

**ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ**

**ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΟΔΩΡΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΣΙΑΜΑΤΑ ΝΙΚΟΛΕΤΑ**

ΕΠΙΒΛ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ/ΤΡΙΑ: ΤΣΑΛΟΓΛΙΔΟΥ ΑΡΕΤΗ

ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ 2013

**ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΤΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ
ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

- 1) ΤΣΑΛΟΓΛΙΔΟΥ ΑΡΕΤΗ**
- 2) ΚΑΖΑΚΟΣ ΚΥΡΙΑΚΟΣ**
- 3) ΚΟΥΡΚΟΥΤΑ ΛΑΜΠΡΙΝΗ**

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

1. ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
2. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
3. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^Ο ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ - ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΟΛΟΓΙΑ – ΑΝΑΤΟΜΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ	8
Παθοφυσιολογία	8
Παθογένεια	14
Ανατομία	16
4. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^Ο ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ – (ΧΑΠ)	19
Ορισμός της ΧΑΠ	19
Κατάταξη της ΧΑΠ	20
Χρόνια βρογχίτιδα	21
Πνευμονικό εμφύσημα	23
Αιτίες που οδηγούν στη ΧΑΠ	24
5. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^Ο ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ – Η ΧΑΠ ΤΟΤΕ ΚΑΙ ΣΗΜΕΡΑ	29
Διεθνείς Πρωτοβουλίες για τη ΧΑΠ	32
6. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^Ο ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ - ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ ...	34
Επιδημιολογία της ΧΑΠ	34
Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ευρώπη	38
Επιπολασμός της ΧΑΠ στις ΗΠΑ	41
Επιπολασμός της ΧΑΠ σε παγκόσμιο επίπεδο	42
7. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^Ο ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΤΟ ΣΠΙΤΙ ΚΑΙ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ	45

8. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΟΥΣ	
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ	50
Αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας - ΠΦΥ	53
9. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7 ^ο ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ	57
10. ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8 ^ο ΣΥΓΧΡΟΝΑ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ	64
11. ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	69
12. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70
Ελληνική	70
Διεθνής.....	70

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μια ιδιαίτερα συχνή και χρόνια νόσο με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Αποτελεί την τέταρτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ με τη συχνότητα επιπολασμού της υπολογίζεται ότι το 2020 θα είναι η τρίτη κύρια αιτία θανάτου. Η ΧΑΠ περιγράφει μια ομάδα πνευμονικών παθήσεων οι οποίες έχουν ως κοινό χαρακτηριστικό τη στένωση των βρόγχων με αποτέλεσμα οι πνεύμονες να αδειάζουν δύσκολα από τον αέρα που περιέχουν. Αυτή η δυσκολία μπορεί να οδηγήσει σε παγίδευση αέρα μέσα στο θώρακα στο τέλος της εκπνοής, σε δυσκολία και στην εισπνοή και επακόλουθα στο αίσθημα της κόπωσης. Η ΧΑΠ είναι ένας όρος που περιλαμβάνει τη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα. Είναι διαφορετική πάθηση από το άσθμα, μερικές φορές όμως είναι δύσκολος ο διαχωρισμός της από το χρόνια άσθμα.

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από προοδευτικά επιδεινούμενη απόφραξη των αεραγωγών που συνοδεύεται από δύσπνοια, αυξημένη απόχρεμψη και βήχα, συμπτώματα που επιδεινώνονται κατά τις παροξύνσεις της νόσου και οδηγούν σε περιορισμό της ικανότητας για άσκηση και επιδείνωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν επανειλημμένες παροξύνσεις της νόσου, για τις οποίες χρήζουν συχνά νοσηλείας.

Η παρούσα πτυχιακή εργασία εκπονήθηκε στο Τμήμα Νοσηλευτικής του ΑΤΕΙΘ . Η επιλογή του θέματος κρίθηκε απαραίτητη καθώς η ΧΑΠ είναι μια ιδιαίτερα συχνή νόσος, της οποίας τόσο η πρόληψη, όσο και η αντιμετώπισή της είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η νόσος αυτή επηρεάζει έναν μεγάλο αριθμό πολιτών με πολυάριθμες αρνητικές συνέπειες σε κοινωνικό και οικονομικό επίπεδο.

Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παραμένει ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα υγείας στον κόσμο. Στα προηγμένα κράτη αποτελεί την 4η αιτία θανάτου με τη θνησιμότητα να αυξάνεται. Η νόσος εξελίσσεται με παθολογοανατομικές μεταβολές που εντοπίζονται στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Συνέπεια αυτών των μεταβολών είναι η υπερέκκριση βλέννης, η μείωση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, η υπερδιάταση των πνευμόνων και οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων.

Η διάγνωση της ΧΑΠ γίνεται συνήθως αργά, επειδή συνήθως δεν υπάρχουν συμπτώματα στα πρώτα στάδια της νόσου. Άτομα άνω των 40 ετών με αναπνευστικά προβλήματα και κυρίως οι καπνιστές είναι πιθανόν να πάσχουν από ΧΑΠ. Συμπτώματα όπως ο επίμονος βήχας, η δύσπνοια και η παραγωγή πτυέλων είναι ενδείξεις για αυτούς ώστε να επισκεφτούν το γιατρό τους για να διερευνηθεί αν έχουν Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Η πρόγνωση εξαρτάται από τη βαρύτητα των λειτουργικών διαταραχών, από την ύπαρξη συχνών αναπνευστικών λοιμώξεων και την εγκατάσταση πνευμονικής καρδιάς.

Όπως συμβαίνει με τα περισσότερα χρόνια νοσήματα, η ΧΑΠ δεν είναι ιάσιμη. Η θεραπεία στοχεύει κυρίως στην επιβράδυνση της εξέλιξης της, την ανακούφιση των συμπτωμάτων, τη μείωση της συχνότητας και βαρύτητας των παροξυσμών, τη βελτίωση της αντοχής στην κόπωση και γενικά τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών. Η ΧΑΠ δεν μπορεί να θεραπευθεί, αλλά μπορεί να προληφθεί. Δεδομένου ότι η κύρια αιτία είναι το κάπνισμα, η αποτελεσματική πρόληψη της ΧΑΠ εξαρτάται απόλυτα από τον αποτελεσματικό έλεγχο του καπνίσματος (World Health Organization). Η εφαρμογή επίσης προγραμμάτων μακροχρόνιας χορήγησης οξυγόνου αλλά και η λήψη κορτικοστεροειδών, ή βρογχοδιασταλτικών βελτίωσε την επιβίωση.

Η ενημέρωση λοιπόν του κοινού κρίνεται αναγκαία διότι θα συμβάλει στην πρόωμη διάγνωση της νόσου πριν αυτή οδηγήσει τον ασθενή σε σημαντική μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που εκδηλώνεται με δύσπνοια.

Κεφάλαιο 1^ο

Παθοφυσιολογία - συμπτωματολογία – Ανατομικά στοιχεία

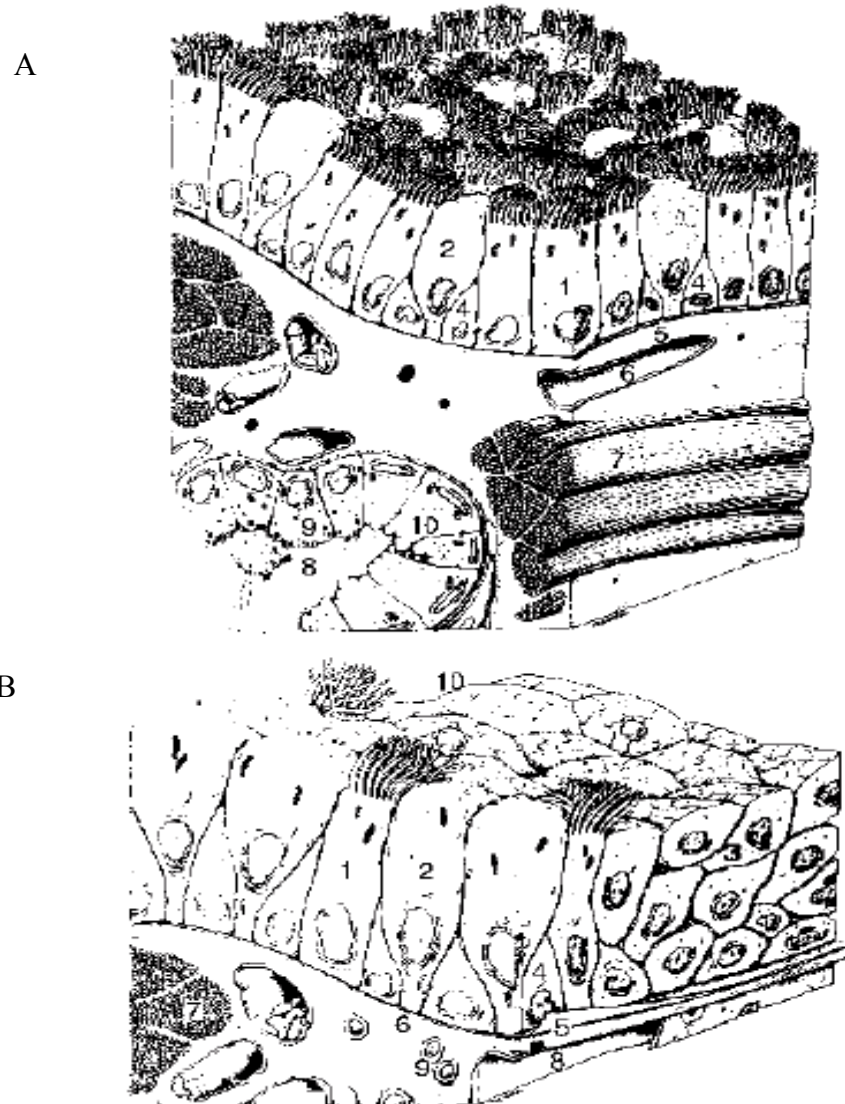
Παθοφυσιολογία

Οι αλλαγές που παρατηρούνται στους διάφορους πνευμονικούς ιστούς κατά την εμφάνιση και εξέλιξη της ΧΑΠ μπορούν να διαχωριστούν σε αυτές που παρατηρούνται κατά την χρόνια βρογχίτιδα και κατά το εμφύσημα. Η χρόνια βρογχίτιδα (Εικόνα 7) χαρακτηρίζεται από υπερτροφία των βλεννογόνων αδένων του τραχειοβρογχικού δένδρου, ενώ καλυκοειδή κύτταρα εντοπίζονται στα τελικά βρογχιόλια, θέση στην οποία δεν βρίσκονται σε υγιή άτομα.. Οι υποβλεννογόνιοι αδένες της τραχείας και των μεγάλων βρόγχων εμφανίζουν αύξηση τόσο του μεγέθους, όσο και του αριθμού των κυττάρων, ενώ η σχέση του πάχους της στιβάδος των αδένων προς το συνολικό πάχος του βρογχικού τοιχώματος είναι πάνω από 30-35% του ολικού πάχους του τοιχώματος του βρόγχου. Η βλέννα αυξάνεται και γίνεται πιο ιξώδης. Τα κροσσωτά επιθηλιακά κύτταρα αντικαθίστανται από καλυκοειδή που εξαπλώνονται ως και τα τελικά βρογχιόλια. Υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών παρατηρείται στους βρόγχους και στα βρογχιόλια. Δεν είναι σπάνια επίσης η διήθηση από κύτταρα φλεγμονής κυρίως στον βλεννογόνο. Σε σοβαρή χρόνια βρογχίτιδα μπορεί να εμφανισθούν διάσπαρτες ατελεκτασικές περιοχές και βρογχιεκτασίες.

