

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια Παθογένεια - Θεραπεία

Γ. Ηλονίδης

Δ' Παθολογική Κλινική Α.Π.Θ., Ιπποκράτειο Γ. Π. Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας, ο ρυθμός της οποίας τα τελευταία σαράντα χρόνια έχει παρουσιάσει μεγάλη αύξηση. Η επίπτωση και η θνησιμότητά της εξακολουθούν να αυξάνουν, και στα προηγμένα κράτη έχει καταστεί σήμερα η 4η συχνότερη αιτία θανάτου και η μόνη από τις συχνές αιτίες θανάτου με θνησιμότητα που αυξάνεται αντί να ελαττώνεται. Η νόσος προσβάλλει το 10% περίπου του πληθυσμού ηλικίας μεγαλύτερης των 55 ετών και είναι η κύρια αιτία θανάτου σε 100.000 ή περισσότερους ασθενείς το χρόνο.

Η ΧΑΠ συμπεριλαμβάνει τουλάχιστον τρεις ή περισσότερες αλληλοεπικαλυπτόμενες νοσο-

λογικές καταστάσεις του πνεύμονα των ενηλίκων: α) το εμφύσημα, β) τη χρόνια βρογχίτιδα και γ) τη βρογχιολίτιδα (μικρών αεροφόρων οδών κάτω των 2 mm).

Η νόσος χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών με μείωση του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου αέρα σε 1 sec (FEV₁) που δεν παρουσιάζει διακυμάνσεις με το χρόνο σε αντίθεση με το άσθμα, ενώ προσδευτικά επιδεινώνεται και γίνεται μη αναστρέψιμη. Χαρακτηριστικά ακόμη της νόσου είναι η απώλεια της ελαστικότητας των πνευμόνων, η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, η χρόνια φλεγμονή, η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών και η ίνωση των βρογχιολίων διαμέτρου κάτω των 2 mm.

Ιπποκράτεια 2000, 4 (1): 3-13

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) δεν είναι ούτε «επάρτος νόσος» ούτε σκοτώνει ξαφνικά νέους ανθρώπους, όπως π.χ. το εμφραγμα του μυοκαρδίου. Δεν έχει ούτε τη δραματική εικόνα του αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ούτε τις δραματικές εξάρσεις δύσπνοιας του βρογχικού άσθματος.

Όλα αυτά έχουν κρατήσει τη ΧΑΠ μακριά από πρωταγωνιστικές θέσεις της ιατρικής νοσολογίας, θεωρείται μάλιστα σαν φυσική εξέλιξη του γήρατος, σαν μία ασθένεια στην οποία ελάχιστα μπορούμε να παρέμβουμε. Αυτό όμως δεν είναι αληθές και βεβαίως μπορούμε να παρέμβουμε στην εξέλιξή της (διακοπή καπνίσματος, οξυγονοθεραπεία, φαρμακευτική αγωγή, μείωση της μόλυνσης του περιβάλλοντος).

Η γνώση της παθοφυσιολογίας της νόσου συνέβαλλε ουσιαστικά στην ιατρική παρέμβαση με αποτέλεσμα την αύξηση της επιβίωσης των ασθενών με ΧΑΠ. Για παράδειγμα, η καθιέρωση για πολλές ώρες οξυγονοθεραπείας αύξησε το

προσδόκιμο επιβίωσης και βελτίωσε την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ.

Σήμερα η νόσος προσελκύει το αμέριστο ενδιαφέρον των ιατρών μια και παραμένει τεράστιο πρόβλημα υγείας ανά τον κόσμο. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της νόσου αυξάνονται συνεχώς στα προηγμένα κράτη (τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου) και είναι η μόνη από τις συχνές αιτίες θανάτου με θνησιμότητα που αυξάνεται αντί να ελαττώνεται¹.

Η ηλικία εμφάνισης της ΧΑΠ είναι μεταξύ 55-65 ετών. Στην ως άνω ηλικία στις ΗΠΑ, η νόσος προσβάλλει το 10% περίπου του πληθυσμού. Στα άτομα δε χαμηλής κοινωνικοοικονομικής κατάστασης η επίπτωση της νόσου είναι περίπου 17% και οι θάνατοι ξεπερνούν τις 100.000 το χρόνο².

Η ΧΑΠ κλινικά χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεροφόρων οδών που οφείλεται στη χρόνια βρογχίτιδα, τη βρογχιολίτιδα και το εμφύσημα. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα είναι η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, η από-

λεια της ελαστικότητας των πνευμόνων, η χρόνια φλεγμονή, η ίνωση στα βρογχιόλια διαμέτρου κάτω των 2 mm και η υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών του τοιχώματος των βρόγχων¹.

Ο πιο σημαντικός παράγοντας που οδηγεί στην ανάπτυξη ΧΑΠ είναι σαφώς το κάπνισμα και η νόσος είναι πολύ σπάνια στους μη καπνιστές. Ποσοστό 90% των ασθενών με ΧΑΠ είναι καπνιστές^{3,4}. Άλλοι παράγοντες κινδύνου είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση, οι λοιμώξεις, η ατοπία και η έλλειψη α₁-αντιθρυψίνης. Στον πίνακα 1 παρουσιάζονται οι παράγοντες κινδύνου για ΧΑΠ και στον πίνακα 2, οι παράγοντες που σχετίζονται με μειωμένη επιβίωση των ασθενών με ΧΑΠ^{5,6}.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για ΧΑΠ

Βαθμός Βεβαιότητας	Περιβαλλοντικοί παράγοντες	Παράγοντες ξενιστού
Εδραιωμένη συσχέτιση	Κάπνισμα Επαγγελματικές εκθέσεις	Ανεπάρκεια α ₁ αντιθρυψίνης
Επαρκή στοιχεία	Ατμοσφαιρική ρύπανση (ιδίως από SO ₂) Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο Αλκοόλ Παθητικό κάπνισμα	Χαμηλό βάρος γέννησης Αναπνευστικές λοιμώξεις παιδικής ηλικίας Ατοπία Οικογενειακό ιστορικό Γενετική προδιάθεση
Υποτιθέμενη	Λοίμωξη από αδενοϊό Διαιτητική ανεπάρκεια Βιταμίνης C	Ομάδα A Ελαττωμένη παραγωγή IgA

Πίνακας 2. Παράγοντες σχετιζόμενοι με μειωμένη επιβίωση των ασθενών με ΧΑΠ

Προχωρημένη ηλικία
Συνεχιζόμενο κάπνισμα
Αρχικός FEV ₁ < 50% του προβλεπομένου
Επιταχυνόμενη μείωση του FEV ₁
Μικρή ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή
Βαρειά μη αντιμετωπιζόμενη υποξαιμία
Πνευμονική καρδιά

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Κάπνισμα

Όπως αναφέρθηκε υπάρχουν ισχυρά δεδομένα που ενισχύουν την άποψη ότι ο καπνός του τσιγάρου είναι ο σπουδαιότερος ενοχοποιητικός παράγοντας για την ανάπτυξη ΧΑΠ. Χωρίς το κάπνισμα σπανιότατα αναπτύσσεται η νόσος.

