκείνες που ελήφθησαν με το BAL και το προστατευμένο (protected) BAL.

Τα συμπεράσματα είναι ότι, ο συνδυασμός του BAL και του προστατευμένου BAL με τη βιοψία πνεύμονα για ιστολογική εξέταση αυξάνει πολύ τη διαγνωστική δυνατότητα σε ασθενείς με διάχυτα πνευμονικά διηθήματα, ενώ οι επιπλοκές της μεθόδου είναι πνευμοθώρακας (σε 3 επί 45 ασθενών) και ήπια αιμορραγία (σε 3 επί 45 ασθενών).

Σχολιασμός του άρθρου: Το πρόβλημα της επιμέρους πύκνωσης με ανάλογα κλινικά στοιχεία (πυρετός, βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια, υποξυγοναιμία) είναι συνηθισμένο στις Μονάδες τριτοβάθμιας περίθαλψης και μάλιστα στις Ειδικές Μονάδες (ΜΕΘ, ΜΑΦ,

Ειδικά Κέντρα Λοιμώξεως). Η αντιμετώπιση, μέχρι σήμερα, όλων αυτών των λοιμώξεων είχε ως στόχο την κατά το δυνατόν αιτιολογική προσέγγιση, δηλαδή την ανεύρεση του αιτιολογικού παράγοντα που προκαλεί τη λοίμωξη. Προς τούτο, όλες οι προσπάθειες συνείκλιναν στην παράκαμψη του ρινοφάρυγγα, όπου η επιμόλυνση των εκκρίσεων ήταν αναπόφευκτη. Η διατραχειακή αναρρόφηση των εκκρίσεων και η βρογχοσκόπηση με λήψη υλικού μέσω προστατευμένης βούρτσας, προσπάθησαν, παρακάμπτοντας τον ρινοφάρυγγα, να προσεγγίσουν τον αιτιολογικό παράγοντα, λαμβάνοντας πλέον αντιπροσωπευτικό δείγμα εκκρίσεων. Είναι γεγονός όμως, ότι τα ποσοστά αιτιολογικής διάγνωσης λίγο μόνον αυξήθηκαν και έφθασαν περίπου στο 50%.

Η χρησιμοποίηση της βρογχοκυψελιδικής εκπλύσεως αποσκοπεί αφενός μεν στην παράκαμψη του ανώτερου αεραγωγού, αφετέρου δε στην κατά το δυνατόν μεγιστοποίηση του λαμβανόμενου όγκου των εκκρίσεων, ώστε να αυξηθεί και η πιθανότητα ανεύρεσης του αιτιολογικού παράγοντα. Η μέθοδος αυτή αποδείχθηκε ιδιαίτερα χρήσιμη στις περιπτώσεις ασθενών με ανοσοκαταστολή, όπου η διάγνωση προσεγγίζεται για τις περιπτώσεις της πνευμονίας από *Pneumocystis carinii* σε ποσοστό άνω του 90% και για τις περιπτώσεις πνευμονίας από κυτταρομεγαλοϊό, σε ποσοστό άνω του 80%.

Στην περίπτωση του άρθρου τονίζονται τα εξής:

(1) Δεν αναφέρεται η μέθοδος στην οποιαδήποτε πνευμονία (κοινότητας, ενδονοσοκομειακή, ακόμα και σε ανοσοκασταλμένους), παρά στις περιπτώσεις, όπου η συνήθης αντιβίωση, έστω και εμπειρική, δεν αποδίδει. Για το λόγο αυτό, χρησιμοποιείται και όρος "ασθενείς τεταρτοταγών μονάδων ιατρικής φροντίδας". Τούτο, άλλωστε, φαίνεται και από τα απομονωθέντα παθογόνα (*Pneumocystis*, κυτταρομεγαλοϊός, μυκοβακτηρίδιο φυματίωσης). Αφορά, δηλαδή, σε ασθενείς με μη ανταποκρινόμενες στη συνήθη αγωγή πνευμονίες, που πιθανόν να είναι και ανοσοκατασταλμένοι.

(2) Η μέθοδος είναι απλή, αλλά απαιτείται ακτινοσκοπική υποστήριξη. Ο λόγος είναι ότι με την ακτινοσκόπηση κατευθύνεται το βρογχοσκόπιο στη σωστή περιοχή για λήψη ιστοτεμαχιδίων και ότι επίσης, έτσι αποφεύγεται η μη έγκαιρη διάγνωση του πιθανώς συμβαίνοντος πνευμοθώρακα.

(3) Η τεχνική της καλλιέργειας από το Εργαστήριο, απαιτεί ειδική εμπειρία από το Μικροβιολόγο και εξασφάλιση της σωστής τοποθέτησης των δειγμάτων.

(4) Οι επιπλοκές είναι μάλλον ασήμαντες.

Συμπερασματικά, σε ειδικές ομάδες πληθυσμού, με επιμένουσα πνευμονία, θα μπορούσε από έμπειρο βρογχοσκόπο με εξασφάλιση ακτινοσκόπησης και σωστής μικροβιολογικής και ιστολογικής υποστηρίξεως, η μέθοδος αυτή να βοηθήσει σημαντικά στη διάγνωση του αιτίου της νόσου.

Β. Σ. Πολυχρονόπουλος

Τα αποτελέσματα της εφαρμογής προγράμματος αποκατάστασης στη δοκιμασία ασκήσεως και στην ποιότητα ζωής. Μελέτη με τυχαίοποιημένο δείγμα σε σχέση με ομάδα συγκριτικού ελέγχου.

W. Cambach, R. Chadwick-Straver, R. Wagenaar, et al. Eur Respir J 1997; 10:104-113.

Η ανωτέρω μελέτη έχει σκοπό να διερευνήσει το πόσο αποτελεσματικά είναι τα προγράμματα αποκατάστασης στην ποιότητα ζωής και στην ικανότητα για άσκηση, σε ασθενείς που πάσχουν από βρογχικό άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Έτσι, λοιπόν, συγκρίθηκε η ποιότητα ζωής και η ικανότητα για άσκηση μιας ομάδας ασθενών με ΧΑΠ ή άσθμα, η οποία υποβλήθηκε προηγουμένως σε πρόγραμμα αποκατάστασης, με μια άλλη ομάδα ασθενών με τα ίδια νοσήματα, η οποία δεν είχε συμμετάσχει σε πρόγραμμα αποκατάστασης.