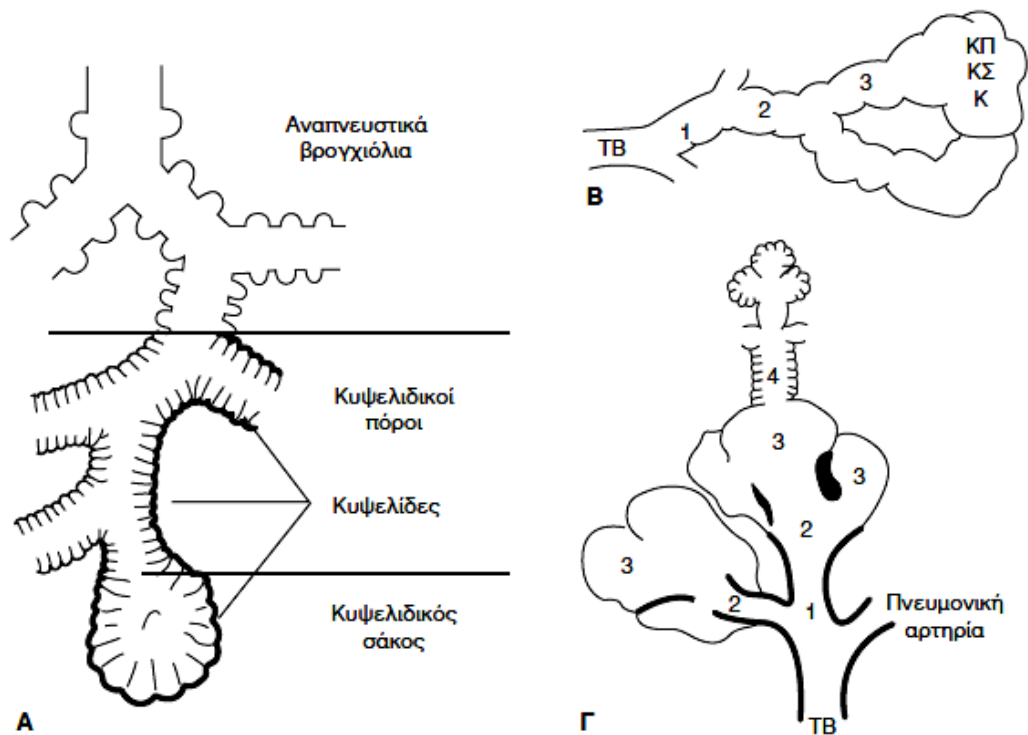
Όπως έχει προαναφερθεί το εμφύσημα χαρακτηρίζεται ως κεντρολοβιακό, πανλοβιδιακό και παραδιαφραγματικό (Εικόνα 8). Στο κεντρολοβιακό εμφύσημα οι εμφυσηματικές κυψελίδες συγκεντρώνονται στο κεντρικό τμήμα του προσβεβλημένου πνευμονικού λοβιδίου, στο πανλοβιδιακό καταλαμβάνουν όλο το λοβίδιο, ενώ στην τρίτη περίπτωση οι κυψελίδες περιορίζονται στην περιφέρειά του. Το κεντρολοβιακό εμφύσημα εντοπίζεται στα ανώτερα πνευμονικά πεδία, ενώ το πανλοβιδιακό εντοπίζεται στα κατώτερα πεδία.

Η καταστροφή του τοιχώματος του αναπνευστικού τμήματος αφορά όλο το τοίχωμα (το υπόστρωμα, το επιθήλιο και τα αγγεία). Επίσης παρατηρείται και ατροφία των βρόγχων που αφορά τους μεγάλους βρόγχους και πιθανότατα δεν παίζει

ρόλο στην αναπνευστική σύμπτωση των βρόγχων και στην ελάττωση της εκπνευστικής ροής.



Εικόνα 1. A) Φυσιολογικός βλεννογόνος βρόγχου και B) Βλεννογόνος χρόνιας βρογχίτιδας. 1. κροσσωτά κύτταρα, 2. καλυκοειδή κύτταρα, 3A. στόμιο εκφορητικού πόρου αδένος, 3A. μεταπλασία σε πλακώδη κύτταρα, 4. βασικά κύτταρα, 5. βασική μεμβράνη επιθηλίου, 6A. υποεπιθηλιακό αγγείο, 6B υποεπιθηλιακή πεπαχυμένη τινώδης ζώνη, 7. λείος βρογχικός μυς, 8A. υποβλεννογόنيος αδένας, 8B. αγγεία, 9A. ορώδη, 9B. φλεγμονώδης κυτταρική διήθηση, 10A. βλεννώδη κύτταρα και 10B. εκκρίσεις στην επιφάνεια του βλεννογόνου (Πατάκας, 2006)



Εικόνα 2. Α) Το φυσιολογικό πνευμονικό λοβίδιο. Μετά τα τελικά βρογχιόλια οι επόμενες αεροφόροι οδοί παρουσιάζουν στα τοιχώματά τους κυψελίδες. Τα αναπνευστικά βρογχιόλια διακρίνονται σε 1ης, 2ης και 3ης τάξης. Τα τοιχώματα των κυψελιδικών πόρων και σάκων είναι γεμάτα με κυψελίδες. Β) Στο πανλοβιδιακό εμφύσημα η καταστροφή του τοιχώματος και η διάταση αφορά όλες τις αεροφόρες οδούς και τα τελικά βρογχιόλια. Γ) Στο κεντρολοβιδιακό εμφύσημα οι αλλοιώσεις περιορίζονται μόνο στα αναπνευστικά βρογχιόλια (1ης, 2ης και 3ης τάξης). Οι κυψελιδικοί πόροι και σάκοι δεν προσβάλλονται.

Οι χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές μεταβολές της ΧΑΠ εντοπίζονται στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Στους κεντρικούς αεραγωγούς, την τραχεία, τους βρόγχους και τα βρογχιόλια με εσωτερική διάμετρο μεγαλύτερη από 2-4 mm τα κύτταρα που σχετίζονται με τη φλεγμονή διηθούν το επιφανειακό επιθήλιο. Οι υπερτροφικοί εκκριτικοί αδένες βλέννης καθώς και η αριθμητική αύξηση των

κυττάρων goblet συνδέονται με την υπερέκκριση βλέννης. Στους μικρότερους αεραγωγούς - μικροί βρόγχοι και βρογχιόλια με εσωτερική διάμετρο μικρότερη των 2 mm - η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε επαναλαμβανόμενους κύκλους βλάβης και επιδιόρθωσης του τοιχώματος του αεραγωγού. Η διαδικασία επιδιόρθωσης έχει ως αποτέλεσμα τη δομική επαναδιαμόρφωση του τοιχώματος του αεραγωγού, με αύξηση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο και τη δημιουργία ουλώδους ιστού, που στενεύει τον αγωγό και προκαλεί μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών.

Η απελευθέρωση ελαστάσης στον πνεύμονα από τα ουδετερόφιλα και από τα μακροφάγα υπό ορισμένες συνθήκες προκαλεί εμφύσημα. Η δράση της ελαστάσης εξουδετερώνεται από αναστολείς των πρωτεασών του ορού, όπως η α1-αντιθρυψίνη και οι α2-μακροσφαιρίνες. Η διαταραχή της ισορροπίας του συστήματος πρωτεασών-αναστολέων πρωτεασών είναι δυνατό να οδηγήσει στην εμφάνιση εμφυσήματος. Το κάπνισμα προκαλεί συσσώρευση παθολογικών κυψελιδικών μακροφάγων γύρω από τα τελικά βρογχιόλια που απελευθερώνουν εύκολα ενδογενή πρωτεολυτικά ένζυμα, καθώς και χημειοτακτικούς παράγοντες των ουδετερόφιλων. Ο καπνός του τσιγάρου έχει έντονη οξειδωτική δράση, που εξουδετερώνει την α1-αντιθρυψίνη. Επίσης το SO₂ που περιέχεται στον καπνό του τσιγάρου όσο και στον ατμοσφαιρικό ρύπο, προκαλεί αντανακλαστικό βρογχόσπασμο και η παρατεταμένη δράση του προκαλεί υπερτροφία των βλεννογονίων αδένων των βρόγχων και υπερπαραγωγή βλέννας.

Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος στους ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζεται τυπικά ως κεντρολοβιακό εμφύσημα, το οποίο περιλαμβάνει διάταση και καταστροφή των αναπνευστικών βρογχολίων. Οι βλάβες αυτές σε πιο ήπιες περιπτώσεις συμβαίνουν πιο συχνά στις άνω περιοχές του πνεύμονα, αλλά στην προχωρημένη νόσο μπορεί να εμφανιστούν διάχυτα σε όλη την έκταση του πνεύμονα και είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν καταστροφή του πνευμονικού τριχοειδούς αγγειακού δικτύου. Η διαταραχή της ισορροπίας των ενδογενών πρωτεασών και αναστολέων-πρωτεασών στον πνεύμονα - είτε λόγω γενετικών παραγόντων, είτε της δράσης των κυττάρων που σχετίζονται με την φλεγμονή ή των μορίων μεσολαβητών – πιστεύεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός που σχετίζεται με την καταστροφή του πνεύμονα αν και στη συγκεκριμένη διαδικασία πιθανώς συμμετέχει και το οξειδωτικό στρες που είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής.

Οι πνευμονικές αγγειακές μεταβολές στη ΧΑΠ, χαρακτηρίζονται από πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων που εμφανίζονται πρώιμα κατά τη

διάρκεια εξέλιξης της νόσου. Η πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα είναι η πρώτη δομική αλλαγή και ακολουθείται από αύξηση του λείου μυός και διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από τα φλεγμονώδη κύτταρα.

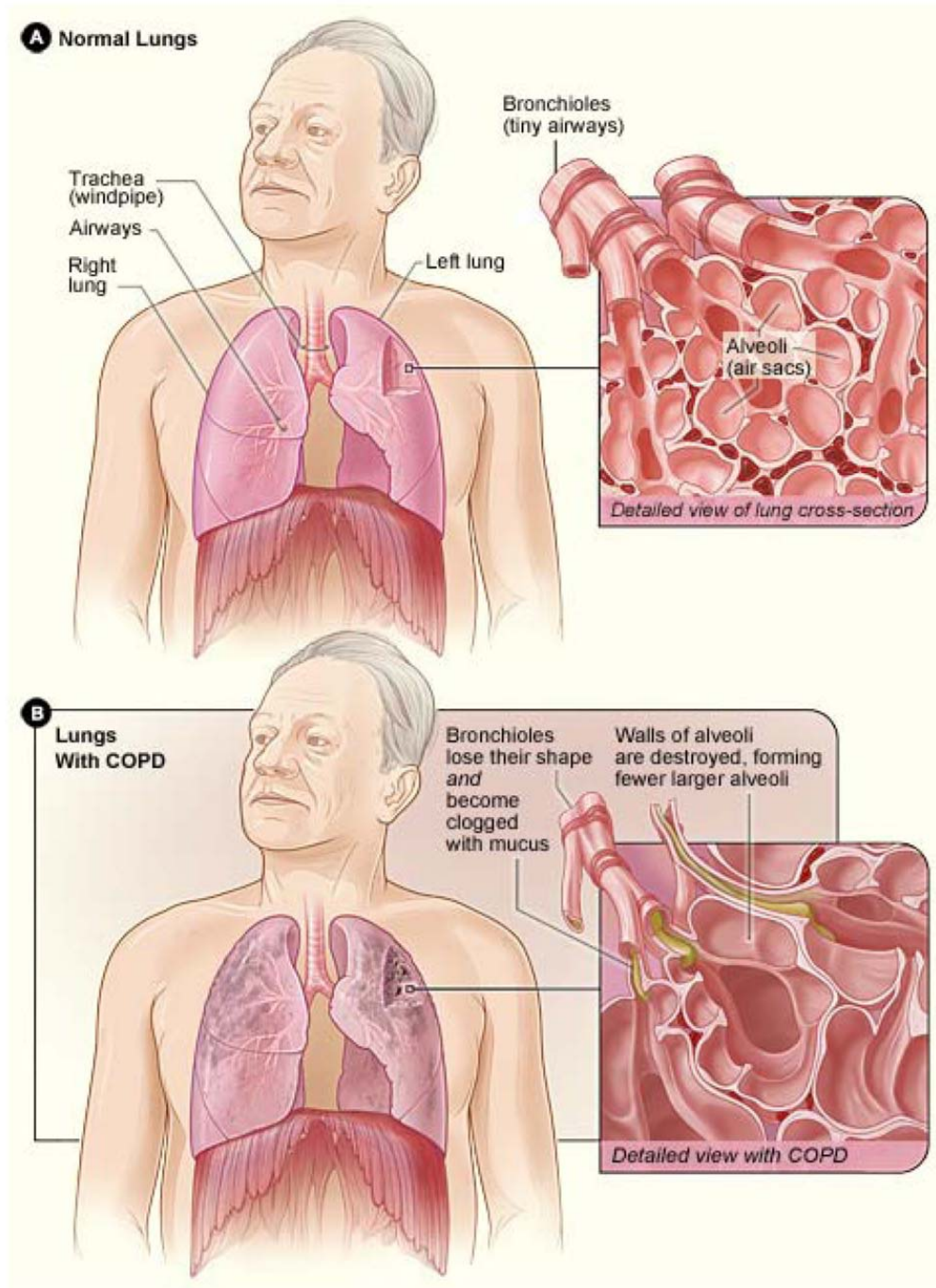
Καθώς παρατηρείται επιδείνωση της ΧΑΠ μεγαλύτερες ποσότητες λείων μυών, πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου οδηγούν σε περαιτέρω πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (Johannessen et al, 2006).