Ο καπνός του τσιγάρου περιέχει μια ποικιλία από ενεργούς παράγοντες, οι οποίοι μπορεί να χωρισθούν στη φάση του ατμού (vapor phase) και τη φάση σωματιδίων (particle phase)⁷. Η φάση του ατμού περιέχει υπερβολικά μεγάλο αριθμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου και υψηλές συγκεντρώσεις διοξειδίου του αζώτου (NO₂). Η φάση των σωματιδίων χημικά χαρακτηρίζεται από μια σειρά ελεύθερων ριζών που μετέχουν στο μεταβολισμό του οξυγόνου. Ακόμη, στον καπνό του τσιγάρου περιέχεται σίδηρος και άλλα μέταλλα που δρουν ως καταλύτες στην παραγωγή OH⁷.

Ελάττωση της α₁ αντιθρυψίνης

Το 1962 ο Erikson στη Σουηδία διαπίστωσε ότι η ελάττωση της ποσότητας της α₁-αντιθρυψίνης στο πλάσμα προδιαθέτει στην εμφάνιση πανλοβιδώδους εμφυσήματος. Η έλλειψη και η ελάττωσή της επιτρέπει σε πρωτεολυτικά ένζυμα, που ελευθερώνονται από τα ουδετερόφιλα, να καταστρέφουν το πνευμονικό παρέγχυμα. Αυτό τεκμηριώθηκε πειραματικά και καθιερώθηκε η πρωτεολυτική θεωρία για την παθογένεια του εμφυσήματος⁸. Η γενετική έλλειψη του αναστολέα της ουδετεροφιλικής ελαστάσης (α-1 P1) σχετίζεται με την ανάπτυξη του εμφυσήματος⁸. Σήμερα είναι γνωστό ότι όχι μόνο από τα ουδετερόφιλα αλλά και από τα μακροφάγα απελευθερώνονται πρωτεολυτικά ένζυμα όταν καταστραφούν. Επίσης άλλες ελαστάσες μπορούν να οδηγήσουν στην ανάπτυξη εμφυσήματος και συγκεκριμένα η μεταλλοελαστάση η προερχόμενη αυξημένη στους εμφυσηματικούς και αποδίδεται στον καπνό του τσιγάρου⁹. Η α₁-αντιθρυψίνη που βρίσκεται στο υγρό που επαλείφει το τοίχωμα των αεροφόρων οδών εξουδετερώνει τα ένζυμα αυτά και προφυλάσσει τον πνεύμονα^{9,10,11}.

Το εμφύσημα είναι συχνό σε ασθενείς με έλλειψη α₁-αντιθρυψίνης. Από τους πιο γνωστούς φαινότυπους της νόσου είναι αυτός που οφείλεται στην ομοζυγωτική κατάσταση του τύπου Z. Οι άλλοι φαινότυποι (MZ, MS, SZ) με πυκνότητα

α_1 -αντιθρυψίνης ίση με το 1/3 της τιμής του φυσιολογικού φαινοτύπου (MM) δεν έχει αποδειχθεί ότι προκαλούν εμφύσημα σε μη καπνιστές^{8,10,12}.

Ο καπνός από το τσιγάρο έχει έντονη οξειδωτική δράση που εξουδετερώνει την α_1 -αντιθρυψίνη με συνέπεια την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και τη δημιουργία του εμφυσήματος^{11,13}.

Κληρονομικοί παράγοντες

Η κληρονομικότητα εκτός από τη σπάνια περίπτωση της έλλειψης α_1 -αντιθρυψίνης δεν φαίνεται να συμμετέχει ουσιαστικά στην παθογένεια της νόσου. Όμως έχει παρατηρηθεί η συχνή εμφάνισή της σε μέλη της ίδιας οικογενείας, που προφανώς οφείλεται στις ίδιες συνθήκες διαβίωσης και έκθεσης στους ίδιους περιβαλλοντικούς παράγοντες¹⁴.

Κοινωνικοοικονομικές συνθήκες

Η ΧΑΠ είναι συχνότερη στα κατώτερα κοινωνικά στρώματα. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η κατοικία αυτών συνήθως βρίσκεται σε βιομηχανικές περιοχές όπου δέχονται τους αυξημένους ρύπους της ατμόσφαιρας.

Ατμοσφαιρική Ρύπανση

Η ρύπανση του περιβάλλοντος και ο καπνός του τσιγάρου έχουν αθροιστική επίδραση στην εμφάνιση της νόσου. Σε μη καπνιστές η ατμοσφαιρική ρύπανση προκαλεί μικρότερη σε συχνότητα εμφάνιση της ΧΑΠ¹⁴.

Λοιμώξεις

Ενώ δεν υπάρχουν σαφείς ενδείξεις για τον πιθανό αιτιολογικό ρόλο των λοιμώξεων στην παθογένεια της νόσου, αναμφισβήτητα αυτές αποτελούν τη συχνότερη αιτία της παρόξυνσης. Ακόμη, οι λοιμώξεις παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου και στην επιδείνωση της βρογχικής απόφραξης¹⁵.

Παρότι η λοίμωξη θεωρείται ως κύρια αιτία παρόξυνσης της ΧΑΠ δεν έχει ωστόσο διευκρινισθεί η ακριβής συχνότητά της. Η ασάφεια προκύπτει και από τα αντικρουόμενα στοιχεία σχετικά τόσο με τη σύνθεση των παθογόνων της χλωρίδας του τραχειοβρογχικού δένδρου όσο και με τη χρησιμότητα της θεραπείας στους παροξυσμούς με αντιβιοτικά¹⁶.

Ο ρόλος του Σιδήρου

Αυξημένες ποσότητες σιδήρου βρέθηκαν στα κυψελιδικά μακροφάγα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα στους περισσότερους των καπνιστών¹⁷. Ο κύριος μηχανισμός της συμμετοχής του σιδήρου στην παθογένεια της ΧΑΠ φαίνεται να είναι η δράση του ως καταλύτη στην παραγωγή OH^\cdot ^{17,18}.

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS

ΠΗΓΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Το οξειδωτικό stress οφείλεται στην απελευθέρωση οξειδωτικών παραγόντων από τα ουδετερόφιλα και μακροφάγα κύτταρα κατά τη διάρκεια του καπνίσματος όπου και παρατηρείται αυξημένη συγκέντρωση αυτών στους βρόγχους και τις κυψελίδες^{3,4,7,18}. Οι οξειδωτικοί παράγοντες οι προερχόμενοι από το H_2O_2 και από την καταλυτική επίδραση της μυελοϋπεροξειδάσης των ουδετερόφιλων όπως είναι το OH^\cdot και το υποχλωριώδες οξύ (HOCl) θεωρούνται ιδιαίτερα ισχυροί^{7,18}.

Στην ΧΑΠ παρατηρήθηκε ανεπάρκεια αντιοξειδωτικών παραγόντων που παίρνουν μέρος στις ενζυματικές και μη αντιδράσεις. Τα ένζυμα με τη μεγαλύτερη αντιοξειδωτική δράση είναι η υπεροξειδική δισμουτάση (SOD) που δρα μειώνοντας το O_2^\cdot και η γλουταθειόνη (GSH) που αδρανοποιεί το H_2O_2 ^{3,4,18}.