Η περίοδος των ασκήσεων αποκατάστασης για την πρώτη ομάδα διήρκεσε 6 μήνες, εκτελείτο από φυσικοθεραπευτές και περιελάμβανε ασκήσεις αναπνοής, αποτελεσματικής αποχρέμψης και τεχνικές χαλάρωσης μετά τις ασκήσεις. Η δοκιμασία ασκήσεως και για τις δύο ομάδες εκτιμήθηκε με τη χρησιμοποίηση εργομετρικών ασκήσεων και 6 λεπτών βαδίσματος, ενώ η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο της χρόνιας αναπνευστικής νόσου. Το ερωτηματολόγιο αυτό περιλάμβανε την εμφάνιση δύσπνοιας, κοπώσεως, τη μεταβολή συναισθήματος και την επιδεξιότητα σε δεδομένες ασκήσεις.

Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι η ομάδα των ασθενών που είχε υποβληθεί στο πρόγραμμα αποκατάστασης, έδειξε μεγάλη διαφορά στην ικανότητα για άσκηση και στην ποιότητα ζωής, σε σχέση

με την ομάδα που δεν υποβλήθηκε στο πρόγραμμα αυτό.

Σχολιασμός του άρθρου: Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το χρόνιο βρογχικό άσθμα (το δεύτερο μπορεί να ενσωματώνεται ως κλινική αντοχή στο πρώτο), αποτελούν διεθνώς μέγα πρόβλημα για την κοινωνία, τόσο διότι είναι η τέταρτη αιτία θανάτου στις δυτικές χώρες, όσο και για την πρώιμη αναπηρία που προκαλούν. Αυτή η πρώιμη αναπηρία μεταφράζεται, αφενός μεν σε απώλεια εργατωρών, αφετέρου δε σε τεράστιες οικονομικές δαπάνες, καθότι είναι γνωστό ότι οι ασθενείς αυτοί με τις διαρκείς νοσηλείες που επιβαρύνουν σημαντικά το ετήσιο κόστος ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης.

Η αποκατάσταση (rehabilitation) γνωρίζει ευρύτατη εφαρμογή τα τελευταία χρόνια σε όλες τις δυτικές χώρες, με προφανείς στόχους:

(1) Την ένταξη των ατόμων με αναπνευστική ανεπάρκεια στο κοινωνικό σύνολο και την εξασφάλιση καλύτερης ποιότητας ζωής.

(2) Την αποφυγή, κατά το δυνατόν, απωλείας εργατωρών με την απασχόληση τους σε άλλες εργασίες, προφανώς ελαφρύτερες, αλλά αποδοτικές για το κοινωνικό σύνολο.

Με τον τρόπο αυτό δίδεται η διέξοδος σε ένα πρόβλημα αναπηρίας που αντιμετωπίζουν αρκετές περιπτώσεις ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ τα έξοδα τα οποία απαιτούνται για τα προγράμματα αποκατάστασης πιστεύεται ότι αποσκοπούν σε επίτευξη υγιών και παραγωγικών στόχων. Αν και η μέση επιβίωση των ασθενών, σύμφωνα με αρκετές μελέτες, δεν τροποποιείται σημαντικά, εντούτοις πιστεύεται ότι η κοινωνία στο σύνολό της, ευεργετείται περισσότερο από τα προγράμματα αποκατάστασης και αποφεύγονται τα έντονα ψυχολογικά προβλήματα που δημιουργεί μια αναπηρία.

Στην Ελλάδα θα πρέπει να καταβληθεί ιδιαίτερη προσπάθεια για τη δημιουργία προγραμμάτων αποκατάστασης, δεδομένου ότι τα αποτελέσματα της αυξημένης καπνιστικής συνήθειας, τόσο των νέων (13-18 ετών) κατά τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες, όσο και της κατακόρυφης αύξησης της καπνιστικής συνήθειας των γυναικών, θα φανούν μετά το 2010 (οπότε και θα φθάσουν αυτά τα άτομα στην ηλικία που παρατηρείται συνήθως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια). Σκόπιμο, λοιπόν, θα είναι να υπάρχουν ήδη έτοιμα και σε λειτουργία τέτοια προγράμματα αποκατάστασης.

Β. Σ. Πολυχρονόπουλος

Αμφοτερόπλευρες δικτυωτές σκιάσεις των βάσεων του πνεύμονος και αιμόφυρτα πτύελα

ΛΑΜΠΡΟΥ ΠΑΝΑΓΙΩΤΑ¹, ΜΑΥΡΟΥ ΕΙΡΗΝΗ¹, ΖΕΪΜΠΕΚΟΓΛΟΥ ΚΥΡΙΑΚΗ, ΚΩΣΤΑΔΗΜΑ ΕΛΕΝΗ¹,
ΓΙΑΜΠΟΥΔΑΚΗΣ ΠΑΝΤΕΛΗΣ¹, ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΙΔΗΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ², ΤΡΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ¹

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Ιστορικό: Ασθενής, άνδρας, ηλικίας 65 ετών, προσέρχεται με εμπύρετο μέχρι 38° C και αιμόφυρτα πτύελα.

Ατομικό ιστορικό: Ήπια υπέρταση από 10ετίας για την οποία δεν υπεβλήθη σε θεραπευτική αγωγή.

Οικογενειακό ιστορικό: Ο πατέρας του έπασχε από χρόνια νεφρική ανεπάρκεια και απεβίωσε μετά αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο σε ηλικία 77 ετών. Η μητέρα του έπασχε από υπέρταση και απεβίωσε σε ηλικία 77 ετών επίσης από εγκεφαλικό επεισόδιο. Η κόρη του πάσχει από ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Έξεις και τρόπος ζωής: Δεν καπνίζει και δεν κάνει κατάχρηση οινοπνευματωδών ποτών.