Οι παθολογοανατομικές μεταβολές στον πνεύμονα έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστοιχων φυσιολογικών μεταβολών οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της νόσου. Ως τέτοιες αναφέρονται η υπερέκκριση βλέννης, η δυσλειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου, η μείωση ροής του αέρα, η υπερδιάταση των πνευμόνων, οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων, η πνευμονική υπέρταση και τέλος η πνευμονική καρδιά. Οι επιπλοκές αυτές κατά την εξέλιξη της ασθένειας συνήθως εμφανίζονται με τη σειρά που αναφέρθηκαν (American Thoracic Society 1995; Kohler 2003).

Η υπερέκκριση βλέννης και η δυσλειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου έχουν ως αποτέλεσμα τον χρόνια βήχα και την παραγωγή πτυέλων. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υπάρχουν για πολλά χρόνια πριν αναπτυχθούν άλλα συμπτώματα ή λειτουργικές διαταραχές (Kohle 2003).

Η μείωση της ροής του εκπνεόμενου αέρα, η οποία μετράται καλύτερα με τη σπιρομέτρηση, αποτελεί τη χαρακτηριστική λειτουργική μεταβολή της ΧΑΠ και είναι κριτικής σημασίας για την διάγνωση της νόσου. Οφείλεται κυρίως στη μόνιμη καταστροφή των αεραγωγών που έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Η καταστροφή των προσφύσεων των κυψελίδων αναστέλλει την ικανότητα των μικρών αεραγωγών να διατηρήσουν τη βατότητά τους και παίζει μικρότερο ρόλο (Kohler 2003).

Στην προχωρημένη ΧΑΠ, η καταστροφή των περιφερειακών αεραγωγών και του παρεγχύματος, καθώς και οι διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας μειώνουν την ικανότητα του πνεύμονα για ανταλλαγή αερίων προκαλώντας υποξαιμία και αργότερα υπερκαπνία. Η πνευμονική υπέρταση που αναπτύσσεται αργότερα κατά την εξέλιξη της ΧΑΠ (στάδιο III: βαριά ΧΑΠ) είναι η κυριότερη καρδιαγγειακή επιπλοκή της ΧΑΠ και συνδέεται με την ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς καθώς και με φτωχή πρόγνωση. Ο επιπολασμός και η φυσική ιστορία της πνευμονικής καρδιάς στη ΧΑΠ δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος.



Εικόνα 3. Φυσιολογικοί πνεύμονες και πνεύμονες με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Παθογένεια

Οι βρογχεκτασίες είναι επακόλουθο πολλών προδιαθεσικών παραγόντων, κληρονομικών και επίκτητων. Η ύπαρξη καθαρά συγγενούς τύπου βρογχεκτασίας έχει αμφισβητηθεί. Ακόμη και σε περιπτώσεις ύπαρξης διατεταμένων βρόγχων κατά τη γέννηση οι βρογχεκτασίες ουδέποτε θεωρούνται αμιγώς συγγενείς, διότι ένας βαθμός επίκτητης βλάβης πάντα συνυπάρχει (Davis 1984).

Δυο παθογενετικοί μηχανισμοί ενοχοποιούνται κυρίως για την ερμηνεία της μόνιμης διάτασης των αεραγωγών στις βρογχεκτασίες.

Ο πρώτος είναι η καταστροφική βλάβη του βρογχικού τοιχώματος, αποτέλεσμα κυρίως λοίμωξης. Η πλειοψηφία των ενηλίκων ασθενών με βρογχεκτασίες αναφέρει στο ιστορικό σοβαρή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού κατά την πρώτη παιδική ηλικία, ιδιαίτερα μετά από ιλαρά, κοκκύτη ή γρίπη. Επίσης ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, το μυκοπλάσμα της πνευμονίας, ο σταφυλόκοκκος, μπορεί να προσβάλουν το τοίχωμα του βρογχικού δένδρου (GOLD, Updated 2009).

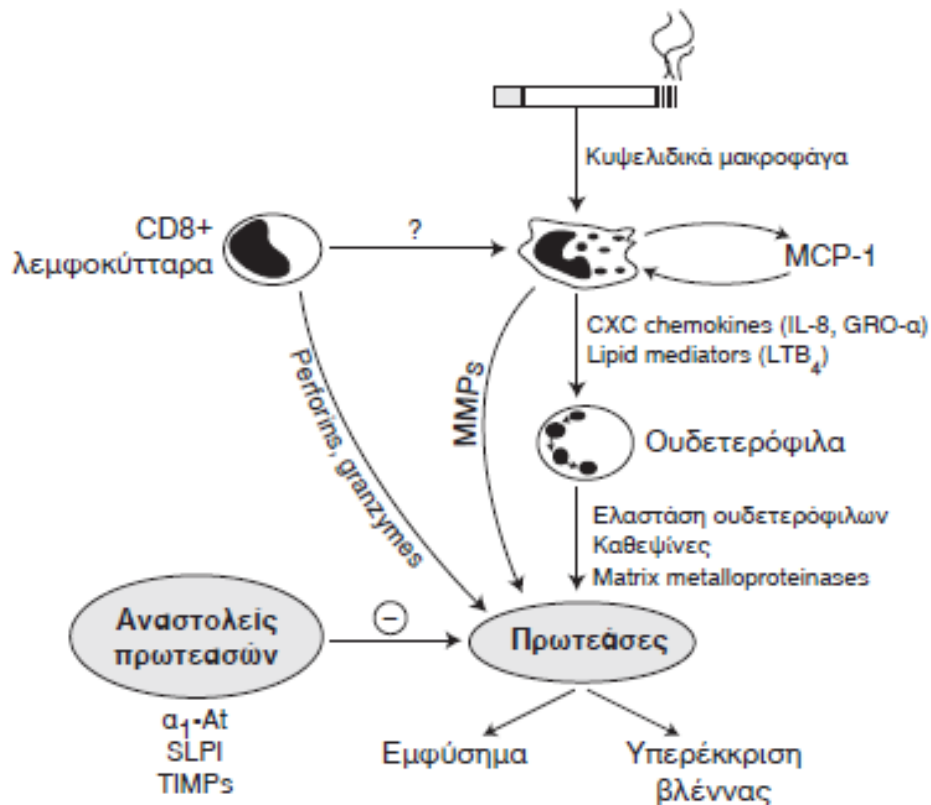
Η εισπνοή τοξικών αερίων και η εισρόφηση γαστρικού υγρού μπορεί επίσης να αποτελέσουν αίτιο βρογχεκτασιών (Kohler 2003). Μακρόχρονη βρογχική απόφραξη από ξένο σώμα ή όγκο αποτελεί ένα άλλο αίτιο δημιουργίας εντοπισμένων βρογχεκτασιών.

Δεύτερος παθογενετικός μηχανισμός θεωρείται η δημιουργία αυξημένων δυνάμεων επαναφοράς, αποτέλεσμα ατελεκτασίας. Το ήδη παθολογικό βρογχικό τοίχωμα διατείνεται ελκόμενο προς τα έξω, λόγω ουλώδους ρίκνωσης, όπως συμβαίνει και στο σχηματισμό βρογχεκτασιών συνέπεια φυματίωσης. Η ενδοαυλιακή πίεση αυξάνεται από την παρουσία εκκρίσεων και έτσι ευνοείται η περαιτέρω διάταση του τοιχώματος. Με τον ίδιο μηχανισμό δημιουργούνται βρογχεκτασίες στις διάχυτες διάμεσες πνευμονοπάθειες λόγω αντικατάστασης του παρεγχύματος από ινώδη ιστό (American Thoracic Society 1995).

Σημαντική πρόοδος έχει γίνει ως προς την κατανόηση των κυτταρικών μηχανισμών που εμπλέκονται στη ΧΑΠ. Σε καπνιστές και σε ασθενείς με ΧΑΠ το τοίχωμα των αεροφόρων οδών διηθείται με CD8+ T λεμφοκύτταρα, ενώ μακροφάγα και ουδετερόφιλα βρίσκονται στον αυλό των μικρών βρόγχων. Ο αριθμός των CD8+ T λεμφοκυττάρων σχετίζεται με τον βαθμό του περιορισμού της αναπνευστικής ροής.

Τα ουδετερόφιλα είναι τα πιο χαρακτηριστικά κύτταρα και η παρουσία τους αποτελεί μια ουσιαστική διαφορά από το βρογχικό άσθμα. Ηωσινόφιλα δεν υπάρχουν στη ΧΑΠ, παρά μόνο κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης της νόσου (Εικόνα 10). Οι διαφορές αυτές στα κύτταρα που εμπλέκονται στη φλεγμονή του άσθματος και της ΧΑΠ έχουν επιπτώσεις και στη θεραπεία που θα χρησιμοποιηθεί. Έτσι τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν την ίδια επιτυχή δράση στη ΧΑΠ όπως στο άσθμα.

Τα μακροφάγα προκαλούν καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος με την απελευθέρωση πρωτεασών και επιστρατεύουν τα ουδετερόφιλα με την έκκριση ιντερλευκίνης 8 (IL-8) και λευκοτριένης B₄ (LTB₄). Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται άμεσα από τον καπνό του τσιγάρου και έμμεσα από τα CD8⁺ T λεμφοκύτταρα. Τα ουδετερόφιλα απελευθερώνουν πρωτεολυτικά ένζυμα όπως ελαστάσες, κατεψίνες και μεταλλοπρωτεάσες που καταστρέφουν το πνευμονικό παρέγχυμα και προκαλούν εμφύσημα. Τα CD8 λεμφοκύτταρα μπορούν να προκαλέσουν και άμεση βλάβη του πνεύμονα με τον καρκινικό παράγοντα νέκρωσης α που παράγουν (Barnes 2000).



Εικόνα 4. Μηχανισμοί φλεγμονής στην ΧΑΠ.

Ανατομία

Βρόγχοι

Η τραχεία διχάζεται σε δυο κύριους βρόγχους, το δεξιό και τον αριστερό που φέρονται προς τους αντίστοιχους πνεύμονες και στη συνέχεια διακλαδίζονται σε όλο και μικρότερους βρόγχους. Όλες αυτές οι διακλαδώσεις ονομάζονται βρογχικό δέντρο.

Ο δεξιός κύριος βρόγχος έχει μεγαλύτερη διάμετρο, είναι βραχύτερος (2,5 εκ) και πορεύεται περισσότερο λοξά προς τα κάτω από τον αριστερό. Ο αριστερός κύριος βρόγχος έχει μήκος 5 εκ. περίπου, φέρεται κάτω από το αορτικό τόξο, μπροστά από οισοφάγο και την κατιούσα θωρακική αορτή.

Μέσα σε κάθε πνεύμονα οι βρόγχοι διαιρούνται έτσι ώστε κάθε κλάδος να τροφοδοτεί ένα καθορισμένο τμήμα του πνεύμονα. Κάθε κύριος βρόγχος αποσχίζεται σε λοβιαίους (ή δευτερογενείς)βρόγχους, δυο στον αριστερό και τρεις στον δεξιό πνεύμονα , καθένας για τους αντίστοιχους λοβούς. Η διακλάδωση συνεχίζεται σε τμηματικούς (η τριτογενείς) βρόγχους που τροφοδοτούν αντίστοιχα τμήματα των πνευμόνων τα οποία ονομάζονται βρογχοπνευμονικά τμήματα. Με τη διακλάδωσή τους οι βρόγχοι γίνονται όλο και πιο μικροί, τα τοιχώματά τους λεπτότερα. Τα βρογχιόλια, που έχουν διάμετρο λίγων χιλιοστομέτρων, δεν έχουν χόνδρινα στοιχεία στα τοιχώματά τους, αλλά είναι πλούσια σε λείες μυϊκές ίνες.

Η εσωτερική επιφάνεια των βρόγχων καλύπτεται από βλεννογόνο που στους μεγάλους βρόγχους αποτελείται από κυλινδρικά κροσσωτά κύτταρα, ενώ στους μικρότερους βρόγχους από κυβοειδή κύτταρα χωρίς κροσσούς.

