

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

I. Θ. Πολίτης, MD, FCCP

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) εξακολουθεί να ελκύει το αμέριστο ενδιαφέρον των πνευμονολόγων, μιας και παραμένει τεράστιο πρόβλημα υγείας ανά τον κόσμο. Η επίπτωση και η θνησιμότητά της εξακολουθούν να αυξάνουν και, στα προηγμένα κράτη, έχει καταστεί σήμερα η 4η συχνότερη αιτία θανάτου¹ και η μόνη από τις συχνές αιτίες θανάτου με θνησιμότητα που αυξάνεται αντί να ελαττώνεται^{2,3}. Στις ΗΠΑ, που 25% περίπου των ενηλίκων εξακολουθούν να καπνίζουν, η νόσος πιστεύεται ότι προσβάλλει το 10% περίπου του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών⁴, ευθύνεται για το 13% των νοσηλειών⁴ και είναι η κύρια αιτία θανάτου σε πάνω από 100.000 ασθενείς ετησίως³. Η παρούσα ανασκόπηση αποτελεί σύντομη αναφορά σε άρθρα από την πρόσφατη Αγγλική Βιβλιογραφία, που επιλέχθηκαν γιατί πιστεύεται ότι παρουσιάζουν πρακτικό ενδιαφέρον και έχουν τη δυνατότητα να επηρεάσουν τον τρόπο αντιμετώπισης των ασθενών μας με ΧΑΠ.

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται εξ' ορισμού από ελάττωση της εκπνευστικής ροής των πνευμόνων που παρατηρείται σε χρόνια βρογχίτιδα ή εμφύσημα¹ και που οφείλεται σε ετερογενείς μηχανισμούς, όπως απώλεια της ελαστικότητας των πνευμόνων από την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, χρόνια φλεγμονή και ίνωση στα βρογχιόλια διαμέτρου κάτω των 2mm, υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος του βρογχιολίων κλπ.

Λέξεις κλειδιά: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, βρογχοδιασταλτικά, διάγνωση, παράξυνη, κάπνισμα, αντιβιοτικά, κορτικοειδή, οξυγονοθεραπεία, μηχανικός αερισμός

ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διάγνωση της ΧΑΠ δεν γίνεται ούτε όσο συχνά ούτε όσο νωρίς επιβάλλεται από τη βαρύτητα και την επίπτωση της νόσου⁵. Η σπιρομέτρηση, μια σχετικά απλή αλλά και ευαίσθητη και πολύ ειδική δοκιμασία, είναι η μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της νόσου: Ακόμη και μικρή ελάττωση της σχέσης FEV₁/FVC υποδηλώνει πρώιμο στάδιο της νόσου.

Για τη σωστή αξιοποίησή της, η σπιρομέτρηση προϋποθέτει όχι μόνο

Αλληλογραφία:

Prof. J. Politis, MD, FCCP, Northeastern Ohio Universities College of Medicine, 500 Gypsy Lane, PO Box 240, Youngstown, Ohio 44501-0240.

σωστή επιλογή σπιρομέτρου, αλλά και σωστή εκτέλεση της δοκιμασίας και αξιολόγηση των αποτελεσμάτων της, με βάση τα καθορισμένα κριτήρια⁶.

Σε μια πρόσφατη μελέτη από τη Νέα Ζηλανδία, οι Eaton και συν⁷ εξέτασαν 1012 σπιρογραφήματα από 30 διαφορετικά εργαστήρια οικογενειακών ιατρών και βρήκαν ότι στη μεγάλη τους πλειοψηφία δεν ήταν ούτε αποδεκτά από πλευράς τεχνικής, ούτε αναπαραγωγίμα. Το ποσοστό των αποδεκτών σπιρογραφημάτων ήταν μόνο 12,5% των δοκιμασιών και ανήλθε μόνο στο 33,1% μετά από ειδικό σεμινάριο του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού που ήταν υπεύθυνο για την εκτέλεση των σπιρογραφημάτων. Επί πλέον, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων από τον θεράποντα ιατρό κρίθηκε ορθή μόνο σε ποσοστό 33% των ασθενών.

Τα αποτελέσματα αυτά αντικατοπτρίζουν όχι μόνο την πλημμελή κατάρτιση του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού αλλά και τη δυσκολία εκτέλεσης της μεθόδου σε ηλικιωμένα κυρίως άτομα με σημαντική ΧΑΠ και εγείρουν ερωτήσεις για τη δυνατότητα αξιοπιστίας ευρείας χρήσης της μεθόδου⁸. Οι ερωτήσεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον εν όψει πρόσφατων συστάσεων για ευρεία χρήση της σπιρομέτρησης στην προσπάθεια πρόληψης και πρώιμης διάγνωσης και έγκαιρης θεραπείας της νόσου⁹. Σε πρόσφατη σύμφωνη γνώμη ειδικών από ACCP και NHLBI αναγνωρίζεται η συχνή δυσκολία εκτέλεσης πραγματικής FVC σε ασθενείς με ΧΑΠ και συνιστάται η χρήση της FEV₆ και της σχέσης FEV₁/FEV₆% ως υποκατάστατου της FVC¹⁰.

Ελπίζεται ότι η ανάπτυξη καινούργιων συμπαγών, ευκολόχρηστων και φθηνών σπιρομέτρων, που έχουν ήδη αρχίσει να διατίθενται στην αγορά, θα οδηγήσει σε ευρεία εφαρμογή της σπιρομέτρησης και σε πιο συχνή και πιο πρώιμη διάγνωση της νόσου. Η πρόκληση για τους Έλληνες πνευμονολόγους είναι η ευαισθητοποίηση των συναδέλφων άλλων ειδικοτήτων στην πρόληψη και πρώιμη διάγνωση της νόσου και η εκπαίδευση του ευρύτερου κοινού στον τρόπο διάγνωσης και τα οφέλη της πρόληψης και διακοπής του καπνίσματος σε πρώιμα στάδια της νόσου. Δεν θα πρέπει τέλος να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η παρουσία απόφραξης των αεροφόρων, φαίνεται να είναι και δείκτης άλλων σοβαρών παθήσεων, όπως καρκίνου πνεύμονος, στεφανιαίων επεισοδίων και εμφράγματος μυοκαρ-

δίου¹¹ και κατ' επέκταση δείκτης πρώιμης νοσηρότητας και θνητότητας.

Οξεία Παρόξυνση ΧΑΠ

Οξεία παρόξυνση είναι συχνή και σοβαρή επιπλοκή της πορείας της νόσου των ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, που συνοδεύεται από σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Χαρακτηρίζεται από επιδείνωση της δύσπνοιας, επιδείνωση του βήχα ή της παραγωγής πτυέλων και απόχρεμψη πτυέλων και η διάγνωσή της γίνεται όταν ο ασθενής έχει αναπτύξει τουλάχιστον δύο από τα τρία αυτά συμπτώματα.

Οι Semmungal και συν¹², χρησιμοποιώντας το Αναπνευστικό Ερωτηματολόγιο St. George (SGRQ), ανέφεραν πρόσφατα ότι η ποιότητα ζωής των ασθενών τους με ΧΑΠ εξαρτάται κυρίως από τη συχνότητα των οξείων παροξύνσεων της νόσου των. Το 87% των ασθενών τους είχαν τουλάχιστον μια οξεία παρόξυνση κατά τη διάρκεια του ενός έτους της μελέτης και ο μέσος αριθμός παροξύνσεων κατά ασθενή ήταν 3 ανά έτος.

Λίγο πιο πριν, οι Connors και συν¹³ είχαν επιστήσει την προσοχή μας στην υψηλή θνητότητα των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ που παρουσιάζονται με κατακράτηση CO₂ και έχουν ανάγκη νοσηλείας: Η θνητότητα της υποομάδας αυτής είναι 11% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους, 20% σε 2 μήνες, 33% σε 3 μήνες, 43% σε 1 έτος και 49% σε 2 έτη.

ΠΡΟΛΗΨΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ

Τα μόνα μέτρα αποδεδειγμένης αξίας για την πρόληψη της παροξύνσεως της ΧΑΠ είναι η διακοπή του καπνίσματος και η τακτική εφαρμογή αντιγριππικού εμβολιασμού.

Οι Nichol και συν.¹⁴ ανέφεραν ότι σε πληθυσμό ατόμων γεροντικής ηλικίας με ΧΑΠ, η εφαρμογή αντιγριππικού εμβολιασμού σχετίζεται με σημαντική ελάττωση των ιατρικών επισκέψεων για αναπνευστικά συμπτώματα, ελάττωση του αριθμού νοσηλείων για γρίπη και πνευμονία και μειωμένη θνητότητα κατά τη διάρκεια έξαρσης των κρουσμάτων γρίπης. Ομάδα μελέτης αντιγριππικού εμβολιασμού ανέφερε πρόσφατα τα αποτελέσματα μεγάλης τυχαιοποιημένης μελέτης, που δείχνουν ότι, χορήγηση εμβολίου σε υγιείς

ενήλικες με ζωντανά αδρανοποιημένα στελέχη της γρίπης υπό τη μορφή ρινικού ψεκασμού, είναι και ασφαλής και αποτελεσματική¹⁵.