Φλεγμονή

Στην ΧΑΠ έχει τεκμηριωθεί με βρογχοσκόπηση, βιοψίες και έλεγχο του βρογχοκυψελιδικού έκπλυματος, η ύπαρξη φλεγμονής τόσο στους βρόγχους όσο και στο πνευμονικό παρέγχυμα^{16,19,20}. Αυτή η φλεγμονή είναι υπεύθυνη για τις δομικές αλλοιώσεις των βρόγχων όπως την υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών, την υπερέκκριση και υπερτροφία των βρογχικών αδένων και την περιβρογχική ίνωση. Συνέπεια των παραπάνω είναι ο περιορισμός της βατότητας των αεροφόρων οδών^{19,20}.

Ουδετερόφιλα

Σε καπνιστές με ΧΑΠ, στις βιοψίες πνευμόνων και βρόγχων όπως επίσης και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα διαπιστώθηκε αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων που συσχετίζονταν με το βαθμό της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας¹⁸. Ισχυροί χημειοτακτικοί παράγοντες των ουδετεροφίλων

είναι η ιντερλευκίνη IL-8 που παράγεται κυρίως από τα κυψελιδικά μακροφάγα όπως επίσης η λευκοτριέννη LTB₄¹⁸. Για την παγίδευση των ουδετεροφίλων στην πνευμονική κυκλοφορία ασθενών με ΧΑΠ, συμβάλλουν τα μόρια προσκόλλησης ICAM-1 και η ε-σελεκτίνη. Τα παγιδευμένα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν διάφορα προϊόντα όπως ενεργείς οξειδωτικές ουσίες και ελασάση προκαλώντας βλάβη στο παρέγχυμα²¹.

Μακροφάγα

Ποικίλοι μηχανισμοί συμμετέχουν στην επιστράτευση των μονοκυττάρων και την ωρίμανσή τους σε κυψελιδικά μακροφάγα. Η ελασίνη που βρέθηκε να είναι αυξημένη στους πνεύμονες καπνιστών είναι σημαντικός χημειοτακτικός παράγοντας των μακροφάγων¹⁸.

Η προσταγλανδίνη F_{2a} και η θρομβοξάνη B₂ βρέθηκαν αυξημένες στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καπνιστών προερχόμενες πιθανόν από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα²². Τα κυψελιδικά μακροφάγα που βρέθηκαν περισσότερα και σε αριθμό και σε βαθμό ενεργοποίησης στο βρογχοκυψελικό έκπλυμα καπνιστών απελευθερώνουν περισσότερο O₂⁻ και H₂O₂²².

Ηωσινόφιλα

Η συμμετοχή των ηωσινοφίλων στην ΧΑΠ φαίνεται να είναι αναμφισβήτητη. Σε διαβρογχικές βιοψίες και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα βρέθηκε αυξημένος αριθμός ηωσινοφίλων και των παραγών τους. Επιπλέον η αναστρεψιμότητα των αλλοιώσεων αεροφόρων οδών συσχετίστηκε με τον αριθμό των ηωσινοφίλων στους βρόγχους²³. Σε πειραματικές μελέτες διαπιστώθηκε ότι τα ηωσινόφιλα παράγουν περισσότερο O₂⁻ από ότι τα πολυμορφοπύρρηνα και τα κυψελιδικά μακροφάγα, υποδηλώνοντας την ενεργό συμμετοχή αυτών στο “αναπνευστικό οξειδωτικό stress”²⁴.

Ξανθινοοξειδάση (XO)

Η ξανθινοοξειδάση (XO) συμμετέχει ενεργά στην παραγωγή του O₂⁻ και H₂O₂ όπως τεκμηριώθηκε πειραματικά μετά την έκθεση πειραματοζώων σε καπνό τσιγάρου¹⁸. Ακόμη αυξημένη τιμή αυτής διαπιστώθηκε στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καπνιστών, δηλώνοντας την παρουσία της στο οξειδωτικό stress¹⁸.

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΑΝΤΙΟΞΕΙΔΩΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

Το 1986 ο Taylor και οι συνεργάτες του²⁵ έθεσαν το ερώτημα: “Συσχετίζεται η ανεπάρκεια των αντιοξειδωτικών παραγόντων με την ΧΑΠ;” Στο ερώτημα ακόμα δεν έχει δοθεί μέχρι σήμερα σαφής απάντηση. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα καπνιστών βρέθηκαν χαμηλές τιμές των βιταμινών C, E και της β-καροτίνης, ουσίες με βέβαια αντιοξειδωτική δράση. Οι χαμηλές τιμές συνδέθηκαν με την κυτταροτοξικότητα των μακροφάγων¹⁸. Η θεραπεία με βιταμίνη C απέτρεψε την συνάθροιση των λευκοκυττάρων και την προσκόλλησή τους στο επιθήλιο και την απελευθέρωση ουσιών¹⁸.

Όσον αφορά τα επίπεδα γλουταθειονικής υπεροξειδάσης βρέθηκαν αυξημένα στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με ΧΑΠ αλλά περιγράφηκαν και περιπτώσεις ελαττωμένων επιπέδων που συσχετίστηκαν με ελάττωση του FEV₁ και χρονιότητα της ΧΑΠ^{18,26}. Είναι γεγονός ότι ορισμένοι καπνιστές για γενετικούς ή άλλους λόγους αυξάνουν τα αντιοξειδωτικά τους ένζυμα. Άλλοι καπνιστές για άλλους λόγους δεν τα αυξάνουν¹⁸.

ΔΕΙΚΤΕΣ ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟΥ STRESS

Επειδή οι ρίζες οξυγόνου που εκφράζουν κατά τον καλύτερο τρόπο το βαθμό του οξειδωτικού stress δεν είναι εφικτό να μετρηθούν, αναζητήθηκαν βιολογικοί δείκτες όπως είναι τα λιπίδια, οι πρωτεΐνες, το DNA που να προσδιορίζουν ποσοτικά ή ημιποσοτικά το οξειδωτικό stress.

Εκπνοή H₂O₂

Στον παροξυσμό της ΧΑΠ και μετά από λοίμωξη, η εκπνοή H₂O₂ είναι αυξημένη²⁷.

Υπεροξειδάση λιπιδίων

Αυξημένη υπεροξειδάση των λιπιδίων (LPO) διαπιστώθηκε στο πλάσμα και το βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα που ήταν ανάλογη με την τελευταία έκθεση του ασθενούς στον καπνό και το βαθμό απόφραξης των μικρών αεραγωγών¹⁸.

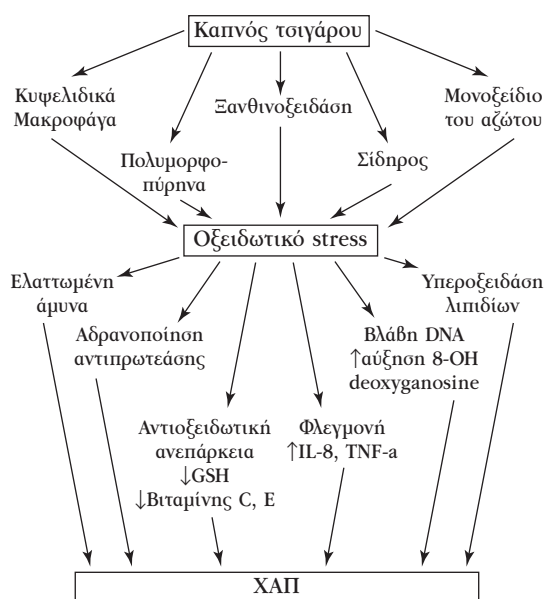
Βλάβη του DNA

Η επίδραση του καπνού στα επιθηλιακά κύτταρα του τραχειοβρογχικού δένδρου προκαλεί

ρήξη του DNA και παραγωγή δίκλωνου DNA²⁸. Αυξημένη δραστηριότητα της 8-υδροξύ-2-θεοξουανοσίνης που είναι προϊόν αντίδρασης οξειδωτικών και DNA ανιχνεύθηκε στα λευκοκύτταρα του αίματος και τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα που εκτέθηκαν σε καπνό in vitro²⁹.