Πνεύμονες

Οι πνεύμονες είναι δυο ο δεξιός και αριστερός. Ο δεξιός είναι μεγαλύτερος και πιο βαρύς από τον αριστερό, αλλά είναι πιο βραχύς και πιο πλατύς λόγω της υψηλής θέσης του δεξιού θόλου του διαφράγματος και της προς τα αριστερά θέσης της καρδιάς και του περικαρδίου.

Οι πνεύμονες έχουν σχήμα κώνου, που κόπηκε κατά την εσωτερική του επιφάνεια. Από περιγραφικής άποψης διακρίνουμε την κορυφή που φέρεται προς τα

πάνω, τη βάση προς τα κάτω, δυο επιφάνειες (έσω και έξω) και τρία χείλη (πρόσθιο, οπίσθιο και κάτω)

Η βάση του πνεύμονα είναι υπόκοιλη και ακούμπα στο αντίστοιχο θόλο του διαφράγματος και έτσι έρχεται σε σχέση δεξιά με το δεξιό λοβό του ήπατος και αριστερά με τον αριστερό λοβό του ήπατος, το θόλο του στομάχου και τον σπλήνα.

Η έξω ή πλευρική επιφάνεια είναι υποκυρτη και έρχεται σε σχέση με το πλευρικό τοίχωμα (πλευρές, μεσοπλευριοί μύες, πλευρικός υπεζωκότας).

Η έσω ή μεσοπνευμονια επιφάνεια φέρει στο μέσον περίπου τις πύλες του πνεύμονα. Από αυτές εισέρχονται στον πνεύμονα, ο σύστοιχος βρόγχος, ο σύστοιχος κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι βρογχικές αρτηρίες και τα νεύρα, εξέρχονται δε οι πνευμονικές φλέβες, οι βρογχικές φλέβες και τα λεμφαγγεία.

Οι πνεύμονες χωρίζονται με τις μεσολόβιες σχισμές σε λοβούς. Ο δεξιός πνεύμονας χωρίζεται σε άνω, μέσο και κάτω λοβό με την οριζόντια και την λοξή μεσολόβια σχισμή. Ο αριστερός πνεύμονας χωρίζεται σε άνω και κάτω λοβό με τη λοξή μεσολόβια σχισμή, που επεκτείνεται από την πλευρική (εξωτερική) επιφάνεια ως την εσωτερική επιφάνεια. Ο άνω λοβός εμφανίζει την καρδιακή εντομή στο πρόσθιο χείλος του, λόγω της πίεσης που ασκείται στην καρδιά. Στο πρόσθιο κάτω τμήμα του άνω λοβού σχηματίζεται μια γλωσσοειδής προσεκβολή, που ονομάζεται γλωσσίδα.

Βρογχοπνευμονικό τμήμα ονομάζεται το τμήμα του πνεύμονα, στο οποίο διανέμεται ένας τμηματικός βρόγχος. Μέσα σε κάθε βρογχοπνευμονικό τμήμα ο βρόγχος διαιρείται σε ακόμα μικρότερους κλάδους. Κάθε τμήμα έχει πυραμοειδές σχήμα με την κορυφή προς την πύλη του πνεύμονα και την βάση προς την πλευρική επιφάνεια. Κάθε βρογχοπνευμονικό τμήμα έχει το δικό του τμηματικό βρόγχο, αρτηρία και φλέβα.

Οι πνεύμονες περιβάλλονται εξωτερικά από ένα υμένα, τον υπεζωκότα, ο οποίος καλύπτει επίσης και το εσωτερικό τοίχωμα του θώρακα. Έτσι διακρίνεται σε περισπλάχιο υπεζωκότα (καλύπτει εξωτερικά τους πνεύμονες) και περίτονο υπεζωκότα (καλύπτει εσωτερικό θωρακικό τοίχωμα). Ανάμεσα στα δυο πέταλα του υπεζωκότα καταλείπεται μικρή σχισμοειδής κοιλότητα, η υπεζωκοτική κοιλότητα, στην οποία υπάρχει μικρή ποσότητα υγρού, που ονομάζεται πλευριτικό υγρό.

Το πνευμονικό παρέγχυμα

Τα τελευταία βρογχιόλια που επενδύονται με κυβοειδές επιθήλιο, λέγονται τελικά βρογχιόλια. Ο αριθμός τους υπολογίζεται σε 20.000-80.000. Κάθε ένα από αυτά καταλήγει σε ένα πνευμονικό λόβιο, ένα <<βοτρυοειδή>> σχηματισμό από αναπνευστικά βρογχιόλια, κυψελωτούς πόρους και τελικές κυψελίδες, γεμάτες αέρα. Υπολογίζεται ότι ο αριθμός των πνευμονικών κυψελίδων είναι 300-400 εκατομμύρια και η εσωτερική τους επιφάνεια καταλαμβάνει έκταση 100 τετραγωνικών μέτρων περίπου. Το τοίχωμα τους υπαλείφεται από μια πολύ λεπτή συνεχή επιθηλιακή στιβάδα και τον βασικό υμένα. Τα εξωτερικά τοιχώματα των κυψελίδων περιβάλλονται από πυκνότατο δίκτυο τριχοειδών της πνευμονικής αρτηρίας. Το αναπνευστικό επιθήλιο των κυψελίδων, ο βασικός υμένας των τριχοειδών και το ενδοθήλιο των τριχοειδών αποτελούν την τριχοειδή κυψελιδική μεμβράνη, δια μέσου της οποίας γίνεται η ανταλλαγή των αερίων στον πνεύμονα

Περίληψη κεφαλαίου

Το κύριο χαρακτηριστικό της ΧΑΠ είναι η μείωση της ροής του αέρα στους πνεύμονες και κατά συνέπεια η εμφάνιση δυσχέρειας στην εκπνοή και την εισπνοή. Οι αεραγωγοί στενεύουν και ο αέρας παγιδεύεται μέσα στους πνεύμονες με αποτέλεσμα να μην ανανεώνεται.

Η ΧΑΠ δεν είναι μία νόσος αλλά είναι μία ομάδα νόσων με κοινά χαρακτηριστικά. Στη ΧΑΠ περιλαμβάνονται η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα, νόσοι που προκαλούν βλάβη στις αεροφόρες οδούς μέχρι και τα μικρότερα τμήματά τους, που ονομάζονται κυψελίδες. Οι βλάβες που προκαλούν αυτές οι νόσοι δημιουργούν βρογχόσπασμο, δηλαδή σύσπαση των μυών που περιβάλλουν τις αεροφόρες οδούς και επομένως τη μείωση της διαμέτρου τους. Επίσης στο εσωτερικό τοίχωμα των βρόγχων παρατηρείται χρόνια φλεγμονή, που επιδεινώνει την κατάσταση. Τέλος οι αδένες που παράγουν βλέννη με σκοπό την ύγρανση των βρόγχων, λόγω της φλεγμονής των αεραγωγών παράγουν πολύ μεγάλες ποσότητες βλέννης και μάλιστα κακής ποιότητας, επιπλέοντας ακόμη περισσότερο το πρόβλημα. Στο εμφύσημα, το πρόβλημα εντοπίζεται εντελώς περιφερικά, στις κυψελίδες, οι οποίες καταστρέφονται εξ' αιτίας της χρόνιας φλεγμονής. Η βλάβη αυτή είναι μη αναστρέψιμη.

Κεφάλαιο 2ο

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια – (ΧΑΠ)

Ορισμός της ΧΑΠ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD), ΧΑΠ, είναι μία ιδιαίτερα κοινή κατάσταση που χαρακτηρίζεται από χρόνια, βραδέως εξελισσόμενη, διάχυτη και μη αντιστρεπτή απόφραξη των αεραγωγών, η οποία οδηγεί σε δύσπνοια, βήχα, παραγωγή πτυέλων και συριγμό. Η χρόνια απόφραξη των αεραγωγών οφείλεται σε μεταβολές των μικρών αεραγωγών ή του πνευμονικού παρεγχύματος. Η νόσος έχει επιπτώσεις στις αεροφόρους οδούς, στις κυψελίδες, στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο καθώς επίσης επηρεάζει τους σκελετικούς μυς, την καρδιά και άλλα όργανα του ανθρώπινου σώματος. Είναι σαφές ότι η ΧΑΠ περιλαμβάνει ένα φάσμα κλινικών οντοτήτων μη σαφώς διαχωριζομένων που ανάλογα με τα κλινικά στοιχεία και την παθολογοανατομική βλάβη, διακρίνονται σε χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα. Η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται κλινικά από την παρουσία επανειλημμένων επεισοδίων συνεχούς βήχα και απόχρεμψης τουλάχιστον επί τρεις μήνες κάθε χρόνο τα δύο τελευταία χρόνια. Το εμφύσημα ορίζεται ανατομικά ως μόνιμη διάταση και καταστροφή του τοιχώματος των αεροφόρων οδών που βρίσκονται πέρα από τα τελικά βρογχιόλια. Η ακριβής συμμετοχή των δυο αυτών καταστάσεων στην έκπτωση της εκπνευστικής ροής δεν έχει καθοριστεί (Αργυροπούλου-Πατάκα, 2002).

Σύμφωνα με τις θέσεις της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, καθώς και της «Παγκόσμιας Πρωτοβουλίας για την Αποφρακτική Νόσο των Πνευμόνων» ως ΧΑΠ ορίζεται «η νόσος που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί και η οποία χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος. Ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι προοδευτικός και σχετίζεται με μια ανώμαλη φλεγμονώδη απάντηση του πνεύμονα στην εισπνοή επιβλαβών σωματιδίων ή αερίων, όμως κυρίως οφείλεται στο κάπνισμα». Για αυτό το λόγο η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται και ως νόσος των καπνιστών (Πατάκας 2006).

Η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα είναι συγκεκριμένες ασθένειες με ευδιάκριτα κλινικά ή ιστοπαθολογικά χαρακτηριστικά που καλύπτουν το μεγαλύτερο

μέρος του φάσματος της ΧΑΠ. Ωστόσο, στο φάσμα της ΧΑΠ εντάσσονται και περιπτώσεις βρογχικού άσθματος που η κακή αντιμετώπισή του οδήγησε μετά από χρόνια σε μη αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα. Αντίθετα, υπάρχουν και μερικοί ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν βρογχόσπασμο μερικώς αντιστρεπτό που αναφέρεται ως ασθματικό στοιχείο. Άλλες πνευμονοπάθειες, όπως οι βρογχεκτασίες και η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, που προκαλούν μη αντιστρεπτό βρογχόσπασμο ή χρόνια απόχρεμψη, δεν περιλαμβάνονται στο φάσμα της ΧΑΠ (Πατάκας 2006).

Κατάταξη της ΧΑΠ

Με βάση σπυρομετρικά κριτήρια, οι κατευθυντήριες οδηγίες κατά GOLD και ATS/ERS κατατάσσουν τους ασθενείς με ΧΑΠ σε τέσσερα στάδια

-Ήπια ΧΑΠ (στάδιο I): Χαρακτηρίζεται από ήπιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών ($FEV1 \leq 80\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής). Τα συμπτώματα του χρόνιου βήχα και της απόχρεμψης είναι συνήθως παρόντα, αλλά όχι πάντα (Johannessen 2006).

-Μέσης βαρύτητας ΧΑΠ (στάδιο II): Χαρακτηρίζεται από βαρύτερη απόφραξη των αεραγωγών ($50\% \leq FEV1 < 80\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής), με δύσπνοια η οποία αναπτύσσεται τυπικά κατά την άσκηση, ενώ συμπτώματα βήχα και η απόχρεμψης είναι, ορισμένες φορές, επίσης παρόντα.

-Βαριά ΧΑΠ (στάδιο III): Χαρακτηρίζεται από ακόμα μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών ($30\% \leq FEV1 < 50\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής), εντονότερη δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και επανειλημμένες παροξύνσεις, οι οποίες επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενή (Johannessen 2006).

-Πολύ βαριά ΧΑΠ (στάδιο IV): Χαρακτηρίζεται από βαριά απόφραξη των αεραγωγών ($FEV1 < 30\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής ή $FEV1 < 50\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής σε συνδυασμό με την παρουσία χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας). Η αναπνευστική ανεπάρκεια καθορίζεται από την παρουσία αρτηριακής μερικής πίεσης οξυγόνου μικρότερης από 60 mmHg (8 kPa) με ή χωρίς αρτηριακή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα μεγαλύτερη από 50 mmHg (6,7 kPa) στο επίπεδο της θάλασσας. Η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να

συνοδεύεται από καρδιακές επιπλοκές, όπως είναι η χρόνια πνευμονική καρδιά (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια). Ασθενείς με $FEV_1 > 30\%$ της φυσιολογικά προβλεπόμενης πάσχουν επίσης από ΧΑΠ σταδίου IV, όταν παρουσιάζουν μία τέτοια επιπλοκή (American Thoracic Society 1995).