Ενδείξεις για πιθανή αξία στην πρόληψη παροξύνσεων της ΧΑΠ υπάρχουν και για τη χορήγηση αντιγριπικών παραγόντων όπως η Αμανταδίνη και η Ριμανταδίνη για την πρόληψη γρίπης τύπου Α και πρόσφατα οι αναστολείς της νευραμινιδάσης όπως το Ζαπαρίνι για τη θεραπεία αλλά και την πρόληψη της Γρίπης Τύπου Α και Β¹⁶. Ενδείξεις για πιθανό ρόλο τους στην πρόληψη παροξύνσεων υπάρχουν ακόμη για την Πνευμονική Αποκατάσταση και για τη χρήση νεφελοποιημένων κορτικοειδών, ενώ η κάποτε δημοφιλής προφυλακτική χορήγηση αντιβιοτικών και ο εμβολιασμός έναντι του Πνευμονιοκόκκου δε συνοδεύονται από μείωση της εξάρσεως της νόσου.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η θεραπεία των ασθενών με οξεία παρόξυνση Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας έγκειται κυρίως στη διακοπή του καπνίσματος, τη χορήγηση οξυγόνου σε κατάλληλες δόσεις, τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, αντιβιοτικών και κορτικοειδών σε αναπνευσιοθεραπεία και σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια σε μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Η θεραπεία των ασθενών στα χρόνια στάδια της νόσου περιλαμβάνει επί πλέον Πνευμονική Αποκατάσταση, κατάλληλη διατροφή, θεραπεία υποκατάστασης σε ασθενείς με ανεπάρκεια Α₁ Αντιθρυψίνης, θεραπεία τυχόν υποκείμενης πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, και ενδεχομένως χειρουργική θεραπεία. Ακολουθεί σύντομη αναφορά σε άρθρα σχετικά με τις παραπάνω θεραπευτικές μεθόδους.

Διακοπή Καπνίσματος

Περισσότερο από 90% των περιπτώσεων ΧΑΠ οφείλονται στο κάπνισμα και η διακοπή καπνίσματος είναι η μόνη γνωστή θεραπευτική επέμβαση που αλλάζει τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ¹⁷.

Το κάπνισμα έχει καταστεί η κύρια αιτία θανάτου σε αναπτυσσόμενες χώρες. Σχεδόν 1/5 όλων των θανάτων στις ΗΠΑ μπορεί να αποδοθεί στο κάπνισμα. Υπολογίζεται ότι σε παγκόσμια κλίμακα υπάρχουν περί-

που 1,6 δισεκατομμύρια καπνιστές και ότι τουλάχιστον 3 εκατομμύρια θάνατοι κάθε χρόνο οφείλονται στο κάπνισμα. Αν οι σημερινές τάσεις συνεχίσουν, υπολογίζεται ότι σε 25 χρόνια το κάπνισμα θα ευθύνεται για 10 εκατομμύρια θανάτους κάθε χρόνο¹⁸.

Η φαρμακευτική θεραπεία του καπνίσματος, σημαντικό μέρος της αγωγής για τη διακοπή του καπνίσματος, περιγράφεται διεξοδικά σε μια πρακτική ανασκόπηση του θέματος από τους Hughes και συν. στο περιοδικό JAMA¹⁹.

Η Νικοτίνη ενεργοποιεί ντοπαμινεργικούς μηχανισμούς στον εγκέφαλο και προκαλεί φυσική και ψυχολογική εξάρτηση των καπνιστών. Στο εμπόριο διατίθενται σήμερα για απεξάρτηση από το κάπνισμα 4 διαφορετικές μορφές υποκατάστασης της νικοτίνης και συγκεκριμένα η τσίγλα νικοτίνης (δόσεις 2mg και 4 mg για βαρύτερους καπνιστές), αυτοκόλλητα νικοτίνης που ο ασθενής "φοράει" για 16-24 ώρες ημερησίως και που μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε συνδυασμό με την τσίγλα νικοτίνης, ρινοικοί ψεκασμοί νικοτίνης για ταχύτερη στάθμη (1-2 εισπνοές κάθε ώρα) και εισπνοές νικοτίνης από του στόματος (με συσκευή που ελευθερώνει νεφελοποιημένη νικοτίνη στη στοματική κοιλότητα). Το ποσοστό των πρώην καπνιστών που εξακολουθούν να μην καπνίζουν 6 μήνες μετά από θεραπεία με σκευάσματα νικοτίνης κυμαίνεται από 15-35% σε διάφορες μελέτες και αναφέρεται σταθερά τουλάχιστον διπλάσιο του ποσοστού των καπνιστών που πήραν placebo. Η επιτροπή CEASE (Collaborative European Anti-Smoking Evaluation) της European Respiratory Society ανακοίνωσε πρόσφατα τα αποτελέσματα πολυκεντρικής μελέτης από 17 ευρωπαϊκές χώρες που δείχνουν ότι αυτοκόλλητα με μεγαλύτερη δόση νικοτίνης (25mg αντί για 15mg) ήταν λίγο πιο αποτελεσματικά στη μακρόχρονη διακοπή καπνίσματος²⁰.

Ακόμη πιο αποτελεσματική για τη διακοπή του καπνίσματος φαίνεται να είναι η θεραπεία με το αντικαταθλιπτικό φάρμακο Bupropion. Μετά την αρχική ανακοίνωση της αποτελεσματικότητάς του²¹, οι Jorenby και συν. ανακοίνωσαν ότι θεραπεία με Bupropion ή με συνδυασμό Bupropion και αυτοκόλλητων νικοτίνης για τη διακοπή καπνίσματος ήταν πολύ πιο αποτελεσματική από θεραπεία με αυτοκόλλητων νικοτίνης μόνο ή με placebo²². Το ποσοστό των καπνιστών που συνέχισαν να μην καπνίζουν 12 μήνες μετά τη θεραπεία ήταν

15,6% των καπνιστών που πήραν placebo, 16,4% των καπνιστών με αυτοκόλλητα νικοτίνης, 30,3% των καπνιστών που πήραν Bupropion και 35,5% αυτών που πήραν bupropion και αυτοκόλλητα νικοτίνης. Η διαφορά ανάμεσα στις δύο τελευταίες ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες

Η χορήγηση βραγχοδιασταλτικών παραγόντων (Αντιχολινεργικά βραχείας και παρατεταμένης δράσης, β_2 -διεγέρτες βραχείας και παρατεταμένης δράσης και θεοφυλλίνη) στη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ αποσκοπεί στη βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων, της δύσπνοιας και των άλλων συμπτωμάτων και κατ' επέκταση την ποιότητα της ζωής των ασθενών²³. Θα πρέπει να αναγνωριστεί το γεγονός ότι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να δείξουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων τους μετά χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, παρά την έλλειψη βελτίωσης των σπυρογραφικών παραμέτρων τους, και ότι η εκτίμηση της απόκρισης στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει, εκτός της σπυρομέτρησης, να περιλαμβάνει και εκτίμηση του βαθμού βελτίωσης των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι βρογχοδιασταλτικοί παράγοντες δε φαίνεται να έχουν μακρόχρονα αποτελέσματα και δεν υπάρχει σημαντική ένδειξη ότι επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ²⁴.

Σε πρόσφατο άρθρο στο Chest, οι Mahler και συν.²⁵ υπεστήριξαν ότι η χορήγηση Σαλμετερόλης ήταν σημαντικά πιο αποτελεσματική από placebo αλλά και από Ιπρατρόπιο στη βελτίωση της FEV₁ και της δύσπνοιας μετά από 12 εβδομάδες θεραπείας και συνέστησαν τη χρησιμοποίηση της Σαλμετερόλης ως το φάρμακο εκλογής για την αρχική θεραπεία της ΧΑΠ. Η μελέτη αυτή κατακρίθηκε για το γεγονός ότι η δόση Ιπρατρόπιου που χορηγήθηκε ήταν κατώτερη από τη συνηθισμένη στην Ευρώπη δόση²⁶.

Άρθρο από τους Martin και συν. επίσης στο Chest φαίνεται να προβάλλει το Ιπρατρόπιο ως βρογχοδιασταλτικό παράγοντα εκλογής μιάς και βρέθηκε να βελτιώνει σημαντικά τον κορεσμό αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου και την ποιότητα του ύπνου σε ασθενή με σημαντικό βαθμό ΧΑΠ²⁷.

Αντιχολινεργικά ή β -διεγέρτες στην αρχική θεραπεία του ασθενή με ΧΑΠ; Η απάντηση φαίνεται να

είναι "και τα δύο" μιάς και ο τρόπος δράσης τους είναι διαφορετικός και τα αποτελέσματά τους συμπληρωματικά. Ο συνδυασμός σαλβουταμόλης και ιπρατρόπιου σε μικρές σχετικά δόσεις για το καθένα επιτρέπει μεγιστοποίηση της βρογχοδιασταλτικής τους δράσης²⁸ και ενδεχομένως σχετίζεται με ελάττωση των οξειών παροξύνσεων της νόσου²⁹.