Παρούσα νόσος: Ο ασθενής άρχισε πριν από 5 μήνες να παραπονείται για καταβολή των δυνάμεων, εύκολη κόπωση και δύσπνοια προσπαθείας. Συστήθηκε καρδιολογικός έλεγχος και το ηλεκτροκαρδιογράφημα έδειξε διαταραχές της επαναπόλωσης και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας με εικόνα strain, ενώ η δοκιμασία κόπωσης διακόπηκε λόγω παθολογικής απάντησης της αρτηριακής πίεσης. Μετά τη διακοπή της δοκιμασίας και μέχρι το πρώτο λεπτό της αποκατάστασης (recovery) σημειώθηκε κοιλιακή αρρυθμία (ριπές). Ο εργαστηριακός έλεγχος που διενεργήθηκε έδειξε αιματοκρίτη 40,8%, λευκά αιμοσφαίρια 7.500 κκχ με τύπο φυσιολογικό και αιμοπετάλια 372.000 κκχ. Η ηπατική και νεφρική λειτουργία ήταν μέσα στα φυσιολογικά όρια αλλά ο έλεγχος των ούρων με διαγνωστική ταινία έδειξε 3+ αιμοσφαιρίνη. Ο ασθενής υπεβλήθη σε θεραπεία με καρδιολογικά φάρμακα που όμως δέκοψε λόγω της ναυτίας που

παρουσίασε. Κατά το χρονικό διάστημα που μεσολάβησε μέχρι την εισαγωγή του στο νοσοκομείο, ο ασθενής συνέχιζε να παραπονείται για καταβολή δυνάμεων και εύκολη κόπωση. Από 4ημέρου εμφανίζει βήχα με αιμόφυρτα πτύελα και από 24ώρου πυρετό, χωρίς ρίγος, μέχρι 38,3° C.

Αντικειμενική εξέταση: Άτομο αρτιμελές με όψη πάσχοντος και θρέψη ικανοποιητική. Ελαφρά ωχρότητα των επιπεφυκότων.

Ζωτικά σημεία: Αρτηριακή πίεση 180/90 mmHg, σφύξεις 65/min, θερμοκρασία 37,8° C, αναπνοές 20/min.

Τράχηλος: Επισκοπικώς και ψηλαφητικώς μέσα στα φυσιολογικά όρια.

Αναπνευστικό: Ακροαστικώς ελέγχονται λεπτοί μη μουσικοί τελοεισπνευστικοί ρόγχοι, εντονώτεροι στην αριστερή βάση.

Κυκλοφορικό: Καρδιακοί τόνοι ευκρινείς, ρυθμός ομαλός, συστολικό φύσημα εξωθήσεως στο μεσοκάρδιο. Απουσία οιδημάτων των κάτω άκρων.

Πεπτικό: Κοιλιά μαλακή, ευπίεστη, υποχόνδρια αμηλάφητα, εντερικοί ήχοι παρόντες.

Εργαστηριακά ευρήματα:

Γενική αίματος: Αιματοκρίτης 28,3%, Αιμοσφαιρίνη 9g/dl, Λευκά αιμοσφαίρια 10.000/ml (Πολ. 79%, Λεμφ. 12%, Μον. 7%, Ηωσ. 2%), αιμοπετάλια 397.000/ml και TKE 135 mm.

Λοιπές εξετάσεις αίματος: Γλυκόζη 76 mg/dl, ουρία 80 mg/dl, κρεατινίνη 2,8 mg/dl, κάλιο και νάτριο ορού 5,3 και 138,0 mmol, αντίστοιχα. SACE ορού 494/1, PT 14"/14", αντίδραση Coombs (άμεση και έμμεση) αρνητική. Βιολογικός έλεγχος ηπατικής λειτουργίας: SGOT 23 U/L, SGPT 11 U/L, αλκαλική φωσφατάση 42 U/L, LDH 235 U/L, χολερυθρίνη 0,3 mg/dl και γGT 22 U/L.

Γενική εξέταση ούρων: Λεύκωμα 100 mg/dl, ειδικό βάρος 1010, pH 5,15, πυοσφαίρια 20–25 κ.ο.π, ερυ-

¹10η Κλινική Περιφερειακού Γενικού Ν.Ν.Θ.Α. "Η Σωτηρία"

² Παθολογική Κλινική Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Άρτας

Θρά 60–70 κ.ο.π., λεύκωμα ούρων 24ώρου 1 gr.

Αέρια αρτηριακού αίματος: pO_2 76 mmHg, pCO_2 34 mmHg, pH 7,48, $cHCO_3^-$ 25,7, BE +2,5 (στον αέρα).

Ηλεκτροκαρδιογράφημα: Υπερτροφία και strain της αριστερής κοιλίας.

Δερμοαντίδραση Mantoux: Αρνητική.

Ακτινογραφία θώρακος: Αμφοτερόπλευρες ανομοιογενείς δικτυωτές σκιάσεις των βάσεων (Εικόνες 1 και 2).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΟΙ ΧΕΙΡΙΣΜΟΙ

1. Μικροβιολογική εξέταση πτυέλων για κοινά και οξεία: Αρνητική.

2. Κυτταρολογική πτυέλων: Κύτταρα άτυπα λόγω φλεγμονής.

3. Βρογχοσκόπηση: Αριστερό βρογχικό δένδρο: πήγμα αίματος στην είσοδο του στελεχιαίου. Στόμια ελεύθερα χωρίς ενδοβρογχική βλάβη ή ενεργό αιμορραγική εστία. Δεξιό βρογχικό δένδρο: Κυανωτική κηλίδα στον πρόσθιο τμηματικό του άνω. Κυανωτική κηλίδα στο οπίσθιο τοίχωμα του κορυφαίου του κάτω. Υπόλοιπα στόμια ελεύθερα χωρίς αιμορραγική εστία. Η κυτταρολογική εξέταση των βρογχικών εκκρίσεων έδειξε κύτταρα άτυπα λόγω φλεγμονής.

4. Υπολογιστική τομογραφία θώρακος: Απεικονίζονται περιοχές πυκνώσεως σε αμφοτέρα τα πνευμονικά πεδία οι οποίες εντοπίζονται κυρίως στο πρόσθιο τμήμα και την γλωσσίδα του αριστερού άνω λοβού και στους κάτω λοβούς. Έχουν δικτυοειδή μορφολογία και παρουσιάζουν τμηματική κατανομή. Εντός ορισμένων εξ'αυτών παρατηρείται το εκμαγείο του βρογχικού δένδρου. Φυσιολογικά απεικονίζονται τα κορυφαία τμήματα των πνευμόνων. Δεν υπάρχει υπεζωκοτική ή περικαρδιακή συλλογή. Η τραχεία και το βρογχικό δένδρο έχουν φυσιολογική πορεία και κανονικό εύρος. Παρατηρούνται μη διογκωμένοι αποπιτανωμένοι λεμφαδένες σε αμφοτέρες τις πνευμονικές πύλες ως και στο κεντρικό μεσοθωράκιο.