Στο σχήμα 1, απεικονίζονται οι παθοφυσιολογικές διαταραχές που σχετίζονται με το κάπνισμα του τσιγάρου, όπως παρουσιάζονται από τον J. Repine και τους συνεργάτες του¹⁸.

Σχήμα 1. Σχέση καπνίσματος, οξειδωτικού stress και ΧΑΠ



ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

Η διάγνωση της ΧΑΠ δεν γίνεται νωρίς, ούτε τόσο συχνά όσο το επιβάλλει η αναγκαιότητα για τη λήψη μέτρων αποτροπής της εξέλιξής της^{1,30,31}. Η σπιρομέτρηση είναι σχετικά απλή, αξιόπιστη, ευαίσθητη και ειδική δοκιμασία για την διάγνωση. Πολλές φορές η εκτίμηση βασικών δυναμικών δοκιμασιών FVC (ζωτικής χωρητικότητας με προσπάθεια), ο FEV₁ (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1") και ο δείκτης Tiffeneau, (FEV₁/FVC), αρκούν για τη διάγνωση της νόσου συνεκτιμώντας το ιστορικό, τις κλινικές εκδηλώσεις και τα αντικειμενικά ευρήματα.

Τα σπιρομετρικά ευρήματα πολλές φορές δεν είναι αποδεκτά ούτε αναπαραγώγιμα προφανώς για τεχνικούς λόγους (μη σωστή εκτέλεση)³². Ο

Εaton και οι συνεργάτες τους³³ σε πρόσφατη μελέτη στη Νέα Ζηλανδία διαπίστωσαν ότι το ποσοστό των αποδεκτών σπιρογραφημάτων που έγιναν από οικογενειακούς ιατρούς ήταν μόνο 12,5% και έφτασε το ποσοστό στο 33,1% μετά από ειδικό σεμινάριο.

Η δυσκολία εκτέλεσης παρατηρείται σε ηλικιωμένα άτομα χαμηλού μορφωτικού επιπέδου και σημαντικού βαθμού ΧΑΠ. Ελπίζεται ότι η ανάπτυξη νέων συμπαγών ευκολόχρηστων και φθηνών σπιρομέτρων, θα οδηγήσει σε ευρεία εφαρμογή της σπιρομέτρησης και σε πιο συχνή και πρώιμη διάγνωση της νόσου.

Δεν θα πρέπει να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η παρουσία απόφραξης των αεροφόρων οδών πιθανόν να είναι και δείκτης άλλων σοβαρών παθήσεων, όπως καρκίνου του πνεύμονα, στεφανιαίας νόσου, εμφράγματος του μυοκαρδίου και καρδιακής ανεπάρκειας³⁴.

ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

Σαν παρόξυνση χαρακτηρίζεται η επίταση των υποκειμενικών συμπτωμάτων της νόσου όπως είναι η δύσπνοια, η συρίττουσα αναπνοή, ο βήχας και η αυξημένη παραγωγή πτυέλων που πολλές φορές αλλάζουν χροιά και σύσταση. Τα παραπάνω συμπτώματα είναι συνήθη στη ΧΑΠ και ακριβώς η επίταση αυτών εκφράζει τον παροξυσμό που αλλάζει την ποιότητα της ζωής^{30,35}. Στον πίνακα 3 και 4 παρουσιάζονται τα κριτήρια εκτίμησης της παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Πίνακας 3. Αξιολόγηση κλινικών και υποκειμενικών παραμέτρων στον παροξυσμό της ΧΑΠ σε εξωτερικούς ασθενείς

Ιστορικό	
Συμπτώματα	Βήχας Απόχρεμψη Δύσπνοια σε ηρεμία
Κλινικά σημεία	Θερμοκρασία ↑ Οίδημα κάτω άκρων Αριθμός αναπνοών > 25 ανά 1' Καρδιακές σφύξεις > 110 ανά 1' Επιδείνωση δύσπνοιας Χρήση επικουρικών μυών

Η λοίμωξη αποτελεί στατιστικά τη συχνότερη αιτία παρόξυνσης της ΧΑΠ, ενώ στους εκλυτι-

κούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι ρύποι, η έκθεση σε αλλεργιογόνα αλλά και η εισπνοή ερεθιστικών ουσιών (πίνακας 5).

Τα μικρόβια ενοχοποιούνται στην παθογένεια του παροξυσμού της ΧΑΠ με δύο τρόπους: 1) είτε αποτελώντας την πρωταρχική αιτία της παρόξυνσης, 2) είτε δρώντας δευτερογενώς μετά από μία οξεία ιογενή λοίμωξη^{15,36}. Η λοίμωξη αποτελεί τη συνθέςτερη παρατηρούμενη αιτία θανάτου στην προοπτική μελέτη των Burrows και Earle³⁷.

Πίνακας 4. Αξιολόγηση εργαστηριακών παραμέτρων σε Νοσοκομειακούς ασθενείς με ΧΑΠ

FEV ₁ < 1L
PaO ₂ < 60mmHg
SaO ₂ < 90%
PaCO ₂ > 45mmHg
A/α θώρακα
Λευκά > 12.000 mm ³

Πίνακας 5. Αίτια παρόξυνσης ΧΑΠ

Λοιμώδη	Μη λοιμώδη
1. Βακτήρια H. Influenzae S. Pneumoniae Moraxella Catarrhalis	1. Ατμοσφαιρικοί ρύποι
2. Άτυπα Mycoplasma P Chlamydia P	2. Αλλεργιογόνα
3. Ιοί Influenzae Parainfluenzae Coronavirus Rhinovirus	

Ο κλινικός ιατρός οφείλει να γνωρίζει ότι: α) οι συχνές λοιμώδεις παροξύνσεις της ΧΑΠ επιταχύνουν την πνευμονική καταστροφή με ανεπανόρθωτες πιθανόν βλάβες στην πνευμονική λειτουργία, β) οι μικροβιακοί παράγοντες συνδέονται άμεσα με τη θνησιμότητα, γ) ο χρόνιος αποικισμός και η δραστηριοποίηση των μικροοργανισμών που εκφράζει τη λοίμωξη οδηγεί σε επιταχυνόμενη προοδευτική καταστροφή “υπόθεση φαύλου κύκλου”, δ) οι αναπνευστικές λοιμώξεις στην παιδική ηλικία προδιαθέτουν στην εμφάνιση της ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή¹⁵.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η αντιμετώπιση της ΧΑΠ είναι πράγματι δύσκολη και εξ ορισμού η νόσος χαρακτηρίζεται

ως μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεροφόρων οδών που επιδεινώνεται προοδευτικά. Θεραπεία αιτιολογική ή ριζική δεν υπάρχει.