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται σήμερα λιγότερο από πριν στη θεραπεία της ΧΑΠ, κυρίως λόγω των δυνητικών παρενεργειών της, ιδιαίτερα σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Η θεοφυλλίνη μπορεί να χορηγηθεί σε μικρότερες και κατά συνέπεια ασφαλέστερες δόσεις σε συνδυασμό με β -διεγέρτες³⁰, με αντιχολινεργικά³¹ ή και με τα δύο³², με βελτίωση της βρογχοδιασταλτικής της δράσης και βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών.

Η ασφάλεια της χορήγησης βρογχοδιασταλτικών και ιδιαίτερα β -διεγερτών σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο δεν έχει τεκμηριωθεί. Θεωρητικά, η θετική χρονότροπος δράση των β -αγωνιστών και η υποκαλιαιμία που προκαλούν μαζί με τη δυνατότητα παράτασης του διαστήματος QTc³³ εγκυμονούν τον κίνδυνο σημαντικών αρρυθμιών σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ. Οι Cazzola και συν.³⁴ ανέφεραν ότι σε ασθενείς τους με προϋπάρχουσες καρδιακές αρρυθμίες και υποξαιμία, η χορήγηση β -αγωνιστών παρατεταμένης δράσης, και ιδιαίτερα φορμοτερόλης σε υψηλές δόσεις, προκάλεσε αύξηση της καρδιακής συχνότητας, υπερκοιλιακές και κοιλιακές αρρυθμίες, υπερκοιλιακές και κοιλιακές έκτακτες συστολές και υποκαλιαιμία. Φαίνεται ότι υψηλές δόσεις β -διεγερτών και ιδιαίτερα β -διεγερτών παρατεταμένης δράσεως πρέπει να χορηγούνται με προσοχή σε ασθενείς με υποκείμενη καρδιακή νόσο και υποξαιμία. Χορήγηση σαλμετερόλης ακόμη και σε υψηλές δόσεις φαίνεται να είναι ασφαλής σε άτομα χωρίς ιστορικό υποκείμενης καρδιακής νόσου³⁵.

Καθαρή μορφή R-ισομερούς Σαλβουταμόλης (Levalbuterol) είναι διαθέσιμη στο εμπόριο και λέγεται ότι υπερτερεί της ρακεμικής μορφής Σαλβουταμόλης λόγω της απαλλαγής του S-ισομερούς, αλλά περαιτέρω κλινικές μελέτες είναι απαραίτητες για να δείξουν αν το σκεύασμα αυτό έχει όντως πλεονεκτήματα³⁶.

Αντιβιοτικά

Λοιμώξεις και ιδιαίτερα βακτηριδιακές λοιμώξεις πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία οξείων παροξύνσεων της ΧΑΠ. Πρόσφατες μελέτες μας έχουν δώσει περισσότερα στοιχεία για τη συχνότητα και τον τύπο των λοιμώξεων αυτών.

Οι Monso και συν.³⁷ έδειξαν με βρογχοσκοπήση και τη λήψη δειγμάτων με προστατευτική ψήκτρα, βακτηριακό αποικισμό των κατώτερων αεροφόρων οδών σε 25% των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ. Σε ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ, οι ίδιοι ερευνητές απομόνωσαν με τον ίδιο τρόπο βακτηρίδια σε πολύ μεγαλύτερους αριθμούς και σε ποσοστό 52% των ασθενών. Τα βακτηρίδια που απομονώνονται συχνότερα και πιστεύεται ότι είναι τα συνήθη αίτια παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι *Haemophilus Influenza*, *Moraxella catarrhalis* και *Streptococcus pneumoniae*. Επιδημιολογικές μελέτες που δείχνουν υψηλότερη επίπτωση αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με ΧΑΠ από ότι στο γενικό πληθυσμό, η υπερέκκριση βλέννας και η δυσλειτουργία του κροσσώτου επιθηλίου, που χαρακτηρίζει τους ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, η μείωση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των ουδετεροφίλων και η έκλυση φλεγμονωδών κυτταροκινών στους πνεύμονες ασθενών με ΧΑΠ, συνηγορούν υπέρ του πρωτεύοντα ρόλου των βακτηριδιακών λοιμώξεων στις παροξύνσεις της νόσου.

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ πιστεύεται ότι οφείλονται στα βακτηρίδια που αποικίζουν τον ρινοφάρυγγα ή το βρογχικό δένδρο του εκάστοτε ασθενούς. Όταν η σαπροφυτική αυτή σχέση διαταραχθεί, όπως π.χ. μετά από μια ιογενή λοίμωξη, τα βακτηρίδια καθίστανται παθογόνα και, μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση ουδετεροφίλων λευκοκυττάρων, έκλυση πρωτεασών και ριζών οξυγόνου, έκλυση κυτταροκινών και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, ενδέχεται να οδηγήσουν σε φαύλο κύκλο με διαίωσιση της λοίμωξης και βλάβη των επιθηλιακών κυττάρων των αεροφόρων οδών και δομικών πρωτεϊνών του πνευμονικού παρεγχύματος.

Μια νέα πληροφορία όσον αφορά τη βακτηριολογία των αναπνευστικών λοιμώξεων σε ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ είναι η παρατήρηση ότι τα υπεύθυνα βακτηρίδια φαίνεται να σχετίζονται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ.

Οι Eller και συν. περιέγραψαν πρόσφατα ότι απομόνωσαν βακτηρίδια στα πτύελα 112 από 211 ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ και, το σημαντικότερο ότι, σε ασθενείς με FEV₁ λιγότερο από 35% της προβλεπόμενης τιμής, οι κύριοι μικροοργανισμοί ήταν αρνητικά κατά Gram βακτηρίδια, εντεροβακτηριοειδή και ψευδομονάδα³⁸. Σε παρόμοια μελέτη, οι Soter και συν έδειξαν, με τη χρήση βρογχοσκοπήσης και προστατευτικής ψήκτρας, υψηλό ποσοστό απομόνωσης αρνητικών κατά Gram βακτηριδίων (44%) σε προοπτική μελέτη 50 διασωληνωμένων ασθενών με σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ³⁹. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφεραν πιο πρόσφατα οι Miravittles και συν. (40) που έκαναν ποσοτικές καλλιέργειες πτυέλων σε 91 ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. *Haemophilus Influenzae* ήταν ο κύριος μικροοργανισμός σε ασθενείς που ήταν ακόμη ενεργοί καπνιστές, ενώ σε ασθενείς με FEV₁ λιγότερο του 50% της προβλεπόμενης τιμής απεμόνωσαν πολύ συχνότερα *Haemophilus Influenza* ή *Pseudomonas*. Η σχέση βαρύτητας της ΧΑΠ και βακτηριολογίας των παροξύνσεών της θα πρέπει να λαμβάνεται υπ' όψιν στην εκλογή του κατάλληλου αντιβιοτικού.

Ο ρόλος των αντιβιοτικών στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ έχει αμφισβητηθεί παρά την ύπαρξη πειστικών δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους.

Στην κλασική μελέτη των Anthonisen και συν.⁴¹, η χορήγηση ευρέος φάσματος αντιβιοτικών σε ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ οδήγησε, σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, σε σημαντικά καλύτερη κλινική απόκριση και συντομότερη αποκατάσταση της πνευμονικής λειτουργίας. Σε μεταγενέστερη μετα ανάλυση οι Saint και συν.⁴² τόνισαν ότι σε όλες τις σχετικές μελέτες η χορήγηση αντιβιοτικών είχε σταθερά καλύτερα αποτελέσματα συγκρινόμενη με τη χορήγηση placebo.

Διάφοροι παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν στην επιλογή του αντιβιοτικού για τη θεραπεία των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. Η εξέταση πτυέλων δεν παρέχει κατά κανόνα σημαντική βοήθεια και οι υπεύθυνοι μικροοργανισμοί πιθανολογούνται με βάση τα κλινικά δεδομένα. Οι συστάσεις των Balter και συν.⁴³ παρέχουν χρήσιμες κατευθυντήριες γραμμές, αλλά η τελική εκλογή πρέπει να λαμβάνει υπ' όψιν και άλλους παράγοντες όπως π.χ. τοπικές ή νοσοκο-

μειακές ιδιαιτερότητες, ευκολία χορήγησης του φαρμάκου, τρόπο δράσης του, συγκέντρωση του αντιβιοτικού στους ιστούς, μεταβολισμό κλπ. Με βάση τις συστάσεις των Balter και συν. και τα παραπάνω νεότερα δεδομένα, ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών και με FEV₁ άνω του 50% της προβλεπόμενης τιμής μπορεί να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με Αμπικιλίνη, Τετρακυκλίνη, ή συνδυασμό Τριμεθοπρίμης και Σουλφαμεθοξαζόλης. Ασθενείς άνω των 65 ετών ή με τιμή FEV₁ λιγότερη του 50% της προβλεπόμενης ή με συχνές οξείες παροξύνσεις θα πρέπει να θεραπεύονται εμπειρικά με κινολόνες, κεφαλοσπορίνες 2ης ή 3ης γενεάς, ή με τις νέες Μακρολίδες.

Κορτικοειδή

Παρά το γεγονός ότι κορτικοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ για 50 περίπου χρόνια, ο ακριβής τους ρόλος στη θεραπεία της νόσου μόλις αρχίζει να διαγράφεται με την πρόσφατη συμπλήρωση εκτεταμένων προοπτικών μελετών στην Ευρώπη και ΗΠΑ.