Κατά κανόνα στο στάδιο αυτό η ποιότητα ζωής είναι ιδιαίτερα επηρεασμένη και κάθε παρόξυνση μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή του ασθενούς.

Τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD και ATS/ERS δίνονται συνοπτικά στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1. Σπυρομετρική εκτίμηση της βαρύτητας της ΧΑΠ

Βαρύτητα	BTS	ERS	GOLD
Ασθενής σε κίνδυνο	-	-	Φυσιολογική FEV_1 Βήχας - Απόχρεμψη
Ελαφρά	FEV_1 60-80%	$\%FEV_1 < 88\%$ $FEV_1 \geq 70\%$	$\%FEV_1 < 70\%$ $FEV_1 > 80\%$
Ήπια	FEV_1 40-60%	$\%FEV_1 < 88\%$ FEV_1 50-69%	$\%FEV_1 < 70\%$ $30 > FEV_1 < 80\%$
Βαριά	FEV_1 < 40%	$\%FEV_1 < 88\%$ $FEV_1 \leq 50\%$	$\%FEV_1 < 70\%$ $FEV_1 < 30\%$ ή $FEV_1 < 50\%$ και σημεία RVF

* Οι τιμές της FEV_1 εκφράζονται σε ποσοστό % της προβλεπόμενης τιμής
 $\% FEV_1 = FEV_1 / FVC \times 100$
 RVF = δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

Επιπλέον, έχει αναγνωριστεί μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών, οι οποίοι δεν πάσχουν από ΧΑΠ, αλλά βρίσκονται «σε κίνδυνο» (“at risk”) να αναπτύξουν ΧΑΠ (Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society 1995).

Χρόνια βρογχίτιδα

Η χρόνια βρογχίτιδα χαρακτηρίζεται από την αύξηση της παραγωγής βλέννας στους βρόγχους. Κλινικώς εκδηλώνεται με παρατεταμένο βήχα που συνοδεύεται πάντα με απόχρεμψη. Τα συμπτώματα αυτά διαρκούν τα τελευταία δύο χρόνια

τουλάχιστον επί τρεις μήνες κάθε έτος. Η χρόνια βρογχίτιδα χαρακτηρίζεται ως απλή, ως λοιμώδης, ως αποφρακτική και τέλος ως ασθματοειδής (Πατάκας 2006).

Απλή χρόνια βρογχίτιδα

Εμφανίζεται αρχικά με πρωινό βήχα και απόχρεμψη τους χειμερινούς μήνες. Συχνά τα συμπτώματα αποδίδονται στο κάπνισμα. Λοιμώξεις προκαλούν επιδείνωση των συμπτωμάτων (Αργυροπούλου-Πατάκα, 2002.)

Λοιμώδης χρόνια βρογχίτιδα

Οι ασθενείς κατά τους χειμερινούς μήνες εμφανίζουν λοιμώξεις με εξάρσεις των συμπτωμάτων, κακουχία, πυρετό, αύξηση της ποσότητας της απόχρεμψης που διαρκεί για μικρό χρονικό διάστημα. Ιοί, αιμόφιλος της ινφλουέντσας και πνευμονιόκοκκος είναι οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες (Αργυροπούλου-Πατάκα, 2002).

Αποφρακτική χρόνια βρογχίτιδα

Ελάττωση των εκπνευστικών ροών δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς με απλή βρογχίτιδα. Κυρίαρχο σύμπτωμα της απόφραξης είναι η δύσπνοια κατά την κόπωση που επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου. Άτομα με περιορισμένες δραστηριότητες δεν αντιλαμβάνονται έγκαιρα το σύμπτωμα αυτό. Νυκτερινός βήχας με συνοδό δύσπνοια είναι συχνό σύμπτωμα. Η ετήσια ελάττωση του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) των ασθενών που νοσούν από ΧΑΠ είναι μεγαλύτερη από 80ml ενώ δεν υπερβαίνει τα 40 ml σε υγιείς (Αργυροπούλου-Πατάκα, 2002).

Ασθματοειδής χρόνια βρογχίτιδα

Ως ασθματοειδής χαρακτηρίζεται η χρόνια βρογχίτιδα όταν συνοδεύεται από παροδικά επεισόδια επίτασης του βρογχόσπασμου που υποχωρούν μετά τη θεραπεία.

Ανάλογα με την αναπνευστική ώση που εμφανίζουν οι ασθενείς, δύο κλινικές μορφές βαρειάς βρογχικής απόφραξης υπάρχουν:

- *Εμφυσηματικός τύπος (Τύπος Α)*

Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν αυξημένη αναπνευστική ώση και τείνουν να υπεραερίζουν. Εμφανίζουν έντονη δύσπνοια και γίνεται χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, είναι λεπτόσωμοι και έχουν πιθρειδή θώρακα. Έχουν μικρή απόχρεμψη και σπάνια εμφανίζεται δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Λόγω της ταυτόχρονης διαταραχής του αερισμού (V) και της αιμάτωσης (Q) του πνεύμονα, η σχέση V/Q διατηρείται σχετικά σταθερή και δεν εμφανίζουν έντονη διαταραχή στα αέρια αίματος.

- *Βρογχιτιδικός τύπος (Τύπος Β)*

Οι ασθενείς τείνουν να υποαερίζουν και δεν παρουσιάζουν ιδιαίτερη δύσπνοια. Είναι παχύσαρκοι, με άφθονη απόχρεμψη και συχνά επεισόδια λοιμώξεων. Λόγω της διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης του πνεύμονα, εμφανίζονται διαταραχές στη μερική πίεση O_2 (PO_2) και CO_2 (PCO_2) του αρτηριακού αίματος και αντιρροπιστική κατακράτηση διττανθρακικών.

Η υποξυγοναιμία οδηγεί σε δευτεροπαθή πολυερυθραιμία και εμφανίζεται κυάνωση. Επίσης, η υποξυγοναιμία οδηγεί σε αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, εγκατάσταση πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς. Ο ασθενής εμφανίζει εικόνα κάμψης της δεξιάς καρδιάς με διάταση των σφαγίτιδων και οίδημα κάτω άκρων.

Οι δύο αυτοί κλινικοί τύποι δεν παρουσιάζουν ιστοπαθολογικές διαφορές και πιθανώς η διαφορετική απάντηση της αναπνευστικής ώσης οφείλεται σε γενετικούς λόγους. Συχνά, ασθενείς παρουσιάζουν χαρακτηριστικά κλινικά γνωρίσματα και από τους δύο τύπους (μικτός τύπος). Ορισμένα συμπτώματα είναι δυνατό να οφείλονται στη νόσο ή στη χορηγούμενη φαρμακευτική αγωγή, όπως γαστραλγίες και τρόμος στα άνω άκρα. Κεφαλαλγία, υπνηλία και διαταραχές της προσωπικότητας, θέτουν την υπόνοια διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του ύπνου. Συχνά υπάρχουν ηλεκτρολυτικές διαταραχές (Αργυροπούλου-Πατάκα, 2002).

Πνευμονικό εμφύσημα

Το εμφύσημα δεν μπορεί να διαγνωσθεί από την κλινική εικόνα και την αντικειμενική εξέταση του αρρώστου. Χαρακτηρίζεται ιστοπαθολογικώς από διάταση και καταστροφή του τοιχώματος των αεροφόρων οδών που βρίσκονται πέρα από τα τελικά βρογχιόλια, και κατ' επέκταση της αρχιτεκτονικής των αναπνευστικών μονάδων. Το αγγειακό δίκτυο απωθείται ή καταστρέφεται (American Thoracic Society 1995).

Αυτή η διαταραχή της αρχιτεκτονικής του πνεύμονα, μαζί με την καταστροφή των ελαστικών ινών έχει σαν αποτέλεσμα στην εκπνοή οι βρόγχοι να στενεύουν περισσότερο απ' ό,τι θα έπρεπε και τελικά να κλείνουν με αποτέλεσμα να μην προλαβαίνει να αδειάζει όλος ο αέρας και ο ασθενής να αισθάνεται στο τέλος της

εκπνοής τα πνευμόνια του ‘παραφουσκωμένα’, δηλαδή γεμάτα με αέρα (American Thoracic Society 1995).

Αιτίες που οδηγούν στη ΧΑΠ

Η ΧΑΠ προκαλείται από πολλούς παράγοντες, όμως δύο είναι οι σημαντικότεροι, το κάπνισμα και η μόλυνση της ατμόσφαιρας, ή του περιβάλλοντος εργασίας. Υπάρχουν βεβαίως και περιπτώσεις κληρονομικού εμφυσήματος αλλά όλες οι υπόλοιπες αιτίες είναι σπάνιες και αυτό δείχνει πόσο σημαντικό ρόλο παίζει ο σημερινός τρόπος ζωής μας, και ιδίως το κάπνισμα, στην ανάπτυξη της νόσου.

Οι κύριοι παράγοντες κινδύνου είναι οι ακόλουθοι:

1. Κάπνισμα

Το κάπνισμα έχει πρωτεύοντα ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ, άλλωστε χαρακτηρίζεται και ως η νόσος των καπνιστών. Οι καπνιστές εμφανίζουν συμπτώματα χρόνιας βρογχίτιδας και ελάττωση των εκπνευστικών ροών. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων συσχετίζεται με τον αριθμό των τσιγάρων που καταναλώνονται. Επιπλέον, η νοσηρότητα και η θνητότητα από αποφρακτικές πνευμονοπάθειες είναι μεγαλύτερες μεταξύ των καπνιστών. Ο κίνδυνος θανάτου από ΧΑΠ σε έναν άνδρα που καπνίζει 15 τσιγάρα την ημέρα είναι 12 φορές μεγαλύτερος από τον κίνδυνο που διατρέχει ένας μη καπνιστής. Υπάρχει όμως και σημαντικός αριθμός βαρέων καπνιστών που διατηρούν φυσιολογικές τις πνευμονικές λειτουργικές δοκιμασίες. Το παθητικό κάπνισμα δεν αποτελεί παράγοντα ικανό να προκαλέσει ελάττωση των εκπνευστικών ροών σε ενήλικα άτομα. Σε παιδιά όμως, ειδικά μικρής ηλικίας, έχει διαπιστωθεί ότι το παθητικό κάπνισμα προκαλεί ελάττωση του FEV1 κατά την ενηλικίωση (Πατάκας 2006).

Το κάπνισμα έχει πολλές βλαπτικές συνέπειες στην πνευμονική και καρδιακή λειτουργία. Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα προκαλεί χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα είναι ήδη γνωστοί.

Το SO₂ που περιέχεται στον καπνό του τσιγάρου προκαλεί αντανακλαστικό βρογχόσπασμο από τον ερεθισμό των βρογχικών υποδοχέων. Παρατεταμένη έκθεση προκαλεί υπερτροφία των βλεννογόνων αδένων των βρόγχων και υπερπαραγωγή βλέννας. Επομένως η έκθεση σε SO₂ οδηγεί σε βήχα, απόχρεμψη και βρογχική απόφραξη, χαρακτηριστικά γνωρίσματα της χρόνιας βρογχίτιδας.

Το 1963 διαπιστώθηκε ότι η ελάττωση της α1-αντιθρυψίνης του πλάσματος προδιαθέτει την εμφάνιση πανλοβιδούς εμφυσήματος στα κατώτερα πνευμονικά πεδία νεαρών ατόμων (Laurel & Erickson 1963). Η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης επιτρέπει σε πρωτεολυτικά ένζυμα που ελευθερώνονται από τα πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα να καταστρέφουν το πνευμονικό παρέγχυμα. Ένας μεγάλος αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων συγκεντρώνεται στον διάμεσο πνευμονικό χώρο και καταστρέφονται. Η συγκέντρωση των ουδετερόφιλων είναι μεγαλύτερη στις βάσεις του πνεύμονα επειδή εκεί είναι αυξημένη η αιμάτωση. Γι' αυτό και το εμφύσημα εντοπίζεται στις βάσεις όταν υπάρχει έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης. Αυτή η θεωρία αποτελεί την πρωτεολυτική θεωρία της παθογένειας του εμφυσήματος, η οποία έχει ενισχυθεί και με πειραματικά δεδομένα.