5. Ανοσολογικός έλεγχος: ANA ασθενώς (+), αντι-DNA (-), αντι-ENA (-), cANCA(-), pANCA θετικό με τίτλο αντι-HPO 100 U/ml (φ.τ. έως 6 U/ml).

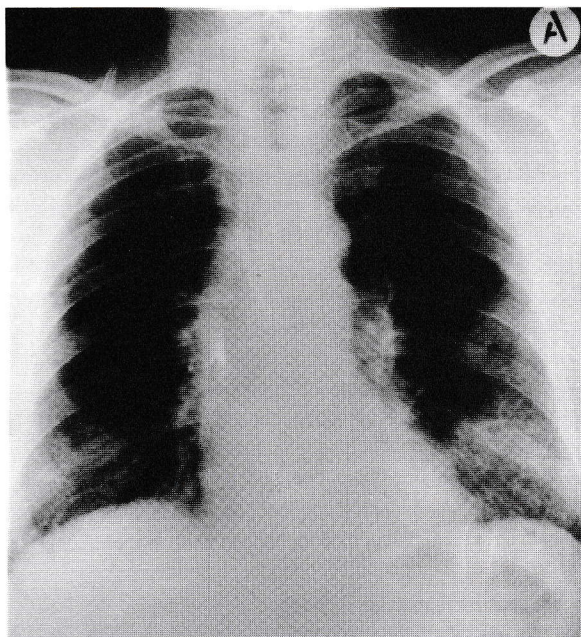
6. Βιοψία νεφρού: Εστιακή τμηματική νεκρωτική υπερπλαστική σπειραματονεφρίτιδα, με μηννοειδείς σχηματισμούς σε ορισμένα σπειράματα. Οι μορφολογικές αλλοιώσεις και τα ευρήματα από τον ανοσοφθορισμό συνηγορούν υπέρ μικροσκοπικού τύπου οξώδους πολυαρτηρίτιδας (μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΝΕΦΡΙΚΩΝ ΣΥΝΔΡΟΜΩΝ

1. Παθήσεις σχετιζόμενες με αυτοαντισώματα:

Σύνδρομο Goodpasture

- Υπέρ: Αιμόπτυση και διάχυτες πνευμονικές σκιά-



Εικόνα 1. Ακτινογραφία θώρακος (κατά μέτωπο). Αμφοτερόπλευρες ανομοιογενείς δικτυωτές σκιάσεις των βάσεων των πνευμόνων.



Εικόνα 2. Ακτινογραφία θώρακος (πλάγια). Αμφοτερόπλευρες ανομοιογενείς δικτυωτές σκιάσεις των βάσεων των πνευμόνων.

σεις, αιματουρία, λευκωματουρία.

– Κατά: Απουσία αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης του σπειράματος (αντι-GBM).

2. Συστηματικές νεκρωτικές αγγειίτιδες:

α) Κοκκιωμάτωση Wegener

– Υπέρ: Αιμόπτυση και πνευμονικές σκιάσεις, επιδεινούμενη νεφρική λειτουργία.

– Κατά: Απουσία ευρημάτων από ανώτερο αναπνευστικό (ρινικός βλεννογόνος, ιγμόρεια, στοματοφάρυγγας), φυσιολογικός τίτλος c-ANCA.

β) Σύνδρομο Churg-Strauss

– Υπέρ: Πνευμονικές σκιάσεις, υπέρταση, πυρετός, απώλεια βάρους, σπειραματονεφρίτις.

– Κατά: Απουσία ηωσινοφιλίας, αλλεργικής ρινίτιδας ή άσθματος.

γ) Μικροσκοπική πολυαγγειίτις:

– Υπέρ: Αιμόπτυση και πνευμονικές σκιάσεις, νεκρωτική σπειραματονεφρίτις, αυξημένος τίτλος pANCA.

– Κατά: ;

δ) Ιδιοπαθής μικτή κρουσφαιριναιμία:

– Υπέρ: Αιμόπτυση με πνευμονική προσβολή, νεφριτικό σύνδρομο με προοδευτική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας.

– Κατά: Απουσία δερματικού εξανθήματος ή πορφύρας, απουσία κρουσφαιρινών και ρευματοειδούς παράγοντα.

ε) Σύνδρομο Αδαμαντιάδη-Behcet:

– Υπέρ: Αιμόπτυση, νεφρική προσβολή

– Κατά: Απουσία δερματικών εξελκώσεων και ραγοειδίτιδας

3. Παθήσεις σχετιζόμενες με νόσους του κολλαγόνου:

α) Συστηματικός ερυθματώδης λύκος

– Υπέρ: Αιμόπτυση και διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις (10% στον ΣΕΛ), πυρετός, έκπτωση νεφρικής λειτουργίας, αντιπυρηνικά αντισώματα ασθενώς θετικά.

– Κατά: Απουσία αντισωμάτων κατά της βασικής μεμβράνης του νεφρού (απαντώνται σχεδόν πάντα σε κυψελιδική αιμορραγία), αντι-DNA(-) (σε νεφρική προσβολή είναι συχνά).

β) Σκληρόδερμα

– Υπέρ: Διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις, νεφρική προσβολή.

– Κατά: Απουσία δερματικών εκδηλώσεων, αιμόπτυση, απουσία αρθραλγίας και δυσκαταποσίας.

4. Λεμφωματοειδής κοκκιωμάτωση:

– Υπέρ: Πυρετός, κακουχία, διάχυτες πνευμονικές σκιάσεις.

– Κατά: Απουσία νεφριτικού συνδρόμου και συμπτωμάτων από το ΚΝΣ.

5. Λοιμώδη νοσήματα:

α) Βακτηριακή πνευμονία.

– Υπέρ: Πυρετός, αιμόπτυση. Νεφρική προσβολή του τύπου της διάμεσης νεφρίτιδας ή σπειραματονεφρίτιδας παρατηρείται στην πνευμονία από λεγιο-

νέλλα αλλά και κόκκους.

– Κατά: Μη υποχώρηση του πυρετού και της ακτινολογικής εικόνας με αντιβιοτικά, αρνητικός τίτλος ASO.

β) Κεχροειδής φυματίωση:

– Υπέρ: Πυρετός, αιμόπτυση, αιματουρία.