Ακολουθεί ανασκόπηση των σημερινών δεδομένων για τη χρήση κορτικοειδών: (α) από του στόματος για χρόνια θεραπεία της ΧΑΠ, (β) σε οξεία παρόξυνση της νόσου και (γ) υπό τη μορφή εισπνοών.

Μεταάνάλυση 15 μελετών για τη χρόνια χρήση κορτικοειδών από του στόματος σε ασθενή με σταθερή ΧΑΠ⁴⁴ έδειξε ότι μόνο 10% περίπου των ασθενών με ΧΑΠ δείχνουν βελτίωση της FEV₁ μετά χορήγηση κορτικοειδών. Προς το παρόν, εκτός από βραχύχρονη δοκιμαστική θεραπευτική χορήγηση κορτικοειδών, δεν υπάρχει αποδεκτή μέθοδος για την αναγνώριση της μικρής αυτής υποομάδας ασθενών με ΧΑΠ, που θα απαντήσουν στα κορτικοειδή. Είναι πολύ πιθανόν ότι πρόκειται για ασθενείς με υποκείμενα στοιχεία βρογχικού άσθματος. Οι Chanez και συν. π.χ. παρατήρησαν αυξημένο αριθμό ηωσινοφίλων σε βιοψία βρογχικού βλεννογόνου και αυξημένα επίπεδα ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης σε βρογχοκυψελιδική έκπλυση από ασθενείς που έδειξαν ικανοποιητική απάντηση στη χορήγηση πρεδνιζολόνης⁴⁵. Πιο πρόσφατη ανακοίνωση δείχνει ότι ηωσινοφιλία στα πτύελα καπνιστών με ΧΑΠ προοιωνίζει ικανοποιητική απόκριση σε θεραπεία με κορτικοειδή⁴⁶.

Παρά την έλλειψη πειστικών δεδομένων, κορτικοει-

δή χορηγούνται σε υψηλές συνήθως δόσεις στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ. Πολυκεντρική μελέτη από το Department of Veterans Affairs των ΗΠΑ⁴⁷ κατέληξε στα εξής κύρια συμπεράσματα: (α) Θεραπεία με κορτικοειδή σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ σχετίστηκε με κάποια κλινική βελτίωση και ελάττωσε το ποσοστό αποτυχίας της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών κατά 10% σε σύγκριση με placebo, (β) Η FEV₁ βελτιώθηκε πιο σύντομα με τη χρήση κορτικοειδών, (γ) Η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μειώθηκε κατά 1,2 ημέρες στους ασθενείς που πήραν κορτικοειδή, (δ) Θεραπευτικό σχήμα χορήγησης των κορτικοειδών για 2 εβδομάδες είχε τα ίδια αποτελέσματα με σχήμα χορήγησης για 8 εβδομάδες και (ε) Υπεργλυκαιμία σημαντικού βαθμού παρατηρήθηκε σε 15% των ασθενών με κορτικοειδή.

Παρόμοια Αγγλική μελέτη από τους Davies και συν.⁴⁸ με μικρότερο αριθμό ασθενών έδειξε παρεμφερή αποτελέσματα. Ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ χωρίς αναπνευστική οξέωση είχαν ικανοποιητική απάντηση στη χορήγηση μικρών σχετικά δόσεων πρεδνιζολόνης από του στόματος (30mg) για 2 εβδομάδες.

Θα πρέπει να τονιστεί ότι τα αποτελέσματα αυτά, παρά το γεγονός ότι είναι θετικά, υπολείπονται κατά πολύ των θεαματικών αποτελεσμάτων της χορήγησης κορτικοειδών σε οξεία παρόξυνση ασθενών με Βρογχικό Άσθμα.

Κορτικοειδή υπό μορφή εισπνοών, θεμελιώδη στη χρόνια θεραπεία του βρογχικού άσθματος, χορηγούνται επίσης συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ παρά την έλλειψη δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους. Η πρόσφατη συμπλήρωση 4 εκτεταμένων μελετών επιτρέπει τη διαμόρφωση νέων απόψεων για τον ρόλο των νεφελοποιημένων κορτικοειδών στη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ. Η πολυκεντρική μελέτη EUROSCOP⁴⁹ εξέτασε τα αποτελέσματα χορήγησης νεφελοποιημένης Budesonide σε ασθενείς με ήπιου βαθμού ΧΑΠ που εξακολούθησαν να καπνίζουν, η μελέτη της πόλης της Κοπεγχάγης⁵⁰ τα αποτελέσματα της χορήγησης εισπνοών budesonide σε καπνιστές με πολύ μικρού βαθμού απόφραξη αεροφόρων ή και φυσιολογική FEV₁, η μελέτη ISOLDE⁵¹ τα αποτελέσματα της χορήγησης εισπνοών Fluticasone σε ασθενείς με σημαντικού βαθμού ΧΑΠ και η μελέτη Lung Health Study II⁵² τα απο-

τελέσματα της χορήγησης Budesonide σε ασθενείς με σημαντικό βαθμό ΧΑΠ.

Το κύριο αποτέλεσμα έκβασης που εξετάστηκε στις παραπάνω μελέτες ήταν ο ρυθμός ελάττωσης της FEV₁. Καμία από τις 4 μελέτες δεν έδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ομάδα ασθενών με εισπνοές κορτικοειδών και την ομάδα ασθενών με placebo.

Η επίπτωση της χορήγησης κορτικοειδών στον αριθμό παροξύνσεων της νόσου ή στα συμπτώματα των ασθενών δεν εξετάστηκε στη μελέτη EUROSCOPE.

Η μελέτη Copenhagen City Lung Study δεν έδειξε καμία διαφορά ούτε σε άλλες παραμέτρους όπως π.χ. στον αριθμό οξειών παροξύνσεων της νόσου ή στον βαθμό των συμπτωμάτων των ασθενών.

Η μελέτη ISOLDE έδειξε μικρή ελάττωση του αριθμού παροξύνσεων της νόσου και βραδύτερη επιδείνωση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς που πήραν κορτικοειδή. Η αξία των θετικών αυτών στοιχείων είναι επί του παρόντος ασαφής.

Η μελέτη Lung Health Study II έδειξε ότι οι ασθενείς που πήραν κορτικοειδή ανέφεραν βελτίωση της δύσπνοιάς τους αλλά όχι του βήχα ή της συρίττουσας αναπνοής, είχαν μικρότερο αριθμό επειγουσών ιατρικών επισκέψεων και νοσηλείων και είχαν σημαντική πτώση στην υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών μετά από 9 μήνες θεραπείας. Η ελάττωση της υπεραντιδραστικότητας των αεροφόρων οδών ενδέχεται να σχετίζεται με τη βελτίωση της δύσπνοιας και την ελάττωση των οξειών παροξύνσεων της νόσου.

Με βάση τα παραπάνω καινούργια δεδομένα μπορούμε να συμπεράνουμε ότι:

1. Σε γενικές γραμμές, ασθενείς με ΧΑΠ δε δείχνουν σημαντική απόκριση στην χορήγηση κορτικοειδών.

2. Βραχεία χορήγηση κορτικοειδών φαίνεται να έχει όντως θέση στη θεραπεία ασθενών με σημαντική οξεία παρόξυνση της νόσου των.

3. Τα κορτικοειδή σε οποιαδήποτε μορφή και σχήμα χορήγησης δεν επιβραδύνουν τον ρυθμό επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΧΑΠ.

4. Μακρόχρονη χορήγηση κορτικοειδών είτε από του στόματος είτε υπό μορφή εισπνοών δεν έχει κατά κανόνα θέση στη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ.

5. Ο ρόλος των εισπνοών κορτικοειδών στη μικρή

υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ, που δείχνουν σημαντική βελτίωση μετά χορήγηση κορτικοειδών από του στόματος είναι αβέβαιος. Δοκιμαστική χορήγηση εισπνοών κορτικοειδών στους ασθενείς αυτούς αποτελεί μια λογική προσέγγιση.

Ο λόγος για τη μεγάλη διαφορά της αποτελεσματικότητας των κορτικοειδών ανάμεσα σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα και σε ασθενείς με ΧΑΠ οφείλεται πολύ πιθανόν στο γεγονός ότι η φλεγμονή των αεροφόρων οδών φαίνεται να διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις δύο αυτές νοσολογικές οντότητες. Τα φλεγμονώδη κύτταρα στις αεροφόρες οδούς των ασθενών με Βρογχικό Άσθμα είναι κατ' εξοχήν ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα και λεμφοκύτταρα, ιδιαίτερα CD4 κύτταρα T.

Ηωσινόφιλα παρατηρούνται και στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ, αλλά τα κύρια φλεγμονώδη κύτταρα εδώ είναι τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα. Στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα κυτταροκίνης IL-8, που έχει την ιδιότητα να ελκύει ουδετερόφιλα. Πρόσφατα οι Saetta M και συν⁵³ και Lams και συν⁵⁴ έχουν περιγράψει την παρουσία στις αεροφόρες οδούς ασθενών με ΧΑΠ μεγάλου αριθμού λεμφοκυττάρων CD8, που πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην επαναδόμηση των αεροφόρων και στην παθογένεση της ΧΑΠ.