Ο καπνός του τσιγάρου αυξάνει τη συγκέντρωση πρωτεολυτικών ενζύμων στον πνεύμονα. Προκαλεί συγκέντρωση των μακροφάγων στην περιοχή των τελικών βρογχιολίων, όπου και καταστρέφονται, ελευθερώνοντας διάφορα πρωτεολυτικά ένζυμα. Πρωτεολυτικά ένζυμα ελευθερώνονται επίσης από τα πολυμορφοπύρρηνα που συγκεντρώνονται στον πνεύμονα κατά τη διάρκεια διαφόρων πνευμονικών λοιμώξεων. Συνήθως η α1-αντιθρυψίνη που βρίσκεται στο υγρό που διαβρέχει το τοίχωμα των αεροφόρων οδών εξουδετερώνει τα πρωτεολυτικά ένζυμα και έτσι προστατεύει τον πνεύμονα (Πατάκας 2006).

Μια άλλη επίσης ιδιότητα που αποδίδεται στον καπνό του τσιγάρου είναι η έντονη οξειδωτική δράση που προκαλούν τα διάφορα οξειδία του αζώτου, καθώς και οι υδροκινόνες και κινόνες που περιέχονται στην πίσσα του. Η οξειδωτική δράση του καπνού εξουδετερώνει την α1-αντιθρυψίνη, με αποτέλεσμα την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος γύρω από τα τελικά βρογχιόλια και τη δημιουργία κεντρολοβιδούς εμφυσήματος. Το γεγονός ότι η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης προκαλεί πανλοβιδιακό εμφύσημα αποδίδεται στην παρουσία ουδετερόφιλων σε όλο το αναπνευστικό λοβίδιο και στη γενικευμένη αδυναμία εξουδετέρωσης της ελαστάσης (πρωτεολυτικό ένζυμο) που παράγουν (Πατάκας 2006).

Από μελέτες πνευμόνων ασθενών που απεβίωσαν σε ατυχήματα διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις στις μικρές αεροφόρους οδούς που δικαιολογούν την απόφραξη, χαρακτηριστικό της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος πριν ακόμα παρουσιαστεί ελάττωση του FEV1 και του PEF. Έχει διαπιστωθεί συγκέντρωση των μακροφάγων, αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών

κυττάρων, αντικατάσταση του κροσσωτού επιθηλίου με πλακώδεις εξελκώσεις του βλεννογόνου και φλεγμονώδεις κυτταρικές διηθήσεις (Πατάκας 2006).

Το ενθαρρυντικό στη σοβαρή αυτή υπόθεση είναι ότι η διακοπή της βλαπτικής συνήθειας του καπνίσματος, ακόμη και στην ηλικία των 50 ετών, μπορεί να περιορίσει στο μισό τον κίνδυνο θανάτου. Η νόσος μπορεί να ελεγχθεί πλήρως αν το βασικό της αίτιο, το κάπνισμα μειωθεί ή εξαλειφθεί. Μελέτη 50 ετών στην Βρετανία έδειξε ότι αν οι άνθρωποι κόψουν τη συνήθεια αυτή στην ηλικία των 30 ετών μπορεί να αποτρέψουν σχεδόν κάθε κίνδυνο πρόωρου θανάτου. Στην ίδια μελέτη αποδείχτηκε ότι η μη διακοπή διπλασιάζει τη θνησιμότητα, στους μεσήλικες και στους ηλικιωμένους (Auerbach et al, 1985).

2. Ατμοσφαιρική ρύπανση

Ο δείκτης νοσηρότητας της ΧΑΠ αυξάνεται σημαντικά κατά την περίοδο αύξησης της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, καθώς και η θνησιμότητα. Επίσης, βιομηχανικές αστικές περιοχές με υψηλό βαθμό ατμοσφαιρικής ρύπανσης έχουν συγκριτικά αυξημένη νοσηρότητα από ΧΑΠ. Ακόμη και η ρύπανση του αέρα των κατοικιών, λόγω της βιομάζας που χρησιμοποιείται ως καύσιμη ύλη για τη θέρμανση και το μαγείρεμα, επιτείνει σ' ένα βαθμό την εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας.

Ο ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης ως αιτιολογικού παράγοντα στην ΧΑΠ δεν έχει διευκρινιστεί. Η ατμοσφαιρική ρύπανση σχετίζεται με την υπερέκκριση βλέννας, όχι όμως και με την ελάττωση της εκπνευστικής ροής. Το βέβαιο είναι, ότι οι ρύποι αυτοί είναι βλαβεροί στους πάσχοντες ήδη από καρδιακά ή αναπνευστικά νοσήματα, ενώ κατά τη διάρκεια μεγάλης ατμοσφαιρικής ρύπανσης αυξάνεται σημαντικά ο αριθμός των ασθενών που εισάγονται στα νοσοκομεία λόγω επιβάρυνσης της χρόνιας αποφρακτικής τους πνευμονοπάθειας ή του βρογχικού άσθματος. Σε παιδιά προκαλεί ελαττωμένη ανάπτυξη των πνευμονικών λειτουργιών και προδιαθέτει σε ΧΑΠ στην ενηλικίωση.

3. Επάγγελμα

Η έκθεση σε βιομηχανικές σκόνες και σε χημικά (οι εξατμίσεις, οι ερεθιστικές ουσίες, ο καπνός με έντονη οσμή) σε επαγγελματικούς χώρους συμβάλλει στην εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδας.

4. Κοινωνικοί παράγοντες

Το κοινωνικοοικονομικό επίπεδο των ατόμων έχει σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της χρόνιας βρογχίτιδας, πιθανώς λόγω των συνθηκών ζωής, εργασίας και των συνηθειών τους.

Οι χρόνιες αποφρακτικές πνευμονοπάθειες είναι ασθένειες των κατώτερων κοινωνικών στρωμάτων. Έχει διαπιστωθεί ότι η θνησιμότητα από ΧΑΠ είναι σημαντικά μεγαλύτερη σε χειρωνακτες και σε ανειδίκευτους εργάτες.

Η διατροφή επίσης παίζει κάποιο ρόλο, καθώς βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κατανάλωση φρέσκων λαχανικών και φρούτων αλλά και βιταμίνης C με τις αναπνευστικές λειτουργικές δοκιμασίες.

5. Γενετικοί παράγοντες

Η συγγενής ανεπάρκεια α1-αντιθρυψίνης έχει αποδειχθεί ως κύριος αιτιολογικός παράγοντας του εμφυσηματος, και κυρίως ο φαινότυπος της νόσου που οφείλεται σε ομοζυγωτική κατάσταση.

6. Λοιμώξεις

Ιστορικό λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος κατά την παιδική ηλικία αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης χρόνιας βρογχίτιδας αργότερα, κυρίως αν οι γονείς είναι καπνιστές. Οι λοιμώξεις παίζουν ουσιαστικό ρόλο στην εξέλιξη της νόσου και στη βρογχική απόφραξη, χωρίς όμως να έχει αποδειχθεί αιτιολογικός ρόλος ως προς την παθογένεια. Τελευταία αποδείχθηκε ότι υπάρχει σχέση ανάμεσα στη συχνότητα των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και στην ταχύτητα έκπτωσης του FEV1 (Πατάκας 2006).

Περίληψη κεφαλαίου

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια χρόνια, βραδέως εξελισσόμενη νόσος που χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη, μη αντιστρεπτή απόφραξη των αεραγωγών και οδηγεί σε δύσπνοια, βήχα, παραγωγή πτυέλων και συριγμό. Η νόσος έχει επιπτώσεις στις αεροφόρους οδούς, στις κυψελίδες, στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο αλλά και εκτός πνευμόνων σε διάφορα όργανα.

Η ΧΑΠ επιβαρύνει με αυξανόμενο ρυθμό τους δείκτες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε παγκόσμιο επίπεδο, ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες οι οποίες

εμφανίζουν υψηλά ποσοστά κατανάλωσης καπνού. Η συνήθεια του καπνίσματος ευθύνεται για την εμφάνιση της ΧΑΠ σε ποσοστό 70%, ενώ θα μπορούσε να προληφθεί σχεδόν εξ' ολοκλήρου με την αποφυγή του καπνίσματος. Στην πορεία της νόσου και την εμφάνιση καταστάσεων παροξυσμού σημαντικό ρόλο παίζει η ατμοσφαιρική ρύπανση τόσο στις πόλεις όσο και στον επαγγελματικό χώρο αλλά κυρίως οι διάφορες λοιμώξεις που μπορεί να προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα. Κρίνεται επομένως απαραίτητος ο αντιγριπικός εμβολιασμός των ασθενών με ΧΑΠ καθώς και η προφύλαξή τους απ' οτιδήποτε θα μπορούσε να επιδεινώσει την κατάστασή τους.

Κεφάλαιο 3^ο

Ιστορική αναδρομή – Η ΧΑΠ τότε και σήμερα

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), είναι γνωστή στην ανθρωπότητα για πάνω από 200 χρόνια. Η νόσος αρχικά αναγνωρίζονταν με τη χρήση του στηθοσκοπίου και σπιρομέτρηση, και η σπιρομέτρηση παραμένει το πιο αποτελεσματικό μέσο για την αναγνώριση και την εκτίμηση της πορείας της ΧΑΠ και των αποκρίσεων σε θεραπεία.

Ήταν το 1679 όταν ο Bonet περιέγραψε την ΧΑΠ ως «ογκώδεις πνεύμονες». Αυτό επιβεβαιώθηκε σχεδόν έναν αιώνα αργότερα, το 1769 από τον Morgagni, ο οποίος περιέγραψε τις περιπτώσεις στις οποίες οι πνεύμονες ήταν «διογκωμένοι», ιδιαίτερα από τον αέρα. Ο Baillie το 1789 δημοσίευσε μια σειρά από απεικονίσεις του εμφυσήματος των πνευμόνων, βάζοντας μπροστά την επιστήμη της παθολογίας από την νόσο. Έτσι, το εμφύσημα ήταν γνωστό αρχικά ως ένα μέρος της ΧΑΠ. Πολύ αργότερα η χρόνια βρογχίτιδα συμπεριλήφθηκε στη ΧΑΠ.

Ο Badham το 1814 χρησιμοποίησε την λέξη καταρροή για να αναφερθεί στο χρόνιο βήχα και την αυξημένη έκκριση βλέννας ως συμπτώματα της βρογχολίτιδας και ότι η χρόνια βρογχίτιδα θα μπορούσε να είναι μέρος της ΧΑΠ. Ο Laënnec περιγράφει το εμφύσημα των πνευμόνων το 1821 στην πραγματεία του για τις παθήσεις του στήθους. Ήταν ο εφευρέτης του στηθοσκοπίου ο οποίος έγραψε ότι οι πνεύμονες με εμφύσημα ήταν υπερβολικά φουσκωμένοι και δεν άδειαζαν καλά. Ο Laënnec προσπάθησε να περιγράψει ένα συνδυασμό του εμφυσήματος και της χρόνιας βρογχίτιδας.

Δύο ήταν οι εφευρέσεις που τον 19ο αιώνα ερέθισαν το ενδιαφέρον για την έρευνα και προώθησαν την κατανόησή μας για τη νόσο: α) το στηθοσκόπιο του Laennec, το 1819, και β) το σπιρόμετρο του Hutchinson, το 1842 (Εικόνα 1).



Εικόνα 5. Το σπιρόμετρο του Hutchinson.

Ωστόσο η αβεβαιότητα για τη φύση της νόσου και η αμηχανία ως προς την ονομασία και τον ορισμό της δεν έχουν πάψει ως τις μέρες μας. Για παράδειγμα, ως τα μέσα του 20ου αιώνα οι Βρετανοί αποκαλούσαν τη νόσο - που άλλωστε ήταν εξαιρετικά διαδεδομένη στη χώρα τους - «χρόνια βρογχίτιδα». Σε αντίθεση με τη «Βρετανική Υπόθεση», οι Αμερικανοί, οι οποίοι αντιμετώπιζαν μια κλινικά πιο ήπια μορφή της νόσου, την αποκαλούσαν «εμφύσημα». Ήδη από το 1944, ο Christie έδειξε τα προβλήματα στις επιδημιολογικές αναλύσεις της νόσου, εξαιτίας της ανομοιογένειας της ταξινόμησης και των ορισμών. Το θέμα, ωστόσο, δεν έχει ακόμα λυθεί οριστικά, αφού μόλις το 2004 ο Anthonisen ανέσυρε τη «Βρετανική Υπόθεση» ότι οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού ευθύνονται για την προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών στους καπνιστές.