– Κατά: Αρνητική δερμοαντίδραση φυματίνης, πτύελα για β-Koch αρνητικά και παρουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων στα ούρα (σπάνια σε tbc).

Τελική διάγνωση: Τα αποτελέσματα του ανοσολογικού ελέγχου και της βιοψίας νεφρού συνηγορούν υπέρ μικροσκοπικής πολυαγγειίτιδος.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Οι συστηματικές νεκρωτικές αγγειίτιδες αποτελούν ετερογενή ομάδα νόσων και αφορούν αγγεία διαφόρων μεγεθών, κυρίως αρτηρίες και σε μερικές περιπτώσεις φλέβες. Χαρακτηρίζονται από φλεγμονή και νέκρωση του τοιχώματος των αιμοφόρων αγγείων και μερικές φορές από περι- ή εξωαγγειακά κοκκίωματα. Οι αγγειίτιδες μπορεί να αποτελούν δευτεροπαθή εκδήλωση άλλης υποκείμενης νόσου ή να αναπτύσσονται πρωτοπαθώς.

Ταξινόμηση αγγειίτιδων

Ιδιοπαθείς αγγειίτιδες

- Μεγάλου μεγέθους αγγεία

- Γιγαντοκυτταρική (κροταφική) αρτηρίτις
- Αρτηρίτις Takayasu

- Μεσαίου μεγέθους αγγεία

- Οζώδης πολυαρτηρίτις
- Νόσος Kawasaki

- Μικρού μεγέθους αγγεία

- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Σύνδρομο Churg-Strauss
- Μικροσκοπική πολυαγγειίτις
- Πορφύρα Henoch-Schönlein
- Ιδιοπαθής κρουσφαιριναιμία
- Δερματική λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτις

Δευτεροπαθείς αγγειίτιδες

- Σχετιζόμενες με λοίμωξη (HBV, TBC, HIV)
- Αγγειίτις των νοσημάτων του κολλαγόνου
- Σχετιζόμενες με υπερευαισθησία σε φάρμακα
- Αγγειίτις εξ υπερευαισθησίας με χαμηλό συμπλήρωμα
- Σχετιζόμενες με κακοήθεια
- Αγγειίτις μετά από μεταμόσχευση
- Ψευδοαγγειίτιδικά σύνδρομα (μύζωμα, ενδοκαρδίτις)

Στη διάγνωση και θεραπεία των συστηματικών αγγειίτιδων συνέβαλε ουσιαστικά η ανακάλυψη και ταυτοποίηση των αντισωμάτων κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (antineutrophil cytoplasmic antibodies ή ANCA) κατά την περασμένη δεκαετία². Οι Davies και συν.³ πρώτοι περιέγραψαν την παρουσία των ANCA σε μια ομάδα ασθενών με τη-

ματική σπειραματονεφρίτιδα. Τα ANCA είναι ανοσοσφαιρίνες του ορού ειδικές για τα συστατικά των πρωτογενών κοκκίων των ουδετερόφιλων και των λυσοσωματίων των μονοκυττάρων⁴. Με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού διακρίνονται δύο τύποι φθορισμού: ένας διάχυτος κυτταροπλασματικός τύπος φθορισμού (cytoplasmic ή C-ANCA) και ένας περιπυρηνικός τύπος φθορισμού (perinuclear ή P-ANCA). Ποσοστό μεγαλύτερο του 95% των C-ANCA στρέφονται εναντίον της πρωτεΐνης 3 (PR3). Τα P-ANCA στην πλειονότητά τους στρέφονται εναντίον της μυελοϋπεροξειδάσης (myeloperoxidase ή MPO). Με ELISA ανιχνεύεται και προσδιορίζεται ο τίτλος των αντι-PR3 και αντι-MPO ανοσοσφαιρινών στον ορό ασθενών με πιθανό αγγειϊτιδικό σύνδρομο. Τα C-ANCA που στρέφονται κατά της PR3 αποτελούν ένα πολύ ευαίσθητο και ειδικό διαγνωστικό δείκτη για την κοκκιωμάτωση Wegener (KW)^{5,6}. Σε αντίθεση με τα αντι-PC3, C-ANCA, τα αντι-MPO P-ANCA δεν είναι ειδικά για μια συγκεκριμένη νόσο από το φάσμα των αγγειϊτιδών, αλλά παρατηρούνται σε πολλές παθήσεις με αγγειϊτιδικές αλλοιώσεις ή όχι. Τα αντι-MPO P-ANCA ανευρίσκονται κυρίως στη μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα (ΜΠΑ)¹.

Η πρώτη περιγραφή της μικροσκοπικής οζώδους πολυαρτηρίτιδας ή μικροσκοπικής πολυαγγειϊτιδας έγινε από τον Davson και τους συνεργάτες του⁹ που παρατήρησαν ότι η τμηματική νεκρωτική σπειραματονεφρίτιδα σε ασθενείς με οζώδη πολυαρτηρίτιδα συνδέεται με μια μικροσκοπική μορφή της νόσου που απέχει από την οζώδη πολυαρτηρίτιδα όπως περιγράφηκε αρχικά από τους Kussmaul και Maier.

Η μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα⁹ ορίζεται ως η συστηματική νεκρωτική αγγειϊτιδα που κλινικά και ιστολογικά επηρεάζει τα μικρά αγγεία (τριχοειδή, φλεβίδια ή αρτηριόλια) χωρίς ανάπτυξη κοκκιωμάτων και είναι συνδεδεμένη με την ανάπτυξη εστιακής τμηματικής νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας. Η μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα, και στις περισσότερες αναφορές στη βιβλιογραφία η μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα, δεν ορίζεται ως ξεχωριστή νοσολογική οντότητα αλλά ως υποομάδα της οζώδους πολυαρτηρίτιδας.

Τα κλινικά, εργαστηριακά και άλλα χαρακτηριστικά της νόσου περιγράφονται στον Πίνακα 1

Η μέση ηλικία έναρξης της νόσου είναι τα 50 έτη. Σε πολλούς ασθενείς παρουσιάζονται συστηματικά συμπτώματα προ της διαγνώσεως της αγγειϊτιδας.