Τα κορτικοειδή ελαττώνουν εντυπωσιακά τον αριθμό ηωσινοφίλων στα πτύελα και αναστέλλουν αποτελεσματικά την έκλυση κυτταροκινών από τα λεμφοκύτταρα CD4, αλλά δεν φαίνεται να επηρεάζουν σημαντικά την λειτουργία των ουδετεροφίλων και των λεμφοκυττάρων CD8 ούτε την έκλυση κυτταροκίνης IL-8, διαφορές που πιστεύεται ότι ευθύνονται για τη μεγάλη διαφορά της αποτελεσματικότητάς τους στο Βρογχικό Άσθμα και τη ΧΑΠ.

Οξυγονοθεραπεία

Το οξυγόνο παραμένει το μόνο φάρμακο που μπορεί να παρατείνει τη ζωή ασθενών με ΧΑΠ.

Ο τρόπος χορήγησης του παραμένει ο ίδιος: Κύλινδροι συμπιεσμένου αερίου, Συμπυκνωτές και Συσκευές Υγρού Οξυγόνου.

Διάφορες συσκευές εξοικονόμησης Οξυγόνου για μακρότερη χρήση των φορητών μονάδων, όπως π.χ. καθετήρες με αποθηκευτικό χώρο και συσκευές χορή-

γησης O_2 "κατά ζήτηση" (demand O_2 pulsing devices) έχουν καταστεί πιο δημοφιλείς. Διατραχειακή χορήγηση οξυγόνου έχει γίνει ευκολότερη με τη τεχνική "mini-τραχειοστομίας"⁵⁵, και γίνεται γενικά καλώς αποδεκτή από τους ασθενείς και τις οικογένειές τους.

Αν και πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ αναπτύσσουν υποξαιμία μόνο κατά την άσκηση, δεν υπάρχουν μελέτες που να καθορίζουν τον ρόλο χορήγησης οξυγόνου μόνο κατά την διάρκεια άσκησης.

Υποξαιμία κατά την διάρκεια του ύπνου είναι συχνό συμβάν σε ασθενείς με ΧΑΠ ακόμη και αν δεν έχουν υποξαιμία κατά την διάρκεια της ημέρας⁵⁶, αλλά δεν υπάρχουν μελέτες που να δείχνουν ευεργετικά αποτελέσματα νυχτερινής χορήγησης O_2 στην ομάδα αυτή των ασθενών.

Μη Επεμβατικός Μηχανισμός Αερισμός

Ο όρος "Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός-Non Invasive Ventilation" αναφέρεται στην εφαρμογή Μηχανικής Υποστήριξης της Αναπνοής χωρίς τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα.

Ο ασθενής με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ εμφανίζει κατά κανόνα αύξηση της αντίστασης των αεροφόρων οδών και ελάττωση της εκπνευστικής ροής με αποτέλεσμα να καταφεύγει σε υπερδιάταση των πνευμόνων στην προσπάθεια διατήρησης ικανοποιητικών εκπνευστικών ροών. Η υπερδιάταση αυτή των πνευμόνων οδηγεί σε μηχανική "μειονεκτική θέση" τους αναπνευστικούς μυς και επιστράτευση επικουρικών αναπνευστικών μυών, και, σε συνδυασμό με την απόφραξη των αεροφόρων στην ανάπτυξη ενδογενούς PEEP (auto PEEP) και αύξηση του έργου αναπνοής. Το αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η κόπωση των αναπνευστικών μυών και η εγκατάσταση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP), σε επίπεδα ανάλογα της ενδογενούς PEEP, μέσω μάσκας που εφαρμόζει κλειστά γύρω από τη μύτη ή τη μύτη και το στόμα του ασθενούς, μπορεί να αντιρροπήσει την ενδογενή PEEP και κατά συνέπεια να ελαττώσει το έργο αναπνοής του ασθενούς. Η προσθήκη μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης μέσω αναπνευστήρα όγκου ή αναπνευστήρα θετικής πίεσης με δυο επίπεδα πίεσης (bilevel), αποσκοπεί σε περαιτέρω ελάττωση του έργου αναπνοής και βελτίωση της κόπωσης των αναπνευστικών μυών.

Αν και πολλές από τις υπάρχουσες μελέτες δεν είναι συγκριτικές, τα υπάρχοντα δεδομένα συνηγορούν ισχυρά υπέρ της ευρείας εφαρμογής Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού Θετικής Πίεσης στους ασθενείς με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια από παρόξυνση ΧΑΠ. Σε πρόσφατη μετά- ανάλυση των δημοσιευμένων συγκριτικών μελετών οι Keenan και συν. κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η εφαρμογή μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού ενδείκνυται πράγματι στη θεραπεία ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, μιάς και φαίνεται να μειώνει τον αριθμό των ασθενών που χρειάζονται διασωλήνωση, τη διάρκεια νοσηλείας τους και τη θνητότητά τους⁵⁷. Σε πρόσφατη θέση ομοφωνίας της Αμερικανικής Εταιρείας Αναπνευστικής Θεραπείας (American Association for Respiratory Care) συνιστάται η έγκαιρη εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού Θετικής Πίεσης σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ όταν ο ασθενής έχει τουλάχιστον 2 από τα επόμενα κριτήρια: (α) Αναπνευστική Δυσχέρεια με μέσου ή σοβαρού βαθμού Δύσπνοια, (β) $pH < 7.35$ και $PCO_2 > 45\text{mmHg}$ και (γ) συχνότητα αναπνοών $> 25/\text{λεπτό}$ ⁵⁸.

Οι Poronick και συν.⁵⁹ σε πρόσφατη μη συγκριτική μελέτη ανακοίνωσαν υψηλό ποσοστό (74%) επιτυχούς αντιμετώπισης ασθενών με οξεία αναπνευστική Ανεπάρκεια με την εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στο Τμήμα Επείγοντων Περιστατικών. Η αποτελεσματικότητα της μεθόδου δεν βρέθηκε να εξαρτάται από τη βαρύτητα της υποξαιμίας ή υπερκαπνίας του ασθενούς, αλλά μπορούσε να προβλεφθεί μετά από 30 λεπτά εφαρμογής της.

Δύο ενδιαφέρουσες πρόσφατες μελέτες αναφέρονται στον πιθανό ρόλο του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στην απεξάρτηση ασθενών από κλασσική μηχανική αναπνοή (weaning).

Οι Nava και συν.⁶⁰ σε τυχαίοποιημένη πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία εφήρμοσαν αποσωλήνωση και Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό στους μισούς από 50 αρρώστους τους με βαρεία ΧΑΠ που δεν ανέχθηκαν weaning μετά από 48 ώρες διασωλήνωσης και Μηχανικής Αναπνοής. Οι άλλοι μισοί ασθενείς αφέθηκαν διασωληνωμένοι και εξακολούθησαν να υποβάλλονται καθημερινά σε προσπάθειες αποδιασωλήνωσης με τον κλασσικό τρόπο. Η εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στους ασθενείς αυτούς

βρέθηκε να μειώνει το χρόνο που μεσολάβησε μέχρι την απεξάρτησή τους από τον αναπνευστήρα, να ελαττώνει το χρόνο παραμονής τους στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας, να μειώνει κατακόρυφα τη συχνότητα ενδονοσοκομειακής πνευμονίας και να βελτιώνει την επιβίωσή τους.

Πιο πρόσφατη παρόμοια μελέτη από τη Γαλλία από τους Girault και συν.⁶¹ δεν έδειξε διαφορά στο χρόνο νοσηλείας στη ΜΕΘ ή στην επιβίωση ανάμεσα σε ασθενείς που αποσωληνώθηκαν με τον κλασικό τρόπο και σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό σαν μέθοδο weaning, αλλά το ποσοστό επιτυχούς απεξάρτησης από τον αναπνευστήρα και ο χρόνος που μεσολάβησε μέχρι την απεξάρτησή τους ήταν σαφώς καλύτερα στους ασθενείς με Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό.

Οι δύο αυτές μελέτες είναι αναμφίβολα εξαιρετικά ενδιαφέρουσες και αν τα αποτελέσματα μεταγενέστερων μελετών αποδειχθούν εξ ίσου εντυπωσιακά, η εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού ενδέχεται να καταστεί χρήσιμη μέθοδος weaning των ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και κλασική μηχανική υποστήριξη της αναπνοής.

Ο ρόλος του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού στο χρόνιο στάδιο ασθενών με βαρεία ΧΑΠ παραμένει σε πολλούς άγνωστος. Πρόσφατη ανακοίνωση σύμφωνης γνώμης ειδικών⁶² υποστηρίζει ότι παρά την έλλειψη ισχυρών δεδομένων ασθενείς με σημαντική κατακράτηση CO₂ και ιδιαίτερα με νυκτερινό αποκορεσμό αιμοσφαιρίνης θα πρέπει να θεωρούνται υποψήφιοι για νυκτερινή εφαρμογή Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού. Τα κριτήρια που συνέστησαν για την επιλογή ασθενών περιλαμβάνουν κλινικά συμπτώματα (Κόπωση, Υπερβολική Υπνηλία, Πρωινές Κεφαλαλγίες, Δύσπνοια) και διαταραχές της ανταλλαγής αερίων (PCO₂ 55 mmHg και άνω ή PCO₂ 50-54 mmHg με νυκτερινό αποκορεσμό αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα χαμηλότερα του 88%).