Ο θεραπευτικός στόχος εστιάζεται στην ελαχιστοποίηση των συμπτωμάτων, την καλύτερη ποιότητα ζωής, την πρόληψη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών και επιβράδυνση της έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Η παρόξυνση της ΧΑΠ αντιμετωπίζεται με τη διακοπή του καπνίσματος, την οξυγονοθεραπεία, τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, αντιβιοτικών, κορτικοειδών και μηχανική υποστήριξη.

Η αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ και των συνεπειών της χρονιότητας επιτυγχάνεται επιπλέον με κατάλληλη διατροφή, θεραπεία υποκατάστασης στην ανεπάρκεια της α₁ αντιθρυψίνης, θεραπεία υποκείμενης ανεπάρκειας της δεξιάς καρδιάς, πνευμονικής υπέρτασης και ενδεχόμενα χειρουργική θεραπεία.

Διακοπή καπνίσματος

Η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί το πρώτο και πιο αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης της επιδείνωσης των πνευμονικών λειτουργιών στη ΧΑΠ. Ειδικά οργανωμένα προγράμματα διακοπής του καπνίσματος μπορεί να βοηθήσουν τόσο στην ενημέρωση του κοινωνικού συνόλου και την πρόληψη της έναρξης του καπνίσματος, ειδικά μεταξύ των νέων, όσο και στην υποστηρικτική αγωγή των καπνιστών για ταχύτερη διακοπή.

Στο εμπόριο διατίθενται 4 διαφορετικές μορφές υποκατάστασης της νικοτίνης. Η τσίχλα νικοτίνης των 2 mg και των 4 mg για βαρύτερους καπνιστές, τα αυτοκόλλητα νικοτίνης με δράση 16-24 ώρες, ρινικά σπρέι και εισπνοές. Το ποσοστό των πρώην καπνιστών που εξακολουθούν να μη καπνίζουν 6 μήνες μετά από θεραπεία με σκευάσματα νικοτίνης κυμαίνεται από 15-35%³⁸.

Ιδιαίτερα αποτελεσματικός για τη διακοπή του καπνίσματος θεωρείται ο τρόπος θεραπείας με το αντικαταθλιπτικό φάρμακο Bupropion³⁹. Μετά την αρχική ανακοίνωση της αποτελεσματικότητάς του ο Jorenby και οι συνεργάτες του⁴⁰, ανακοίνωσαν ότι η θεραπεία με Bupropion ή με συνδυασμό Bupropion και αυτοκόλλητων νικοτίνης για τη διακοπή του καπνίσματος ήταν πολύ πιο αποτελεσματική από τη θεραπεία με αυτοκόλλητα νικοτίνης μόνο ή με placebo. Το ποσοστό των καπνιστών που συνέχισαν να μη 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 νικοτίνης⁴⁰.

Η προστασία επίσης από περιβαλλοντικούς παράγοντες με τη λήψη ειδικών μέτρων όπως ειδικής μάσκας σε επικίνδυνους χώρους εργασίας με ερεθιστικές ουσίες, τοξικές σκόνες, καπνούς, αέρια π.χ. κάδμιο, ασβέστιο, πυρίτιο μπορεί να βοηθήσει στον περιορισμό της ανάπτυξης της νόσου.

Βρογχοδιασταλτικά

Η βρογχοδιασταλτική αγωγή αποσκοπεί στη βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων οδών παρά το ότι δεν επηρεάζονται ουσιαστικά οι σπιρομετρικοί δείκτες, στη βελτίωση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση την ποιότητα της ζωής των ασθενών⁴¹. Είναι παραδεκτό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να δείξουν σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικής αγωγής παρά την έλλειψη βελτίωσης των σπιρογραφικών παραμέτρων και δεν υπάρχει σημαντική ένδειξη ότι επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ⁴².

Υπάρχουν 3 ομάδες βρογχοδιασταλτικών. Τα αντιχολινεργικά, οι β₂-διεγέρτες βραχείας και παρατεταμένης δράσης και οι μεθυλξανθίνες.

Τα αντιχολινεργικά φαίνεται ότι δρουν καλύτερα στην ΧΑΠ παρά στο άσθμα. Δεν έχουν παρατηρηθεί σημεία ανθεκτικότητας στα αντιχολινεργικά μετά μακροχρόνια χορήγηση. Ο Martin και οι συνεργάτες του⁴³ διαπίστωσαν ότι η χορήγηση βρωμιούχου ιπρατροπίου βελτίωσε τον κορεσμό αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια του ύπνου και την ποιότητα του ύπνου σε ασθενείς με σημαντικό βαθμού ΧΑΠ.

Η χορήγηση β₂-διεγερτών μακράς δράσης, όπως είναι η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη, δύο φορές την ημέρα έχει δείχθει ότι υπερέρχει της σαλβουταμόλης και τερβουταλίνης όσον αφορά την κλινική αποτελεσματικότητα αλλά και τη βελτίωση της απόφραξης των αεροφόρων οδών⁴⁴.

Όσον αφορά την ασφάλεια έχει αποδειχθεί ότι η μακροχρόνια χορήγηση της σαλμετερόλης για περισσότερο από 30 μήνες σε μεγάλο αριθμό ασθενών βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία χωρίς προβλήματα ταχυφυλαξίας ή άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες⁴⁵.

Ο Cazzola και οι συνεργάτες του⁴⁶ ανέφεραν ότι σε ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές

αρρυθμίες και υποξαιμία, η χορήγηση β-διεγερτών σε υψηλές δόσεις πρέπει να γίνει με προσοχή για την αποφυγή επιδείνωσης των παραπάνω ευρημάτων.

Οι μεθυλοξανθίνες φαίνονται να κατέχουν την τρίτη θέση μεταξύ των βρογχοδιασταλτικών. Η χορήγηση θεοφυλλίνης πρέπει να γίνεται με ταυτόχρονο έλεγχο των επιπέδων της στο αίμα δεδομένου ότι παρουσιάζει μικρό θεραπευτικό εύρος και εμφανίζονται συχνά ανεπιθύμητες ενέργειες.

Η επιλογή της θεραπευτικής αγωγής θα εξαρτηθεί από τη βαρύτητα της κλινικής εικόνας. Ο συνδυασμός των παραπάνω παραγόντων επιτρέπει μεγιστοποίηση της βρογχοδιασταλτικής τους δράσης⁴⁷.

Η θεοφυλλίνη μπορεί να συνδυασθεί με β-διεγέρτες και αντιχολεργικά ή και με τα δύο αυξάνοντας το αθροιστικό βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα με συνέπεια την ακόμη μεγαλύτερη βελτίωση από τα συμπτώματα⁴⁸.