Ένα από τα βασικά γνωρίσματα της νόσου είναι η ταχέως και προοδευτικά επιδεινούμενη σπειραματονεφρική ανεπάρκεια κατά την εισαγωγή τους η οποία επιδεινώνεται ταχέως χωρίς θεραπεία. Η πνευμονική αιμορραγία παρουσιάζεται σε ποσοστό 12-29% των ασθενών με μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα και είναι παρόντας που αυξάνει τόσο τη νοσηρότητα όσο και

τη θνητότητα των ασθενών. Η αιμόπτυση, που άλλοτε παρουσιάζεται ως αποβολή αιμόφυρτων πτυέλων και άλλοτε ως αποβολή ζωηρού ερυθρού αίματος, αποτελεί εκδήλωση σοβαρής πνευμονικής αιμορραγίας και χαρακτηρίζεται από δύσπνοια και αναιμία. Η ιστολογική εξέταση του πνεύμονος δείχνει αρτηρίτιδα των βρογχικών αρτηριών με πάχυνση του έσω χιτώνα, εστιακή καταστροφή του εσωτερικού ελαστικού χιτώνα, και εναπόθεση ινώδους ιστού στο μέσο χιτώνα. Η διάχυτη κυψελιδική καταστροφή και η διάμεση πνευμονική ίνωση που ενίοτε παρουσιάζεται αποτελεί επιπλοκή της αγγειϊτιδας. Συμπτώματα από το μυοσκελετικό σύστημα (μυαλγίες, αρθραλγίες και αρθρίτιδα) παρατηρείται σε ποσοστό 65-72% των αρρώστων. Δερματικές βλάβες (πορφύρα, αιμορραγίες) απαντώνται σε ποσοστό 44-58% των ασθενών. Τα συμπτώματα από το γαστρεντερικό περιλαμβάνουν κοιλιακό πόνο (32-58%) και αιμορραγία από το πεπτικό (29%).

Οι υποτροπές είναι πολύ συχνές στους ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα και η κλινική τους εικόνα διαφέρει ανάλογα με τα άλλα όργανα που συμμετέχουν.

Από τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου έχουμε αυξημένη ταχύτητα καθίζσεως ερυθρών, αύξηση της C αντιδρώσας πρωτεΐνης, των αιμοπεταλίων και των λευκών αιμοσφαιρίων, χαμηλή αιμοσφαιρίνη (νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική αναιμία) και χαμηλά επίπεδα αλβουμίνης. Ρευματοειδής παράγοντας απαντάται στο 39-50% των ασθενών και είναι πιο συχνός από τα αντιπυρηνικά αντισώματα.

Όλοι οι ασθενείς που αναφέρονται από τον Savage και τους συνεργάτες του είχαν επηρεασμένη νεφρική λειτουργία με επίπεδα κρεατινίνης ορού πάνω από 120 μm/L. Η μικροσκοπική αιματοουρία είναι σχεδόν πάντοτε παρούσα και η πρωτεϊνουρία παρουσιάζεται σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των ασθενών (>3gr το 24ωρο).

Τα αντισώματα κατά του κυτταροπλάσματος των ουδετερόφιλων (ANCA) απαντώνται πολύ συχνά σε ασθενείς με μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα. Η πλειονότητα των ANCA που εμφανίζονται στη μικροσκοπική πολυαγγειϊτιδα είναι του τύπου P-ANCA και έχει τεκμηριωθεί η διαγνωστική τους σημασία.

Παρ' όλη τη στενή συσχέτιση μεταξύ P-ANCA και μικροσκοπικής πολυαγγειϊτιδας, η ανοσοδιαγνωστική ειδικότητά τους δεν είναι τόσο υψηλή όσο μεταξύ C-ANCA και κοκκιωμάτωσης του Wegener, δεδομένου ότι τα P-ANCA παρατηρούνται, επίσης, σε μεγάλο φάσμα μη αγγειϊτιδικών φλεγμονωδών διαταραχών.

Η βιοψία νεφρού χαρακτηρίζεται από την παρουσία εστιακής τμηματικής θρομβωτικής νεκρωτικής σπειραματονεφρίτιδας με μηνοειδείς σχηματισμούς.

Η θεραπεία των ασθενών σε προχωρημένα στάδια νόσου περιλαμβάνει τη χορήγηση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό με ώσεις κυκλοφωσφαιμίδης.

Πίνακας 1. Κλινικά, εργαστηριακά και άλλα χαρακτηριστικά της νόσου.

Συγγραφέας	Serra	Savage	D'agah	Adu
Έτος δημοσίευσης (αναφορές)	1984 (123)	1985 (117)	1986 (27)	1987 (1)
Αριθμός ασθενών	53	34	20	43
Ηλικία				
Μέση ηλικία (έτη)	53	50	49,6	
Εύρος	3–76	14–73	6–80	19–77
Άρρενες/Θήλεις	1,5	1,8	1	1,7
Κλινική συμπτωματολογία (%) (κατά συστήματα)				
Γενικά συμπτώματα	79	76		
Πυρετός	72	41	50	56
Υπέρταση	26	29	35	21
Ουροποιητικό σύστημα	100	100	100	100
Μυοσκελετικό σύστημα	74			72
Αρθραλγίες	28	65	35	
Μυαλγίες	51	50	25	
Αρθρίτις	32	6		
Δέρμα	60		35	53
Πορφύρα	40	44		
Άλλα	21	15		
Αναπνευστικό σύστημα	55	55		34
Αιμόπτυση	23	32		
Πνευμονική αιμορραγία	29	15		
Διηθήματα	30			
Πλευρίτιδα	19			
Πεπτικό σύστημα	51			
Κοιλιακό άλγος	6	35	45	
Διάρροια		21		
Ηπατομεγαλία	21	9		
Ώτα, ρίνα, λάρυγγας	30		20	
Εξέρευθρα παρίσθια	9	15		
Στοματικά έλκη		21		
Επίσταση	15	6		
Παραриноκολπίτιδα	9			
Οφθαλμοί	30			28
Επισκληρίτιδα	2	24		
Νευρικό σύστημα	28			
Περιφερικό νευρικό σύστημα	19	18	15	14
Κεντρικό νευρικό σύστημα	15	18	40	0
Καρδιαγγειακό	15			9
Περικαρδίτιδα	6	3		