Διατροφή

Απώλεια βάρους είναι συνήθης σε ασθενείς με ΧΑΠ και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη υψηλής θνητότητάς τους⁶³.

Αύξηση βάρους στους ασθενείς αυτούς είναι συχνά εξαιρετικά δύσκολη παρά τη κατάλληλη διατρο-

φή. Οι Schols και συν.⁶⁴ σε πρόσφατη μελέτη τους έδειξαν ότι χορήγηση αναβολικών κορτικοειδών σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ οδήγησε σε αύξηση του βάρους τους, της μυικής μάζας και της μυικής δύναμής τους, και, το σημαντικότερο, σε βελτίωση της επιβίωσής τους. Φαίνεται ότι η αύξηση του βάρους καχεκτικών ασθενών με ΧΑΠ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα βελτίωσης της επιβίωσης των ασθενών αυτών.

Χορήγηση αυξητικής ορμόνης σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ έχει βρεθεί να αυξάνει τον Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) χωρίς να βελτιώνει τη μυική δύναμη ή την ικανότητα άσκησης των ασθενών⁶⁵. Οι Ferreira και συν. ανέφεραν πρόσφατα ότι χορήγηση αναβολικών κορτικοειδών σε ασθενείς με ΧΑΠ οδήγησε σε αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και της περιφέρειας βραχίονα και μηρού, αλλά όχι σε σημαντική βελτίωση της ικανότητας άσκησης⁶⁶.

Ο μηχανισμός απώλειας βάρους σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Αύξηση του έργου αναπνοής ικανή να προκαλέσει αρνητικό θερμοϊδικό ισοζύγιο ενδέχεται να συμβάλλει στην απώλεια βάρους σε ορισμένους ασθενείς, αλλά δεν φαίνεται να είναι ο κύριος μηχανισμός.

Ο ρόλος των κυτταροκινών στη παθογένεση της απώλειας βάρους σε διάφορες χρόνιες παθήσεις όπως τον καρκίνο, την καρδιακή ανεπάρκεια και τη ΧΑΠ έχει αποτελέσει το αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας τα τελευταία χρόνια.

Οι Schols και συν.⁶⁷ ανακοίνωσαν πρόσφατα τη παρουσία χαμηλών επιπέδων Λεπτίνης στον ορό του αίματος ασθενών με εμφύσημα σε σχέση με ασθενείς με Χρόνια Βρογχίτιδα. Οι Takabatake και συν.⁶⁸ ανέφεραν υψηλά επίπεδα κυτταροκίνης TNF-α αλλά φυσιολογικά επίπεδα λεπτίνης στον ορό αίματος ασθενών με ΧΑΠ. Ιστική υποξία ενδέχεται να ευθύνεται για την έκλυση κυτταροκινών σε ασθενείς με ΧΑΠ, αλλά ο ακριβής τους ρόλος και η πιθανή σχέση τους με τη ρύθμιση λεπτίνης παραμένουν προς το παρόν άγνωστα. Περαιτέρω έρευνα στον τομέα αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε εντελώς καινούργια θεραπευτική αντιμετώπιση της καχεξίας των ασθενών με ΧΑΠ.

Θεραπεία Δυσλειτουργίας Σκελετικών Μυών

Δυσλειτουργία των σκελετικών μυών φαίνεται να είναι πολύ συχνή σε ασθενείς με ΧΑΠ και να συμβάλ-

λει ουσιαστικά στον περιορισμό της δυνατότητας άσκησης των ασθενών αυτών. Η βελτίωση της δυνατότητας άσκησης μετά από πρόγραμμα Πνευμονικής Αποκατάστασης, που όπως είναι γνωστό δεν βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία, ενδέχεται να οφείλεται στη βελτίωση της δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών.

Λεπτομερής ανασκόπηση των σημερινών δεδομένων για τις δομικές αλλοιώσεις, τις λειτουργικές διαταραχές και τα πιθανά αίτια δυσλειτουργίας των σκελετικών μυών σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει πρόσφατα δημοσιευθεί από ομάδα ειδικών της American Thoracic Society και της European Respiratory Society⁶⁹. Θεραπευτικές επεμβάσεις που προτείνονται για τη βελτίωση της λειτουργικότητας των σκελετικών μυών περιλαμβάνουν οργανωμένο πρόγραμμα άσκησης, χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς που αναπτύσσουν υποξαιμία κατά την άσκηση, χορήγηση συμπληρωματικών θρεπτικών συσκευασμάτων σε ασθενείς με απώλεια βάρους, και ενδεχομένως χορήγηση αναβολικών κορτικοστεροειδών σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ.

Πνευμονική Αποκατάσταση

Σε πρόσφατη ανακοίνωση της⁷⁰, η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία ορίζει την Πνευμονική Αποκατάσταση ως "Πολύπλευρο Πρόγραμμα Θεραπείας ασθενών με Χρόνια Αναπνευστικά Νοσήματα, που εξατομικεύεται σε κάθε άρρωστο και σχεδιάζεται με σκοπό τη μέγιστη δυνατή φυσική και κοινωνική αποκατάσταση και αυτονομία του".

Ασθενείς με ΧΑΠ ενδέχεται να έχουν διάφορα δευτερογενή προβλήματα, όπως π.χ. δυσλειτουργία των περιφερικών και των αναπνευστικών μυών, διαταραχές θρέψης, καρδιακές επιπλοκές, ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα κ.λ.π., που μπορούν να βελτιωθούν από Πρόγραμμα Αποκατάστασης. Πράγματι η Πνευμονική Αποκατάσταση έχει αποδειχθεί να βελτιώνει τα συμπτώματα των ασθενών, την ικανότητα άσκησης και τη ποιότητα ζωής τους χωρίς βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας τους. Η επιλογή των ασθενών πρέπει να γίνεται με βάση την έκταση των συμπτωμάτων και της αναπηρίας τους και όχι το βαθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας. Όπως σε κάθε πρόγραμμα αποκατάστασης, είναι κεφαλαιώδους σημασίας η σωστή επιλογή ασθενών.

A₁ Αντιθρυψίνη

Ανεπάρκεια του ενζύμου A₁ Αντιθρυψίνη είναι κληρονομική πάθηση που σχετίζεται με την ανάπτυξη πρώιμου εμφυσήματος, χρόνιας ηπατοπάθειας, αγγειακών ανευρυσμάτων και πιθανόν αγγείτιδος. Χαμηλά επίπεδα A₁ Αντιθρυψίνης, που συνήθως παρατηρούνται σε PIZZ ομοζυγώτες, πιστεύεται ότι επιτρέπουν ανεξέλεγκτη πρωτεολυτική δράση της ελαστάσης των λευκοκυττάρων και οδηγούν στην ανάπτυξη εμφυσήματος σε καπνιστές σε νεαρή ηλικία. Η Ανεπάρκεια A₁ Αντιθρυψίνης πιστεύεται ότι ευθύνεται για ποσοστό 2-3% όλων των περιπτώσεων εμφυσήματος. Η πλειονότητα των μη καπνιστών με ανεπάρκεια του ενζύμου δεν αναπτύσσουν αναπνευστικά προβλήματα⁷¹.

Άμεση διακοπή καπνίσματος επιβάλλεται σε όλα τα άτομα με ανεπάρκεια A₁ Αντιθρυψίνης. Διάφορα φάρμακα όπως Tamoxifen και Danazol αυξάνουν τη παραγωγή A₁ Αντιθρυψίνης από τα ηπατοκύτταρα, αλλά όχι σε βαθμό τέτοιο που να έχουν θεραπευτική αξία σε PIZZ ομοζυγώτες. Ενδοφλέβια χορήγηση κεκαθαρωμένης ανθρώπινης A₁ Αντιθρυψίνης ανά 1, 2 ή 4 εβδομάδες φαίνεται να είναι ασφαλής και να έχει θετικά αποτελέσματα. Σε ανακοίνωσή της του περασμένου χρόνου, η ομάδα εργασίας για την έλλειψη A₁ Αντιθρυψίνης του NHLBI των ΗΠΑ ανέφερε μείωση της θνητότητας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία υποκατάστασης με A₁ Αντιθρυψίνη⁷². Πιο πρόσφατα, οι Dirksen και συν. ανέφεραν τα αποτελέσματα της χορήγησης A₁ Αντιθρυψίνης σε Δανούς και Ολλανδούς ασθενείς με διπλή τυφλή μελέτη⁷³. Ετήσιες μετρήσεις της πυκνότητας του πνευμονικού ιστού με αξονική τομογραφία έδειξαν ότι η απώλεια πνευμονικού ιστού ήταν σημαντικά μικρότερη σε ασθενείς που υπεβλήθησαν σε ενδοφλέβια χορήγηση A₁ αντιθρυψίνης συγκρινόμενη με εκείνη σε ασθενείς που έλαβαν placebo.