Στις αρχές της δεκαετίας του 1960, αρκετές διεθνείς συναντήσεις προσπάθησαν να αποσαφηνίσουν το ζήτημα του ορισμού της νόσου. Τα συμπεράσματα ήταν κοινά: τα βασικά χαρακτηριστικά της ονομαζόμενης «χρο- νίας βρογχίτιδος» των Βρετανών και του «εμφυσήματος» των Αμερικανών ήταν στο μεγαλύτερο βαθμό ταυτόσημα. Το 1966 ο Briscoe πρότεινε για πρώτη φορά να συμπεριληφθούν όλα, δηλαδή η «χρόνια βρογχίτιδα», η «ασθματική βρογχίτιδα» και το «εμφύσημα», κάτω από τον όρο «Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια» (ΧΑΠ). Πολύ σύντομα ο νέος αυτός όρος είχε κερδίσει συνολική αποδοχή.

Το 1953 για πρώτη φορά ο Oswald περιέγραψε τα κλινικά χαρακτηριστικά της χρόνιας βρογχίτιδος και του εμφυσήματος, βασιζόμενος σε παρατηρήσεις επί 100 ασθενών. Οι Stuart-Harris στα 1965 έδωσαν πολύ σημαντικές πληροφορίες για την

κλινική πορεία της νόσου και την ίδια χρονιά η ATS δημοσίευσε τις πρώτες οδηγίες της για τη διάγνωση της «Μη φυματιώδους Αναπνευστικής Πάθησης». Τέλος, το 1977, οι Fletcher και Peto μας έδωσαν την πιο σημαντική περιγραφή της φυσικής πορείας της νόσου, δημιουργώντας τις πιο φημισμένες καμπύλες στην πνευμονολογία.

Ήδη από το 1950 ερευνητές της παθοφυσιολογίας του εμφυσήματος είχαν αρχίσει να εστιάζουν στην απώλεια της ελαστικής δύναμης επαναφοράς και στη μείωση της αγγειοβρίθειας του παρεγχύματος, κατανοώντας ωστόσο τη δύσπνοια ως απότοκο της «απώλειας αέρα», μέσα στους διατεταμένους κυψελιδικούς σάκους. Τη δεκαετία του 1960 η ομάδα των Hogg, Maclem και Thurlbeck υπέδειξαν ότι το επίπεδο της πρωταρχικής αποφρακτικής βλάβης ήταν οι μικροί αεραγωγοί και εξήγησαν πως αυτές οι ανατομικές αλλαγές μπορούσαν να οδηγήσουν στις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.

Η αδρή παθολογοανατομική του εμφυσήματος καταδείχθηκε με εντυπωσιακό τρόπο την δεκαετία του '50 από τους Gough και Heppleston οι οποίοι χρησιμοποιούσαν τομές ολόκληρων πνευμόνων. Οι βλάβες ήταν τόσο σημαντικές ώστε εύκολα κανείς μπορούσε να αποδώσει όλες τις παθοφυσιολογικές αλλαγές και την κλινική συμπτωματολογία σε αυτές. Πολύ αργότερα, βασισμένοι στην ίδια λογική, οι Thurlbeck και Muller προχώρησαν στην ποσοτικοποίηση του εμφυσήματος με βάση τις απεικονίσεις post-mortem παρασκευασμάτων εμφυσηματικών πνευμόνων. Η υπολογιστική τομογραφία (ΥΤ) θα μας έδινε λίγο αργότερα τη δυνατότητα για εγκάρσιες απεικονιστικές τομές πνευμόνων ασθενών εν ζωή, ώστε να συσχετίζονται οι εικόνες αυτές με τις τομές ολόκληρων πνευμόνων των Gough και Heppleston.

Τη δεκαετία του 1970, οι Bolduc και Reid περιέγραψαν τα μικροσκοπικά παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά του επιθηλίου του φυσιολογικού πνεύμονα σε ποντίκια, δημιουργώντας έτσι ένα κλασικό πρότυπο μελέτης των παθοφυσιολογικών αλλαγών του πνεύμονα σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Το 1999 ο Rennard περιέγραψε τη διαδικασία της χρόνιας φλεγμονής και της αποκατάστασης (inflammation and repair) στη ΧΑΠ και έκανε την υπόθεση ότι η διαδικασία της αποκατάστασης θα μπορούσε να ενισχυθεί με τη χρήση εξωγενών παραγόντων. Οι μελέτες της φυσιολογίας ήλθαν να συμπληρώσουν τις κλινικο-παθολογο-ανατομικές παρατηρήσεις. Το 1947 οι Tiffeneau και Pinelli πρότειναν πως η ίδια πληροφορία που μπορούσε κανείς να αντλήσει από τη «μέγιστη αναπνευστική

χωρητικότητα» δινόταν και από την πολύ απλούστερη μέτρηση του μέγιστου εκπνεόμενου αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1). Ως σήμερα η μέτρηση αυτή συνεχίζει να αποτελεί τη βασική παράμετρο της αξιολόγησης των ασθενών με ΧΑΠ. Το 1954, οι Hickam, Blair και Frayser περιέγραψαν την μέθοδο ανοιχτού κυκλώματος Ηλίου για την μέτρηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC).

Το 1967, οι Macklem και Mead ξεχώρισαν τις αντιστάσεις σε αυτές των κεντρικών και αυτές των περιφερικών αεραγωγών. Μια δεκαετία αργότερα, οι Dawson και Elliot έδειξαν τις συνέπειες της μείωσης της ταχύτητας του κύματος στον περιορισμό της εκπνευστικής ροής. Σύντομα έγινε φανερό ότι ο εμφυσηματικός πνεύμονας «κολαπσάζεται» (συγκλείεται) νωρίς κατά την εκπνοή, παγιδεύοντας εκπνεόμενο αέρα.

Έως και πολύ πρόσφατα (2004) μελέτες για την δυναμική παγίδευση αέρα συνεχίζουν να φωτίζουν την κατανόησή μας για την παθοφυσιολογία του εμφυσηματικού πνεύμονα. Στην δεκαετία του '60 επίσης, ο Orie πρότεινε ότι ένα είδος κληρονομούμενης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και η ατοπία αποτελούν προδιαθεσικό παράγοντα της ΧΑΠ, όπως και για το άσθμα. Η πρόταση αυτή, που έγινε γνωστή ως «Ολλανδική Υπόθεση», ερχόταν σε αντι-διαστολή με τη «Βρετανική Υπόθεση» που εστίαζε παθογενετικά σε εξωτερικούς παράγοντες, όπως ο καπνός και οι μικροβιακές λοιμώξεις.

Την ίδια περίπου εποχή, έκανε την εμφάνισή της, από τους McCluskey και Thomas, η θεωρία της ισορροπίας πρωτεασών-αναστολέων πρωτεασών, που απέδιδε τις εμφυσηματικές βλάβες στην *in situ* έκλυση πρωτεολυτικών ενζύμων. Δεν άργησε να διαπιστωθεί η υψηλή οικογενής επίπτωση εμφυσήματος σε άτομα με συγγενή έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, τόσο σε άντρες όσο και σε γυναίκες, ιδιαιτέρως βέβαια σε καπνιστές. Σήμερα, η τρέχουσα οδηγία για τα άτομα με την ανεπάρκεια αυτή προτείνει ήδη την θεραπεία υποκατάστασης με εξωγενή χορήγηση α1-αντιθρυψίνης.

Διεθνείς Πρωτοβουλίες για τη ΧΑΠ

Η ομάδα εργασίας του Αμερικανικού πνευμονολογικού και καρδιολογικού Ινστιτούτου (NHLBI) ασχολήθηκε το 1994 με τη διακοπή καπνού και τη χρήση βρογχοδιασταλτικών για τον έλεγχο των συμπτωμάτων της νόσου, ενώ το 1997

κυρίως με θέματα πρόληψης, αντιμετώπισης και έρευνας της ΧΑΠ. Σταδιακά, η εγρήγορση και η ενημέρωση για τα θέματα της ΧΑΠ άρχισε να μεγαλώνει.

Η «Παγκόσμια πρωτοβουλία για τη ΧΑΠ» (GOLD) ξεκίνησε το 2001 και εν συνεχεία αναθεωρήθηκε το 2004, με τη συμμετοχή της WHO. Στις οδηγίες της GOLD, η ΧΑΠ περιγράφεται ως μια νόσος που μπορεί να προβλεφθεί και να θεραπευτεί. Γίνεται αναφορά στην μη πλήρη αναστρεψιμότητα της βρογχικής στένωσης, καθώς και στη βλαπτική επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων όπως ο καπνός. Από το 2004 έχουμε συνδυασμένες οδηγίες της ATS και της ERS για τη διάγνωση και τη θεραπεία της ΧΑΠ, κάτι που από μόνο του αποτελεί μια σημαντική πρόοδο στη διεθνή αντιμετώπιση της νόσου, τόσο από τους επαγγελματίες της υγείας όσο και από τους ασθενείς.

Περίληψη κεφαλαίου

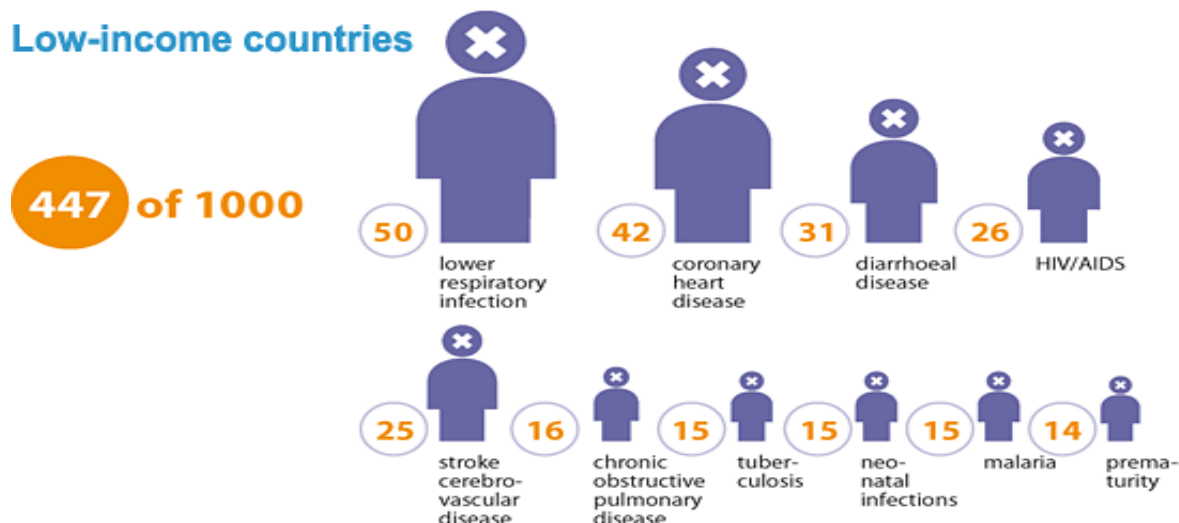
Τον τελευταίο αιώνα έγιναν σημαντικές πρόοδοι στην πρόληψη, στη διάγνωση και στην αντιμετώπιση της «Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας». Ο καπνός έχει επιβεβαιωθεί ως η βασική αιτία της νόσου και έχει αυξηθεί η εγρήγορση της κοινής γνώμης για τις καταστροφικές συνέπειες του καπνίσματος στον οργανισμό. Μια μεγάλη σειρά φαρμακευτικών παραγόντων είναι στη διάθεση των ασθενών για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου και τον περιορισμό των παροξύνσεων. Ωστόσο η διακοπή του καπνίσματος συνεχίζει να αποτελεί τον μεγαλύτερο στόχο και τη βασικότερη παρέμβαση του ιατρικού κόσμου στην κοινωνία.