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mandell BF, Hoffman GS. Differentiating the vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am*, 1994, 120:409–440.
- Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21: 987–1003.
- Davies DJ, Moran JE, Niall JF, Ryon GB. Segmental necrotising glomerulonephritis with anti-neutrophil antibody: Possible arbovirus aetiology? *BMJ* 1982, 285–606.
- Παπαϊωαννίδης ΔΧ, Χατζηγεωργίου ΓΧ, Γιώτης ΧΧ. Ο διαγνωστικός ρόλος των ANCA στις παθήσεις των πνευμόνων. *Πνεύμων* 1977, 10(Suppl.): S234–S241.
- Gross WL. Antineutrophil cytoplasmic autoantibody testing in vasculitides. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21: 987–1011.
- Gross WL, Csernok E, Flesch. "Classic" antineutrophil cytoplasmic antibodies (cANCA) "Wegener's autoantigen" and their immunopathogenetic role in Wegener's granulomatosis. *J Autoimmun* 1993, 6:171–184.
- Gross WL, Hauschild S, Mistry N. The clinical relevance of ANCA in vasculitis. *Clin Exp Immunol* 1993, 93(Suppl.1):S7–S11.
- Davson J, Ball J, Dlatt R. The kidney in periarteritis nodosa. *Q J Med* 1948, 17:175–202.
- Lhote F, Guillevin L: Polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis and Churg Strauss syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1995, 21:911–942.
- Gross WL, Csernok E: Immunodiagnostic pathophysiological aspects of anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in vasculitis. *Curr Opin Rheumatol* 7:11, 1995.

Η εργασία παρελήφθη στις 29.7.97.

ΠΡΟΣΟΧΗ: Υπερευαίσθησία σε οποιαδήποτε από τα συστατικά του διασκευασμένου. Η χρήση του Serevent αντενδείκνυται σε ασθενείς με άσθμα-επίθεση 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 ορισμένους ασθενείς μπορεί να εμφανιστεί ταχυκαρδία. Όπως και με άλλες θεραπείες με εισπνοές θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η πιθανότητα εμφάνισης παρόδου βρογχόσπασμου με άμεση αύξηση της δύσπνοιας μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. Αυτός θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα με ένα βρογχοδιασταλτικό ταχείας δράσης σε εισπνοές. Το Serevent θα πρέπει να διακοπεί άμεσα αν εκτιμηθεί η κατάσταση του ασθενούς και αν χρειαστεί να δοθεί εναλλακτική θεραπεία. Έχουν αναφερθεί δερματικές αντιδράσεις υπερευαίσθησης. Πολύ σπάνια έχουν αναφερθεί βλάβες κράτης. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Αύξηση στη χρήση εισπνοών των β2 διεγερτών βραχείας δράσης για τον έλεγχο των συμπτωμάτων, αποτελεί ένδειξη επιδείνωσης στον έλεγχο του άσθματος. Στις περιπτώσεις αυτές θα πρέπει να επανεπιβεβαιωθεί το θεραπευτικό πλάνο του ασθενούς. Αφυδάτωση και προσεκτική επίδεση των συμπτωμάτων του ασθενούς είναι απαραίτητη για τη ζωή του ασθενούς και γι' αυτό θα πρέπει να ληφθεί σφαιρική ανάρξη ή αύξηση της θεραπείας με κορτικοστεροειδή. Η σάλμετερόλη δεν είναι υποκατάστατο των κορτικοστεροειδών από το στόμα ή σε εισπνοές. Η χρήση της συμπληρώνει τα κορτικοστεροειδή. Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να διακόπουν 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 αντιπαραδράσει 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 ασπρονερόλη (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 όξινες ασθματικές κρίσεις, όπου η υποκαλιαιμία μπορεί να ενταχθεί λόγω της αυτόματης χορήγησης θεοφυλλίνης, στεροειδών, διουρητικών αλλά και λόγω υποξίας. Σ' αυτούς τους ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τα επίπεδα αλβουμίνης. 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 φθάσει στους πνεύμονες μεγάλη ποσότητα φαρμάκου. **ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΚΑΤΑ ΤΗ ΚΥΗΣΗ ΚΑΙ ΤΟΝ ΘΗΛΑΣΜΟ:** Η εμπειρία με τη λήψη σάλμετερόλης 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 αεραφόρων 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 σάλμετερόλης συνήθως διαρκεί 12 ώρες. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται ώστε να μην χρησιμοποιούν για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων μεγαλύτερες δόσεις από τις συνιστώμενες, αλλά να χρησιμοποιούν εισπνοές ενός β2-διεγέρτη άμεσα 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 (2x250mcg) 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 αεραφόρων οδών στους οποίους τα συμπτώματα συνεχίζονται, η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι τέσσερις εισπνοές (4x250mcg) 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 σάλμετερόλης σε παιδιά κάτω των 4 ετών. Δεν χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας στους ηλικιωμένους και σε ασθενείς με μειωμένη νεφρική λειτουργία. **ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΛΗΨΗ:** Τα τυμπανώδη και τα διαγνωστικά σημεία υπερβολικής λήψης σάλμετερόλης είναι τρόμος, κεφαλαλγία και ταχυκαρδία. Το πρώτο από αυτά σε υπερβολική δόση σάλμετερόλης είναι ένας καρδιοεπιλεκτικός 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
SereventTM
Σάλμετερόλη

Για περισσότερες πληροφορίες επικοινωνήστε με το επιστημονικό τμήμα της **GlaxoWellcome**
Ulrik C. Thorax, 50, 750-751, 1995

- Glaxo Wellcome a.e.β.ε.**
- Α. 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 ΒΡΟΧΙΤΙΔΑ