Χειρουργική Θεραπεία

Χειρουργική αφαίρεση πνευμονικού παρεγχύματος για τη θεραπεία του εμφυσήματος έγινε για πρώτη φορά πριν από 40 χρόνια, όταν έγινε αντιληπτό ότι η υπερδιάταση των πνευμόνων ήταν το αποτέλεσμα και όχι η αιτία του εμφυσήματος⁷⁴. Παρά τη βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών, η μέθοδος εγκατελείφθη λόγω υψηλής χειρουργικής θνητότητας. Το ενδιαφέ-

ρον για χειρουργική αφαίρεση πνευμονικού ιστού ως θεραπευτικής επέμβασης σε ασθενείς με προχωρημένο εμφύσημα αναζωπυρώθηκε από τους Cooper και συν το 1995⁷⁵. Η μέθοδος, γνωστή τώρα ως "Χειρουργική Ελάττωση του Όγκου των Πνευμόνων" ("Lung Volume Reduction Surgery"-LVRS) έχει ελκύσει το αμέριστο ενδιαφέρον των θωρακοχειρουργών, των πνευμονολόγων αλλά και των ασθενών με ΧΑΠ ανά τον κόσμο και έχει καταστεί σε πολλά κέντρα δημοφιλής, παρά τη μικρή εμπειρία και τα πολλαπλά ερωτήματα που παραμένουν. Μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁ κατά 40-60% έχει περιγραφεί από πολλά κέντρα⁷⁶, αλλά δεν θα πρέπει να παραβλέπεται το γεγονός ότι τουλάχιστον 20% των ασθενών δεν δείχνουν σημαντική βελτίωση της⁷⁷.

Ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης έχει πρόσφατα αναφερθεί μετά την επέμβαση⁷⁸. Αν και η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης δεν συνοδεύεται από ελάττωση της καρδιακής παροχής στους ασθενείς αυτούς, η μελέτη ξανατονίζει το ότι ασθενείς με σημαντική δυσλειτουργία της αριστεράς κοιλίας και ασθενείς με ήδη υπάρχουσα σημαντική πνευμονική υπέρταση δεν θα πρέπει να θεωρούνται κατάλληλοι υποψήφιοι για LVRS.

Η ικανότητα άσκησης των ασθενών βελτιώνεται σημαντικά μετεγχειρητικά⁷⁹, πιστεύεται λόγω βελτίωσης του μέγιστου αερισμού κατά την άσκηση (VO₂) και της σχέσης VD/VT⁸⁰.

Διάφορα κέντρα έχουν ανακοινώσει μετεγχειρητική ελάττωση της χρήσης οξυγόνου, ιδιαίτερα κατά την άσκηση⁸¹ και βελτίωση της δύσπνοιας και της ποιότητας ζωής των ασθενών^{82,83}.

Τα μακρόχρονα αποτελέσματα της μεθόδου μόλις αρχίζουν να αξιολογούνται. Δύο πρόσφατες μελέτες δείχνουν ότι μετά από σημαντική βελτίωση της FEV₁ τους πρώτους 6 μήνες μετά την επέμβαση, παρατηρήθηκε επιτάχυνση του ρυθμού ελάττωσης της FEV₁^{84,85}. Η συχνότητα, η παθογένεση και η διάρκεια του φαινομένου αυτού παραμένουν εν πολλοίς αδιευκρίνιστα.

Όπως αναμένεται από το γεγονός ότι η μέθοδος έγκειται σε χειρουργική αφαίρεση τμημάτων πνεύμονος, τα ευεργετικά αποτελέσματα της φαίνεται να οφείλονται σε βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων. Μείωση των πνευμονικών όγκων και ιδιαίτερα του Υπολειπόμενου Όγκου παρατηρείται σε όλους σχεδόν τους ασθενείς. Οι Fessler και Permutt⁸⁶ ανέ-

φεραν ότι ο λόγος RV/TLC ήταν πιο αξιόλογος προγνωστικός δείκτης μετεγχειρητικής βελτίωσης. Οι Sciruba και συν.⁸⁷ έχουν δείξει ότι ο κύριος λόγος της μετεγχειρητικής βελτίωσης των εκπνευστικών ροών στους ασθενείς αυτούς είναι η βελτίωση της elastic recoil των πνευμόνων, βελτίωση που φαίνεται να εξακολουθεί και 2 έτη μετά την εγχείρηση⁸⁵.

Η ελάττωση της υπερδιάτασης των πνευμόνων και η βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών και ελάττωση του έργου αναπνοής. Οι Lando και συν.⁸⁸ έκαναν σε απλές ακτινογραφίες θώρακος μετρήσεις του διαφράγματος ασθενών πριν και 3 & 6 μήνες μετά LVRS και κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς ανέπτυξαν μετεγχειρητικά σημαντική επιμήκυνση του διαφράγματος.

Επακριβή κριτήρια για την επιλογή ασθενών για LVRS δεν έχουν ακόμα καθοριστεί. Ασθενείς με κύρια εντόπιση του εμφύσηματος στους άνω λοβούς έχουν κατά κανόνα καλύτερα μετεγχειρητικά αποτελέσματα. Ενδιαφέρονσα μελέτη από τους Ingenito και συν.⁸⁹ δείχνει ότι η προεγχειρητική εισπνευστική πνευμονική αντίσταση ήταν ευαίσθητος δείκτης της μετεγχειρητικής βελτίωσης της FEV₁. Συγκεκριμένα, υψηλές εισπνευστικές αντιστάσεις πνεύμονος που υποδηλώνουν κυρίως νόσο των αεροφόρων βρέθηκαν να σχετίζονται με μη σημαντική μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁, ενώ αντίθετα ασθενείς με χαμηλότερες τιμές εισπνευστικής αντίστασης είχαν καλύτερη μετεγχειρητική βελτίωση της FEV₁.

Παρά το ότι η χειρουργική αυτή επέμβαση φαίνεται να υπόσχεται πολλά, δεν μπορούμε με τα σημερινά δεδομένα να υποστηρίξουμε ότι αποτελεί αποτελεσματική μέθοδο θεραπείας ασθενών με βαρεία Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια.

Η μεταμόσχευση πνεύμονος παραμένει η τελευταία επιλογή σε ιδιαίτερα νέα άτομα με βαρεία ΧΑΠ. Διεθνείς οδηγίες για την επιλογή ασθενών για μεταμόσχευση πνεύμονος έχουν δημοσιευθεί πρόσφατα⁹⁰.

Ειδικά κριτήρια για ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν: FEV₁ < 25% χωρίς αναστρεψιμότητα, και / ή PCO₂ > 55 mmHg και /ή επιδεινούμενη Πνευμονική Υπέρταση. Προτίμηση πρέπει να δίνεται στους ασθενείς με υψηλό PCO₂ και ταχέως επιδεινούμενη πνευμονική λειτουργία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. American Thoracic Society Standards for the diagnosis and care of patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Crit Care Med* 1995, 152: 577-620.
2. Sutherland JE et al. Proportionate mortality trends. *JAMA* 1990, 264: 3178-3184.
3. Ventura SJ et al. Births and Deaths: United States 1996 Monthly Vital Statistics Report Vol 46, No 1, Suppl 2. National Center for Health Statistics, 1997.
4. Feinleib M et al. Trends in COPD mortality in the United States. *Am Rev Respir Dis* 1989, 140: 59-518.
5. Petty TL. A New National Strategy for COPD. *J Respir Dis* 1997, 18(4): 365-369.
6. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 1107-1136.
7. Eaton T et al. Spirometry in Primary Care Practice *Chest* 1999, 116: 416-423.
8. Hankinson JL. Office Spirometry. Does your quality render it impractical? *Chest* 1999, 116: 276-277.
9. Strategies in preserving lung health and preventing COPD and associated diseases: The National Lung Health Education Program (NHLEP) *Chest* 1998, 113 (suppl): 1235-1555.
10. Ferguson GT et al. Office spirometry for lung health in adults: a report of the ACCP/NHLBI consensus conference for the National Lung Health Education Program (draft) March 1999.
11. Gross NJ: Practical lessons from the Lung Health Study. *J Respir Dis* 1995, 16: 162-169.
12. Semmungal TAR et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1418-1422.
13. Connors AF et al. Outcomes following acute exacerbations of severe chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 959-967.
14. Nichol KL et al. Relation Between Influenza Vaccination and Outpatient Visits, Hospitalization and Mortality in Elderly Persons with Chronic Lung Disease. *Ann Intern Med* 1999, 130: 397-403.
15. Nichol KL et al. Effectiveness of Live, Attenuated Intranasal Influenza Virus Vaccine in Healthy, Working Adults. A randomized controlled trial. *JAMA* 1999, 282: 137-144.
16. Monto AS et al. Zanamivir in the Prevention of Influenza Among Healthy Adults. *JAMA* 1999, 282: 31-35.
17. Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction *Br Med J* 1977, 1645-1648.
18. Bergen AW, Caporaso N: Cigarette Smoking. *J Natl Cancer Inst* 1999, 91: 1365-1375.
19. Hughes JR et al. Recent Advances in the Pharmacotherapy of Smoking 1999, 281: 72-76.
20. Tonnesen P et al. Higher dosage nicotine patches increase one-year smoking cessation rates: results from the European CEASE trial. *Eur. Respir. J* 1999, 13: 238-246.
21. Hurt RD et al. A comparison of sustained-release bupropion and placebo for smoking cessation. *NEJM* 1997, 337: 1195-1202.
22. Jorenby DE et al. A controlled trial of sustained release Bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. *N. Engl. J. Med* 1999, 340: 685-691.
23. Jones PW, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Ann J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1283-1289.
24. Celli B, Snider Gil et al. ATS Statement: Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995, 152: 577-120.
25. Mahler DA et al. Efficacy of Salmeterol Xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999, 115: 957-965.
26. Petty TL. Apples and Oranges. *Chest* 1999, 116: 1137-1138.
27. Martin RJ et al. Effect of Ipratropium Bromide Treatment on Oxygen Saturation and Sleep Quality in COPD. *Chest* 1999, 115: 1338-1345.
28. Dorinsky PM et al. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999, 115: 966-971.
29. Friedman M et al. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999, 115: 636-641.
30. Guyatt GH et al. Bronchodilators in chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis*. 1987, 137: 1069-1074.
31. Tsukino M et al. Effects of theophylline and ipratropium bromide on exercise performance in patients with stable COPD. *Thorax* 1998, 53: 269-273.
32. Karpel JP et al. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta agonist, and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994, 105: 1089-1094.
33. Brenner P et al. Cardiovascular effects of fenoterol under conditions of hypoxemia. *Thorax* 1992, 47: 814-817.