Αντιβιοτικά

Οι αναπνευστικές λοιμώξεις στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ πιστεύεται ότι οφείλονται στα βακτηρίδια που αποικίζουν στον ρινοφάρυγγα ή το βρογχικό δένδρο του εκάστοτε ασθενούς. Όταν η σαπροφυτική σχέση διαταραχθεί, όπως π.χ. μετά από ιογενή λοίμωξη, τα βακτηρίδια καθίστανται παθογόνα και μέσω μηχανισμών που περιλαμβάνουν ενεργοποίηση ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων, έκλυση πρωτεασών και ριζών οξυγόνου, έκλυση κυτταροκινών και συσσώρευση φλεγμονωδών κυττάρων, ενδέχεται να οδηγήσουν σε φαύλο κύκλο με διαιώνιση της λοίμωξης και βλάβη του επιθηλίου των αεροφόρων οδών⁴⁹.

Οι συχνότερα εμπλεκόμενοι μικροοργανισμοί είναι ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Haemophilus influenzae* και η *Moraxella catarrhalis*. Επιλέγοντας ένα αντιβιοτικό για τον ασθενή με παρόξυνση ΧΑΠ θα πρέπει να λάβουμε υπόψη όχι μόνο το βακτηριολογικό φάσμα της δραστηριότητάς του αλλά και την ευκολία λήψης, την ικανότητα ταχείας εκκρίζωσης της λοίμωξης, τη μέγιστη συγκέντρωση, το χρόνο παραμονής πέραν της ελάχιστης ανασταλτικής πυκνότητας, τη διεισδυτικότητα στην περιοχή της λοίμωξης και τέλος την ικανότητα επιμήκυνσης της περιόδου μεταξύ δύο παροξύνσεων.

Στην κλασική μελέτη του Anthonisen και των συνεργατών του⁵⁰ η χορήγηση ευρέως φάσματος αντιβιοτικών σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ οδή-

γψε, σε σύγκριση με τη χορήγηση placebo, σε σημαντικά καλύτερη κλινική ανταπόκριση και συντομότερη αποκατάσταση της πνευμονικής λειτουργίας.

Με βάση τις συστάσεις του Schentag και των συνεργατών του⁵¹ και των νεότερων δεδομένων σε ασθενείς ηλικίας κάτω των 65 ετών και με FEV₁ > 50% συνιστάται αμπικιλίνη, τετρακυκλίνη ή συνδυασμός τριμεθοπρίμης και σουλφομεθοξαζόλης. Στις σοβαρότερες περιπτώσεις αμοξυκυκλίνη + κλαβουλανικό οξύ. Σε ασθενείς άνω των 65 χρόνων και με FEV₁ < 50% της προβλεπόμενης συνιστώνται κινολόνες, κεφαλοσπορίνες δεύτερης και τρίτης γενεάς, με τις νέες μακρολίδες.

Αντιοξειδωτική Θεραπεία

Η Ν-ακετυλοκυστεΐνη είναι φάρμακο με αντιοξειδωτική ιδιότητα και ευρεία χρήση. Υποστηρίζεται πως ρυθμίζει την βλεννολυτική έκκριση επιδρώντας στην ισορροπία του συστήματος οξειδωτικών - αντιοξειδωτικών ουσιών, αυξάνει τα επίπεδα της γλουταθειόνης (GSH), βελτιώνει την κλινική εικόνα και μειώνει τον αριθμό παροξυσμών και ιογενών λοιμώξεων¹⁸. Έχουν χρησιμοποιηθεί και προτείνονται για τις αντιοξειδωτικές τους ιδιότητες, η βιταμίνη C, το σελήνιο και τα κορτικοειδή¹⁸.

Κορτικοειδή

Η λήψη κορτικοστεροειδών στην ΧΑΠ αποτελεί σήμερα ένα από τα σημαντικά θέματα συζήτησης, καθότι η αποτελεσματικότητά τους δεν έχει απόλυτα δειχθεί, ενώ οι παρενέργειες της μακρόχρονης χρήσης τους δεν πρέπει να παραβλέπονται.

Οι θέσεις ομοφωνίας της European Respiratory Society (ERS) και της American Thoracic Society (ATS) δεν συνιστούν την ευρεία χρήση κορτικοστεροειδών στην ΧΑΠ^{1,30}. Διαφοροποίηση όμως υπάρχει σε νεότερες θέσεις ομοφωνίας που λαμβάνοντας υπόψη πρόσφατες μελέτες, προτείνουν την ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την πρώτη νοσηλεία για παρόξυνση⁵².

Αναδρομική ανάλυση 15 μελετών για τη χρόνια χρήση κορτικοειδών από το στόμα, σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, έδειξε ότι μόνο το 10% περίπου των ασθενών με ΧΑΠ δείχνει βελτίωση του FEV₁ μετά χορήγηση κορτικοειδών⁵³.

Το επόμενο ερώτημα είναι η δόση και ο χρόνος χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών κατά την παρόξυνση της ΧΑΠ. Αν υποθέσουμε

ότι τα κορτικοειδή δρουν στην φλεγμονή κατά την παρόξυνση και λάβουμε υπόψη μας τον μηχανισμό δράσης αυτών, τότε η απαιτούμενη αρχική δόση δεν πρέπει να είναι μικρότερη του 1mg/kg/24h πρεδνιζολόνης για 14 ημέρες⁵⁴.

Κορτικοειδή υπό μορφή εισπνοών χορηγούνται επίσης συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ παρά την έλλειψη δεδομένων για την αποτελεσματικότητά τους. Σε τρεις μεγάλες μελέτες αξιολογήθηκε η επίδραση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στην ΧΑΠ. Η μελέτη της Κοπεγχάγης (Copenhagen City Lung Study) δεν έδειξε βελτίωση σε καμία από τις παραμέτρους ασθενών με ήπια ΧΑΠ σε χορήγηση βουδεσονίδης 400 mg και 800 mg για 6-30 μήνες⁵⁵. Η μελέτη της EUROSCOPE study⁵⁶ (ERS annual congress, Berlin, Germany, 1997 and Geneva, Switzerland, 1998) έδειξε στατιστικά σημαντική βελτίωση του FEV₁ σε χορήγηση βουδεσονίδης 400 mg σε 900 ασθενείς με μέτρια ΧΑΠ που συνέχιζαν να καπνίζουν (αντιοξειδωτική δράση των εισπνεόμενων στεροειδών). Η μελέτη ISOLDE⁵⁷ (Inhaled Steroids in Chronic Obstructive Lung Disease in Europe) έδειξε ότι η χρήση φλουτικαζόνης 500 mcg σε 751 ασθενείς με βαρεία ΧΑΠ βελτιώνει των αναπνευστική λειτουργία και τον αριθμό των παροξυσμών⁵⁷. Και οι τρεις μελέτες που προαναφέρθηκαν θεωρούνται προκαταρκτικές, τα δε συμπεράσματα κρίνονται με σκεπτικισμό.

Οξυγονοθεραπεία

Το οξυγόνο, το οποίο παραμένει ο μόνος τρόπος που μπορεί να παρατείνει τη ζωή ασθενών με ΧΑΠ, χορηγείται από κυλίνδρους συμπιεσμένου αερίου, συμπυκνωτές και συσκευές υγρού οξυγόνου. Τα κριτήρια για μακρόχρονη χορήγηση οξυγόνου είναι:

1. Παρουσία μόνιμης υποξυγοναιμίας PaO₂ < 55 mmHg στην ηρεμία.
2. PaO₂ > 55 mmHg όταν συνυπάρχει πολυερευθραιμία ή πνευμονική καρδιά.