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ: Το Flixotide αντενδείκνυται σε ασθενείς με ιστορικό υπεραισθησίας σε οποιοδήποτε από τα συστατικά του. **ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ:** Σε ορισμένους ασθενείς εκδηλώνεται μόνιμη στο στόμα και το λάρυγγα. Αυτά προλαμβάνονται με ζέλιμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή. Η συμπτωματική μόνιμη θεραπεύεται με τοπικά αντιμυκησιακά χωρίς να διακόπτεται η θεραπεία με με το Flixotide. Μερικοί ασθενείς που χρησιμοποιούν εισπνοές φλουτικαζόνης μπορεί να παρουσιάσουν βραχνάδα. Κι αυτή υποχωρεί με ζέλιμα του στόματος με νερό αμέσως μετά την εισπνοή. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με εισπνοές, μπορεί να εμφανισθεί παρόμοιος βρογχόσπασμος καθώς και άμεση αύξηση της δύσπνοιας. Αν συμβεί τούτο θα πρέπει αμέσως να γίνει θεραπεία με ένα ταχείας δράσης βρογχοδιασταλτικό δι' εισπνοών. **ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ ΚΑΙ ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΧΡΗΣΗ:** Η επεμφριδιακή λειτουργία και επάρκεια παραμένουν συνήθως στα φυσιολογικά όρια με τη χρήση εισπνοών φλουτικαζόνης. Εν τούτοις σε μικρό ποσοστό ενηλίκων ασθενών είναι δυνατόν να συμβούν συστηματικές επιδράσεις μετά από παρατεταμένη θεραπεία με τη μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση. Σε παιδιά που παίρνουν τις συνιστώμενες δόσεις φλουτικαζόνης η επεμφριδιακή λειτουργία και επάρκεια παραμένουν συνήθως φυσιολογικές. Δεν παρατηρήθηκαν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες και ιδιαίτερα καρμια 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 μυαίωση. **ΚΥΗΣΗ:** 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 ΑΛΛΑ ΦΑΡΜΑΚΑ:** Κατά τη διάρκεια των κλινικών δοκιμών δεν υπήρξαν αναφορές για πιθανές αλληλεπιδράσεις φαρμάκων. **ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ:** Οι ασθενείς πρέπει να ενημερωθούν για τον προφυλακτικό ρόλο της θεραπείας με εισπνοές φλουτικαζόνης και θα πρέπει να τους παρηγορηθεί κανονικά έστω και αν είναι ασυμπτωματικοί. Η έναρξη της θεραπευτικής δράσης εμφανίζεται ανάμεσα σε 4 - 7 ημέρες. Η δοσολογία της φλουτικαζόνης πρέπει να εξατομικεύεται. Αν οι ασθενείς διαπιστώσουν μείωση της ανακούφισης του βρογχόσπασμιακού βραχέως δράσης ή χρειασθούν περισσότερες εισπνοές από τις συνήθεις, τότε χρειάζεται ιατρική παρακολούθηση. Ασθενείς που βρικόσκουν δυσκολία στο συνιστώμενο τη χρησιμοποιήσης δοσμετρικής συσκευής συνιστάται να χρησιμοποιούν το Flixotide inhaler με το Volumatic 5-racer, ενώ τα βρέφη και παιδιά κάτω των 5 ετών με τη συσκευή Babyhaler. **Ενήλικοι και παιδιά μεγαλύτερα των 16 ετών:** 100-100 μικρογραμμάρια δύο φορές την ημέρα. Στους ασθενείς σαν δόση έναρξης πρέπει να χορηγούνται εισπνοές φλουτικαζόνης ανάλογα με τη σοβαρότητα της πάθησης τους: 1. Ηπια άσθμα. Δοσολογία: 100-250 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. 2. Μέτρια άσθμα. Δοσολογία: 250-500 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. 3. Σοβαρό άσθμα. Δοσολογία: 500-1000 μικρογραμμάρια επί 2 φορές την ημέρα. Στη συνέχεια η δόση προσαρμόζεται μέχρι να επιτευχθεί ο έλεγχος, ή μειώνεται στην καταλληλότερη αποτελεσματική δόση ανάλογα με την ανταπόκριση του ασθενούς. Σε περίπτωση που ο ασθενής λαμβάνει μπεκλομεθαζόνη και προκειται να μεταφερθεί στο Flixotide η ημερήσια δοσολογία 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 καταλληλότερη αποτελεσματική δόση ανάλογα με την ανταπόκριση του κάθε παιδιού. **Ασθενείς ειδικών ομάδων:** Δε χρειάζεται ρύθμιση της δοσολογίας σε ηλικιωμένους ασθενείς ή σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια. **ΥΠΕΡΒΟΛΙΚΗ ΛΗΨΗ:** Οξεία: Εισπνοή του φαρμάκου σε υπερβολικές δόσεις συγκριτικά με τις συνιστώμενες μπορεί να οδηγήσει σε προσωρινή καταστολή της επεμφριδιακής λειτουργίας. Στην περίπτωση αυτή δε χρειάζεται να γίνει καμία επένδυση ενέργεια. 2. Αυτός τους ασθενείς η θεραπεία με Flixotide θα πρέπει να συνεχίζεται με μειωμένη δοσολογία για τον έλεγχο του άσματος. Η φυσιολογική λειτουργία των επεμφριδίων επανέρχεται σε λίγες ημέρες και αυτό πιστοποιείται με τη μέτρηση 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 επεμφριδιακής λειτουργίας. Σε αυτή τη περίπτωση συνιστάται έλεγχος της επεμφριδιακής επάρκειας. Η θεραπεία με Flixotide θα πρέπει να συνεχίζεται με μειωμένη δοσολογία για τον έλεγχο του άσματος. **ΣΥΖΚΕΥΑΣΙΑ:** Flixotide diskus 50mcg/δόση, 60 δόσεις. Flixotide diskus 100mcg/δόση, 60 δόσεις. Flixotide diskus 250mcg/δόση, 60 δόσεις. Flixotide inhaler 25mcg/δόση, 60 δόσεις. Flixotide inhaler 125mcg/δόση, 60 δόσεις. Flixotide inhaler 250mcg/δόση, 60 δόσεις.



ΠΙΟ ΓΡΗΓΟΡΟ

Έχει ταχεία
έναρξη δράσης. . . .

σε 4-7 ημέρες^{1,2,3}



ΠΙΟ ΙΣΧΥΡΟ

Είναι 2 φορές πιο
αποτελεσματικό

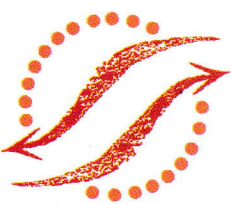
. . . από τη μπεκλομεθαζόνη
και τη βουδεσονίδη⁴



ΠΙΟ ΦΙΛΙΚΟ

Έχει συστηματική
βιοδιαθεσιμότητα. . . .

λιγότερο από 1%⁵



Flixotide™

φλουτικαζόνη

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

Βιβλιογραφία:

1. Data sheet
2. Fabbri, Thorax 1993;48(8):817-823
3. Langdon, Br J U Res 1994;5:85-99
4. The British guidelines on Asthma management, Thorax 1997;52, Supp 1
5. Johnson, J All Clin Imm 1996;97:169-176

Glaxo Wellcome α.ε.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

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