34. Cazzola M et al. Cardiac effects of Formoterol and Salmeterol in Patients Suffering from COPD with Pre-existing Cardiac Arrhythmias and Hypoxemia. *Chest* 1998, 114: 411-415.
35. Tranfa CME et al. Short-term Cardiovascular Effects of Salmeterol. *Chest* 1998, 113:1272-1276.
36. Jenne JW. The debate on S-enantiomers of b-agonists: Tempest in a teapot or gathering storm? *N Allergy Clin Immunol* 1998, 102: 893-895.
37. Monso E et al. Bacterial infection in COPD. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995, 152: 1316-1320.
38. Eller J et al. Infective exacerbations: Relation between bacteriologic etiology and lung function. *Chest* 1998, 113: 1542-1548.
39. Soler N et al. Bronchial microbial patterns in severe exacerbations of COPD requiring Mechanical Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1498-1505.
40. Miravittles et al. Relationship between bacterial flora in sputum and Functional Impairment in Patients with Acute Exacerbations of COPD. *Chest* 1999, 116:40-46.
41. Anthonisen NR et al. Antibiotic therapy in acute exacerbations of COPD. *Ann Intern Med* 1987, 106: 196-204.
42. Saint S et al. Antibiotics in COPD exacerbations: A meta analysis. *JAMA* 1995, 273: 957-960.
43. Balter MS et al. Recommendations on the management of chronic bronchitis. *Can Med Assoc J* 1994, 151(10 suppl): 5-23.
44. Callahan CM et al. Oral corticosteroid therapy for patients with stable COPD: a meta analysis. *Ann Intern Med* 1991, 114: 216-223.
45. Chanez P et al. Corticosteroid reversibility in COPD is related to features of asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 15 5: 1529-34.
46. Pizzichini E et al. Sputum eosinophilia predicts benefit from prednisone in smokers with chronic obstructive bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1511-1517.
47. Niewoehner DE et al. Effect of Systemic Glucocorticoids in exacerbations of COPD. *N Engl J Med* 1999, 340: 1941-1947.
48. Davies L et al. Oral corticosteroids in patients admitted to Hospital with exacerbation of COPD: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 1999, 354: 456-460.
49. Pauwels RA et al. Long-Term Treatment with Inhaled Budesonide in persons with mild COPD who continue smoking. *NEJM* 1999, 340: 1948-1953.
50. Vestbo J et al. Copenhagen City Lung Study.
51. Calvelrey PMA et al. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: A 524.
52. Lung Health Study II. Preliminary results. ACCP Meeting, Chicago, November 1999.
53. Saetta M et al. CD8 T-Lymphocytes in Peripheral Airway of smokers with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 822-836.
54. Lams BEA et al. Immunopathology of the small airways submucosa in smokers with and without COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 1518-1523.
55. Lipkin A et al. Otolaryngologist's role in transtracheal oxygen therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1996, 115: 447-453.
56. Levi-Valensi P et al. Sleep related oxygen desaturation and daytime pulmonary hemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992, 5: 301-307.
57. Keenan SP et al. Effect of noninvasive positive pressure ventilation on mortality in patients admitted with acute respiratory failure: a meta-analysis. *Crit Care Med* 1997, 25: 1685-1692.
58. Bach JR et al. Consensus Conference: Noninvasive positive pressure ventilation. *Respir Care* 1997, 42: 361-3.
59. Poponick J M et al. Use of Ventilatory Support System (BiPAP) for Acute Respiratory Failure in the Emergency Department. *Chest* 1999, 116:166-171.
60. Nava S et al. Noninvasive Mechanical Ventilation in Weaning of patients with Respiratory Failure due to COPD. *Ann Intern Med* 1998, 128:721-728.
61. Girault C et al. Noninvasive Ventilation as a Systematic Extubation and Weaning Technique in Acute-on-Chronic Respiratory Failure. *Am J. Respir. Crit.Care Med*. 1999, 160: 86-92.
62. Clinical Indications for Non Invasive Positive Pressure Ventilation in Chronic Respiratory Failure Due to Restrictive Lung Disease, COPD and Nocturnal Hypoventilation-A Consensus Conference Report. *Chest* 1999, 116: 521-534.
63. Cray-Donald K et al. Nutritional Status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 961-966.
64. Schols AMWS et al. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1791-1797.
65. Burder L et al. Administration of growth hormone to underweight patients with COPD: a prospective, randomized, controlled study. *Am J Respir Crit Care Med*

- 1997, 156: 1800-1806.
66. Ferreira IM et al. The influence of a 6 months of oral anabolic steroids on Body Mass and Respiratory Muscles in undernourished COPD patients. *Chest* 1998, 114: 19-28.
 67. Schols AMWJ et al. Plasma Leptin is Related to Proinflammatory Status and Dietary Intake in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1220-1226.
 68. Takabatake N et al. Circulating Leptin in Patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1215-1219.
 69. Skeletal Muscle Dysfunction in COPD. A Statement of the American Thoracic Society and the European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 159: S1-S40.
 70. Pulmonary Rehabilitation-1999. The Official Statement of ATS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1666-1682.
 71. Seersholm N, Kok-Jensen A. Clinical Features and prognosis of life time non-smokers with severe α 1-antitrypsin deficiency. *Thorax* 1998, 53:265-268.
 72. Survival and FEV₁ decline in individuals with severe deficiency of α 1 antitrypsin. The Alpha-1-Antitrypsin Deficiency Registry Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 158: 49-59.
 73. Dirksen A et al. A randomized clinical trial of α 1-antitrypsin augmentation therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1468-1472.
 74. Brantigan O et al. A surgical approach to pulmonary emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1959, 39: 194-202.
 75. Cooper J D et al. Bilateral pneumonectomy (volume reduction) for chronic obstructive pulmonary disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995, 109: 106-119.
 76. Cooper JD, Lefrak SS. Lung-reduction surgery: 5 years on. *Lancet* 1999, 353 (suppl): 26-27.
 77. Fessler HA, Wise RA. Lung Volume Reduction Surgery. Is Less Really More? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999, 159: 1031-1035.
 78. Weg IL et al. Development of Pulmonary Hypertension after LVRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 552-556.
 79. Sciruba F et al. Six-minute walk testing. *Sem Respir Crit Care Med* 1998, 19: 383-392.
 80. Ferguson G et al. Improved exercise performance following LVRS. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, 157: 1195-1203.
 81. Utz J et al. LVRS for emphysema. Out on a limbo without a NETT. *Mayo Clin Proc*. 1998, 73: 552-566.
 82. Anderson K et al. Comparison of two quality of life measures in patients undergoing lung volume reduction surgery. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157(Suppl): A 749.
 83. Moy M et al. Quality of life domains of physical activity remain improved at greater than 9 months following LVRS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157 (Suppl): A 496.
 84. Brenner M et al. Rate of FEV₁ change following LVRS. *Chest* 1998, 113: 652-659.
 85. Gelb AF et al. Serial Lung Function and elastic recoil 2 years after LVRS. *Chest* 1998, 113:1497-150.
 86. Fessler HE, Permutt HS. Lung Volume Reduction Surgery and Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 715-722.
 87. Sciruba EC et al. Improvement in pulmonary function and elastic recoil after lung-reduction surgery for diffuse emphysema. *N. Engl. J Med* 1996, 334: 1095-1099.
 88. Lando Y et al. Effect of LVRS in diaphragm length in severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 796-805.
 89. Ingenito EP et al. Relation between preoperative inspiratory lung resistance and the outcome of LVRS for emphysema. *N Engl J Med* 1998, 338: 1181-1185.
 90. Maurer J et al. International Guidelines for the selection of lung transplant candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998, 17: 703-709.