Η διάρκεια της οξυγονοθεραπείας πρέπει να είναι 16-18 ώρες το 24ωρο με ροή οξυγόνου ώστε να διατηρείται ο SaO₂ > 90%⁵⁸.

Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός

Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός είναι η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής χωρίς τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα. Εκτός του παροξυσμού της ΧΑΠ, ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός εφαρμόζεται στο σοβαρό νυκτερινό υπο-

αερισμό, στη μόνιμη υποξυγοναιμία που δε διορθώνεται αποτελεσματικά με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία, στην υπερκαπνία και οξέωση με την χορήγηση οξυγόνου.

Για τους ασθενείς με ΧΑΠ ο συνδυασμός της χρόνιας οξυγονοθεραπείας με τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό έχει καλύτερα αποτελέσματα στην ημερήσια αναπνευστική λειτουργία, στη βελτίωση της ποιότητας του ύπνου και στην ποιότητα της ζωής⁵⁹.

Διατροφή

Η απώλεια βάρους είναι συνήθης σε ασθενείς με ΧΑΠ και έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο δείκτη υψηλής θνητότητας⁶⁰. Ο Schols και οι συνεργάτες του⁶¹ σε πρόσφατη μελέτη έδειξαν ότι η χορήγηση αναβολικών κορτικοειδών σε καχεκτικούς ασθενείς με ΧΑΠ οδήγησε σε αύξηση του βάρους τους, της μυϊκής μάζας και της μυϊκής δύναμής τους και το σημαντικότερο σε βελτίωση της επιβίωσής τους.

Ο Schols και οι συνεργάτες του⁶² ανακοίνωσαν πρόσφατα την παρουσία χαμηλών επιπέδων λεπτίνης στον ορό του αίματος ασθενών με εμφύσημα σε σχέση με ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα.

Αποκατάσταση

Ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν δυσλειτουργία των περιφερικών και των αναπνευστικών μυών, διαταραχές θρέψης, καρδιακές επιπλοκές, ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα που μπορούν να βελτιωθούν με πρόγραμμα αποκατάστασης. Πράγματι, παρατηρείται βελτίωση των συμπτωμάτων, βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και βελτίωση της ποιότητας ζωής. Η αποκατάσταση είναι παρηγορητική θεραπεία και κάθε ασθενής με ΧΑΠ είναι υποψήφιος αρκεί να υπάρχει η βούληση από τον ίδιο και το περιβάλλον του⁶³.

Χειρουργική θεραπεία

Η μέθοδος είναι γνωστή ως "χειρουργική ελάττωση του όγκου των πνευμόνων - Lung Volume Reduction Surgery" έχει ελκύσει το ενδιαφέρον των θωρακοχειρουργών, των πνευμονολόγων αλλά και των ασθενών. Έχει καταστεί σε πολλά κέντρα δημοφιλής παρά την μικρή εμπειρία και τα πολλά ερωτήματα που παραμένουν⁶⁴.

Η μέθοδος έγκειται σε χειρουργική αφαίρεση τμημάτων πνεύμονα. Τα ευεργετικά αποτελέσματά της φαίνεται να οφείλονται σε βελτίωση των μηχανικών ιδιοτήτων των πνευμόνων, μείωση των πνευμονικών όγκων και ιδιαίτερα του υπολειπόμενου όγκου σε όλους σχεδόν τους ασθενείς⁶⁵.

Η ελάττωση της υπερδιάτασης των πνευμόνων και η υποχώρηση της απόφραξης των αεροφόρων οδηγούν σε βελτίωση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών και ελάττωση του έργου της αναπνοής⁶⁶.

Μεταμόσχευση πνευμόνων

Η μεταμόσχευση πνευμόνων παραμένει η τελευταία επιλογή σε ιδιαίτερα νέα άτομα με βαρεία ΧΑΠ. Ειδικά κριτήρια για ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνουν FEV₁ < 25% χωρίς αναστρεψιμότητα ή PCO₂ > 55 mmHg και πνευμονική υπέρταση. Προτεραιότητα δίνεται στους ασθενείς με υψηλή PCO₂ και ταχέως επιδεινούμενη πνευμονική λειτουργία⁶⁷.

ABSTRACT

Ilonidis G. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Hippokratia 2000, 4 (1): 3-13

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major worldwide health problem that has an increasing prevalence and mortality. In North America and the European Union is the fourth leading cause of death.

The chronic obstructive pulmonary disease includes at least three covered lung diseases: a. Emphysema, b. Chronic bronchitis, c. Bronchiolitis.

The major characteristic of COPD is the presence of chronic airflow limitation that progresses slowly over a period of years and is by definition largely irreversible.

Another characteristic of COPD is the loss of elastic recoil pressure, the destruction of lung parenchyma, the chronic inflammation, the increased wall muscle mass and the fibrosis in bronchiolar under 2 mm diameter.

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. Ventura SJ. Births and Deaths: United states 1996, Monthly Vital Statistics Report Vol 46, No 1, Sup 2. National Center for Health Statics, 1997

3. Snider GL. Chronic obstructive pulmonary disease: Risk factors, patho-physiology and pathogenesis. *Am Rev Med* 1989, 40: 411-429
4. Peto R, Lopez AD, Boreham J, Thun M, Heath C. Mortality from tobacco in developed countries, indirect estimation from national vital statistics. *Lancet* 1992, 339: 1268-1278
5. Borrows B, Cline MG, Knudson RL, Lebowitz MD. A descriptive analysis of growth and decline of FVC and FEV1. *Chest* 1983, 83: 717-724
6. Sherril L, Entright P, Cline M, et al. Rates of decline in lung function among subject who restart cigarette smoking. *Chest* 1996, 109: 1001-1005
7. Leaderer BP, Samet JM. Passive smoking and adults: New evidence for adverse effects. *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150: 1216-1218
8. Burrows B. Airway obstructive pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med Clin of North Amer* 1990, 74: 547-561
9. Hautamari R, Kobayashi D, Senior R, Shapiro S. Requirement for macrophage elastase for cigarette smoke - induced emphysema in mice. *Science* 1997, 277: 2002-2004
10. Shapino SD. The pathogenesis of emphysema: the elastase: anti-elastase hypothesis 30 years later. *Proceedings of the Assoc Amer Phys* 1995, 107: 346-352
11. Wallaert B, Gressier B, Marquette CH, et al. Inactivation of α 1-proteinase inhibitor by alveolar inflammatory cells from smoking patients with or without emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1993, 147: 1537-1543
12. Δ. Πατάκας. Επίτομη Πνευμονολογία. University Studio Press, Θεσσαλονίκη 1994
13. Walloert B, Certs B, Gressier B, Gosset P, Voisen C. Oxidative inactivation of α 1-proteinase inhibitor by alveolar epithelial type II cells. *J Appl Physiol* 1993, 75: 2376-2382
14. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, Stocks R, Hnizdo E, Lange HJ. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1993, 148: 38-48
15. Murphy TF, Sethi S. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992, 146: 1067-1083
16. Fagon JY, Chastre J. Infections aspects of acute exacerbations of COPD. Update in Emergency and Clinical Care Medicine, Brussels 1994, 577-588
17. Nelson ME, O'Brien-Ladner AR, Wesselins LJ. Regional Variation in iron and iron-binding proteins within the lungs of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 152: 1353-1358
18. Repine EJ, Bast AALT, Lankhorst IDA. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. State of the Art. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 156: 341-357
19. Jeffery PK. Morphology of the airway wall in asthma and in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1991, 143: 1152-1158
20. Ollerenshaw SL and Woolcock AJ. Characteristics of inflammation in biopsies from large airways of subjects with asthma and subjects with chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 922-927
21. Riise GC, Larsson S, Lofdahl CG, Andersson BA. Circulating cell adhesion molecules in bronchial lavage and serum in COPD patients with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994, 7: 1673-1677
22. Zijlstra FJ, Vincent JE, Mol WM, Hoogsteden HC, Van Hal DW, Jongejan RC. Eicosanoid levels in bronchoalveolar lavage fluid of young female smokers and non-smokers. *Eur J Clin Invest* 1992, 22: 301-306
23. Riise GT, Ahlstedt S, Larsson S, et al. Bronchial inflammation in chronic bronchitis assessed by measurement of cell products in bronchial lavage fluid. *Thorax* 1995, 50: 360-365
24. Zoratti EM, Sedgwick JB, Vets RF, Busse WW. The effect of platelet-activating factor on the generation of superoxide anion in human eosinophils and neutrophils. *J Allergy Clin Immunol* 1991, 88: 749-758
25. Taylor JC, Madison R, Kosinka D. Is antioxidant deficiency related to chronic obstructive pulmonary disease? *Am Rev Respir Dis* 1986, 134: 285-289
26. Linden M, Hakansson L, Ohlsson K, et al. Inflammation 1989, 13: 651-658
27. Dekhuijzen PNR, Aben KH, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 154: 813-816
28. Spencer JP, Jenner A, Chimel K, et al. DNA damage in human respiratory tract epithelial cells: damage by gas phase cigarette smoke apparently involves attack by reactive nitrogen species in addition to oxygen radicals. *FEBS Lett* 1995, 375: 179-182
29. Kiyosowa H, Suko M, Okudaira H, et al. Cigarette smoking induces formation of 8-Hydroxydeoxyguanosine one of the oxidative DNA damage in human peripheral leukocytes free. *Radic Res Commun* 1990, 11: 23-27
30. Siafakas NM, Vermeire, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of COPD. *Eur Respir J* 1995, 8: 1398-1420
31. Pett TL. A New National Strategy for COPD. *J Respir Dis* 1997, 18: 365-369
32. American Thoracic Society. Standardization of spirometry: 1994 Update. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 52: 1107-1136
33. Eaton T. Spirometry in primary care practice. *Chest* 1999, 116: 416-423
34. Gross NJ. Practical lessons the lung Health Study. *J Respir Dis* 1995, 16: 162-169
35. Seemungal T, Donaldson G, Paul E, Bestall J, Jeffries D, Wedricha J. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1418-1422
36. Ηλονίδης Γ. Οι μικροβιακοί παράγοντες στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και η αντιβιοτική αγωγή. *Ιπποκράτης* 1998, 2:72-78
37. Burrows B, Earle R II. Course and prognosis of chronic lung disease. A prospective study of 200 patients. *N Eng J Med* 1969, 280: 397-404
38. Hughes JR. Recent advances in the pharmacotherapy of smoking. *JAMA* 1999, 281: 72-76
39. Hurt RD. A comparison of sustained release bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997, 337: 1195-1202
40. Jorenby DE. A controlled trial of sustained release bupropion or nicotine patch or both for smoking cessation. *N Engl J Med* 1999, 340: 685-691
41. Jones PN, Bosh TK. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 1283-1289

42. Celli B, Snider Gil. ATS statement: Standards for the diagnosis and care of patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 152: 577-620
43. Martin RJ. Effect of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999, 115: 966-971
44. Jones PW, Bosh TK. In association with an international study group. Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 105: 1283-1289
45. Wilke C, Daldorf M. Efficacy and safety of salmeterol-xinofate in asthma and COPD: a long term study. Berlin, 20-24 September 1997. *Eur Resp J* 1997
46. Cazzola M. Cardiac effects of formoterol and salmeterol in patients suffering from COPD with preexisting cardiac arrhythmias and hypoxemia. *Chest* 1998, 114: 411-415
47. Dorinsky PD. The combination of ipratropium and albuterol optimizes pulmonary function reversibility testing in patients with COPD. *Chest* 1999, 105: 966-971
48. Karpel JP. A comparison of inhaled ipratropium, oral theophylline plus inhaled beta against and the combination of all three in patients with COPD. *Chest* 1994, 105: 1089-1094
49. Ball P, Harris JM, Lawson D, Tillotson G, Wilson R. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *Q J Med* 1995, 88: 61-68
50. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am Intern Med* 1987, 106: 196-204
51. Schentag JJ, Tillotson GS. Antibiotic selection and dosing for the treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1997, 112: 3145-3195
52. Lenenberger P, Anderhub HP, Brandil O, et al. Management 1997 of chronic obstructive pulmonary disease. Working Group of the Swiss Society of Pneumology. *Schweiz Med Wochenschr* 1997, 127: 766-782
53. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral corticosteroid therapy for patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1991, 114: 216-223
54. Keatings UM, Jatakanon A, Worsdell YM, Barnes PJ. Effects of inhaled and oral glucocorticoids on inflammatory indices in asthma and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1997, 155: 542-548
55. Vestbo J. Copenhagen City Lung Study
56. Euroscope study. ERS Annual Congresses Berlin, Germany 1997 and Geneva, Switzerland 1998
57. ISOLDE (Inhaled Steroids in chronic Obstructive Lung Disease in Europe). ERS Annual Congresses Geneva, Switzerland 1998
58. Long Term Oxygen Therapy, Scientific Basis and Clinical Applications. Ed WO'Donahue Jr, *Lung Biology in Health and Disease*, U81, 1995
59. Shneerson JM. The changing role of mechanical ventilation in COPD. Editorial. *Eur Res J* 1996, 9: 393-398
60. Cray-Donald K, Gibbons L, Shapiro ST, MacKlem PT, Martin JG. Nutritional status and mortality in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 961-966
61. Schols AM, Slangen SJ, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 1791-1797
62. Schols AM, Crentzerg EC, Buurman NA, Campfield LA, Saris WH, Wouteres EF. Plasma Leptin is related to proinflammatory status and dietary intake in patients with COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 1220-1226
63. ATS: Pulmonary Rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1666-1682
64. Cooper JD, Lefrak SS. Lung-Reduction Surgery: 5 years on. *Lancet* 1999, 353(suppl): 26-27
65. Fessler HA, Wise RA. Lung Volume Reduction Surgery. Is Less Really More? *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1031-1035
66. Fessler HE, Permutt HS. Lung Volume Reduction Surgery and Airflow Limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 715-722
67. Venuta F, Rendina EA, De Giacomo T, Coloni GF. Lung transplantation for emfysema. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999, 54: 506-509

Αλληλογραφία

Γ. Ηλονίδης
 Δημοκρατίας 53
 552 36 Πανόραμα
 Θεσσαλονίκη

Corresponding author

Ilionidis G,
 53 Dimokratias str
 552 36 Panorama
 Thessaloniki
 Greece