Κεφάλαιο 4^ο

Επιδημιολογία - Στατιστικά στοιχεία

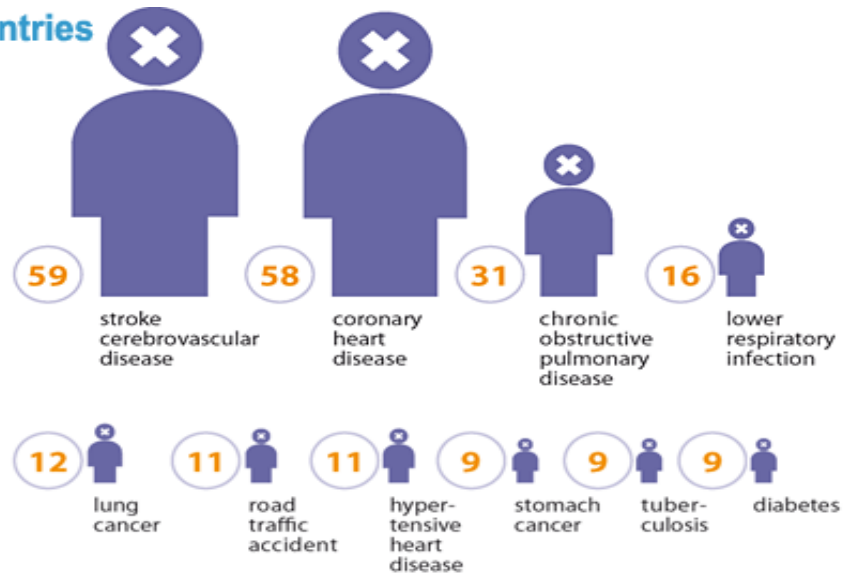
Επιδημιολογία της ΧΑΠ

Η ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη νόσος και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.) το 1990 η ΧΑΠ κατατάσσεται ως η 6^η αιτία θανάτου, το 2002 ήταν η 5η αιτία θανάτου με 3.000.000 άτομα κάθε χρόνο να χάνουν τη ζωή τους, ενώ περίπου 210.000.000 άνθρωποι πάσχουν από ΧΑΠ στον πλανήτη. Η συχνότητά της ΧΑΠ αυξάνεται τόσο δραματικά που εκτιμάται ότι το 2020 θα γίνει η τρίτη αιτία θανάτου στον κόσμο, μετά τις ισχαιμικές καρδιοπάθειες και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Το 5% των θανάτων ανά τον κόσμο το 2005 οφειλόταν στη ΧΑΠ, ενώ το 90% των θανάτων από ΧΑΠ αφορούν στις χώρες με μέτριο και χαμηλό ΑΕΠ (Εικόνα 2). Την επόμενη δεκαετία αναμένεται 30% αύξηση των θανάτων αν δεν ληφθούν μέτρα πρόληψης, κυρίως για το κάπνισμα (World Health Organization, World Health Statistics: 2008 (Part1), The Global Burden of Disease: 2004 Update). Ο αριθμός των θανάτων που αποδίδονται στη χρήση καπνού για τις κυριότερες αιτίες θανάτου είναι πολύ μεγάλος, αναλογικά με άλλους παράγοντες κινδύνου, με υψηλότερη τιμή για τη ΧΑΠ (Εικόνα 3).



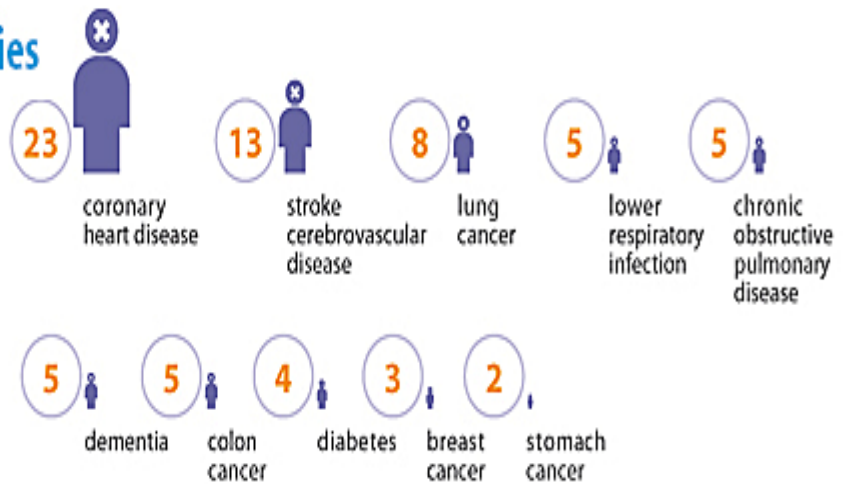
Middle-income countries

415 of 1000

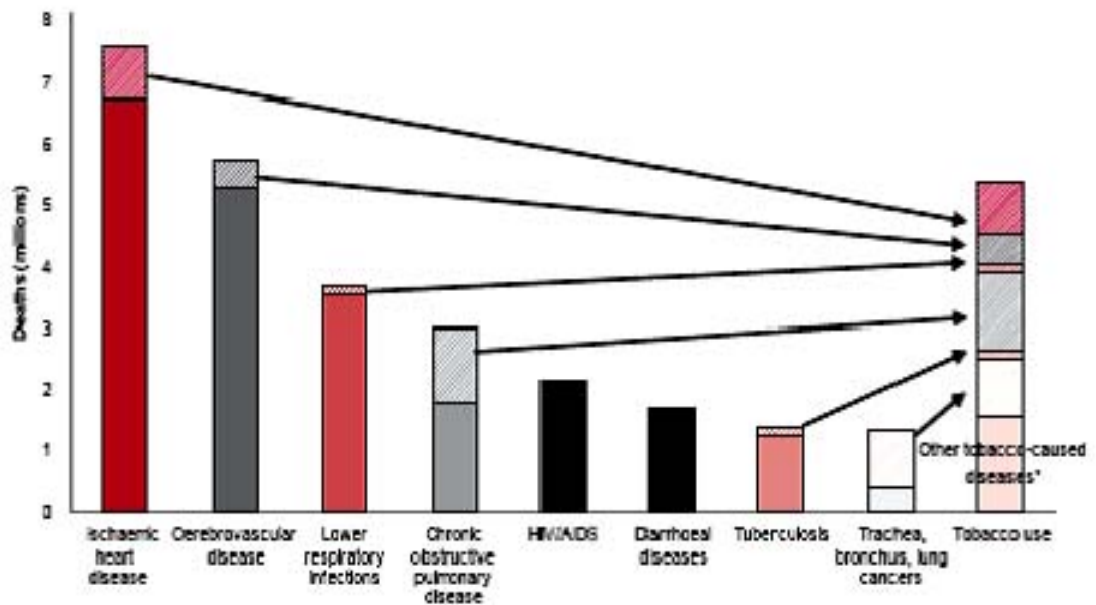


High-income countries

138 of 1000



Εικόνα 6. Αιτίες θανάτου ανά κατηγορία χωρών (Πηγή: The Global Burden of Disease: 2004 Update)



Hatched areas indicate proportions of deaths that are related to tobacco use and are coloured according to the column of the respective cause of death. *Includes mouth and oropharyngeal cancers, oesophageal cancer, stomach cancer, liver cancer, other cancers, cardiovascular diseases other than ischaemic heart disease and cerebrovascular disease, diabetes mellitus, as well as digestive diseases.

Εικόνα 7. Οι 8 κυριότερες αιτίες θανάτου και οι θάνατοι που αποδίδονται στη χρήση καπνού (Πηγή: World Health Statistics, 2008, Part 1)

Όπως είναι φυσικό η ΧΑΠ εμφανίζει μεγαλύτερα επιδημιολογικά ποσοστά σε χώρες που υπάρχουν περισσότεροι καπνιστές σε συνδυασμό με υψηλό μέσο όρο ζωής. Όπως είχε ειπωθεί το 2006 στο περιοδικό *Thorax*, «πολλοί, πιθανώς οι περισσότεροι καπνιστές είναι επιρρεπείς στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αν ζήσουν αρκετά για να την αναπτύξουν». Συνάγεται λοιπόν το συμπέρασμα ότι η επιδημιολογία αυτής της νόσου εξαρτάται από τη χώρα και έχει σίγουρα γεωγραφική κατανομή με τις χώρες που ακολουθούν το Δυτικό τρόπο ζωής να έχουν τη μερίδα του λέοντος.

Η ΧΑΠ οδηγεί με την πάροδο του χρόνου σε αδυναμία εργασίας, ανικανότητα και μείωση της ποιότητας ζωής. Επίσης αποτελεί συχνή αιτία νοσοκομειακής νοσηλείας. Οι επιπτώσεις στην οικονομία είναι ιδιαίτερα σημαντικές. Ο κυριότερος παράγοντας κόστους είναι η νοσηλεία λόγω σοβαρών παροξύνσεων της νόσου. Σύμφωνα με μια πρόσφατη μελέτη σε πανεπιστημιακή κλινική της Ελλάδας (Geitona et al. 2011), το πραγματικό κόστος ανά παρόξυνση ανά ασθενή ήταν € 1.711, και 2.614 για ασθενείς που νοσηλεύθηκαν σε ΜΕΘ (Εικόνα 4). Συνεπώς, εκτιμάται ότι το κόστος νοσηλείας ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ για νοσηλεία 2-3 φορές/ετησίως

υπερβαίνει τα € 7.000, ενώ παρατηρείται μεγάλη απόκλιση μεταξύ κόστους νοσηλείας και αποζημίωσης από τους ασφαλιστικούς φορείς (Geitona et al. 2011). Το κόστος αυξάνεται δραματικά όταν απαιτείται νοσηλεία σε ΜΕΘ.

Συνολικό κόστος λειτουργίας ανά ασθενή με ΧΑΠ - υπολογισμός σε Ευρώ										
Στάδιο νόσου GOLD	Αριθμός Ασθενών (%)	Φαρμακευτική δαπάνη	Εργαστηριακή δαπάνη	Αναλώσιμα κόστος	Συμπληρωματικό συνολικό κόστος*	Προσωπικό δαπάνες	Γενικές Δαπάνες (overhead cost)	Μονάδα Εντατικής Φροντίδας κόστος	Συνολικό κόστος	Μέσος όρος κόστους ανα ασθενή
Στάδιο I	3 (2)	65	340	792	1.197	2.799	75	0	4.071	1.357
Στάδιο II	38 (27)	2.759	4.172	10.032	16.963	35.454	950	0	53.367	1.404
Στάδιο III	66 (46)	5.020	8.345	17.424	30.789	61.578	1.650	0	94.017	1.425
Στάδιο IV	35 (25)	2.454	4.197	9.24	15.891	32.655	875	42.068	91.489	2.614
Σύνολο	142 (100)	10.298	17.054	37.488	64.840	132.486	3.550	42.068	242.944	1.711

* Το συνολικό συμπληρωματικό κόστος περιλαμβάνει φαρμακευτικά και εργαστηριακά έξοδα και αναλώσιμα

Πίνακας 2

Εκτίμηση Πραγματικού έναντι ονομαστικού κόστους ανά ασθενή με ΧΑΠ σε Ευρώ			
Στάδιο νόσου GOLD	Αριθμός Ασθενών (%)	Μέσος όρος κόστους ανα ασθενή (95% CI)	Ονομαστικό κόστος ανα ασθενή*
Στάδιο I	3	1.357 (1.231 - 1.482)	564
Στάδιο II	38	1.404 (1.369 - 1.440)	505
Στάδιο III	66	1.425 (1.398 - 1.454)	602
Στάδιο IV	35	2.614 (1.816 - 3.412)	814
Σύνολο	142	1.711 (1.503 - 1.920)	621

*Το ονομαστικό κόστος είναι βασισμένο σε πάγιες τιμές (fixed prices)

Εικόνα 8. Το κόστος των παροξύνσεων της ΧΑΠ – Μελέτη πανεπιστημιακής κλινικής στην Ελλάδα (Geitona, 2011).

Συχνά η νόσος εξελίσσεται σε βαριά αποφρακτική πνευμονοπάθεια που εκδηλώνεται με έντονη δύσπνοια, περιορισμό των δραστηριοτήτων του ατόμου και θάνατο, συνήθως 10-20 έτη μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων.

Η ΧΑΠ είναι συνήθης αιτία απουσίας από την εργασία στη Μ. Βρετανία και στις βιομηχανικά αναπτυγμένες χώρες. Υπολογίζεται ότι στη Μ. Βρετανία νοσεί από ΧΑΠ το 17% των ανδρών ηλικίας 40-64 ετών και το 8% των γυναικών, ενώ στις ΗΠΑ το 6% των ενηλίκων λευκών ανδρών και το 3% των γυναικών. Η νόσος είναι σπάνια σε μη καπνιστές. Στην Ελλάδα, η συχνότητα της χρόνιας βρογχίτιδας και του

εμφυσήματος είναι σημαντική κυρίως λόγω της αυξημένης κατανάλωσης καπνού. Άλλο αξιοσημείωτο γεγονός είναι ότι αρχίζουν να αυξάνονται τα ποσοστά των γυναικών με ΧΑΠ σε σχέση με αυτά των αντρών. Αυτό συμβαίνει διότι τα ποσοστά των γυναικών που καπνίζουν τείνουν να ισορροπήσουν με τα αντίστοιχα των αντρών.

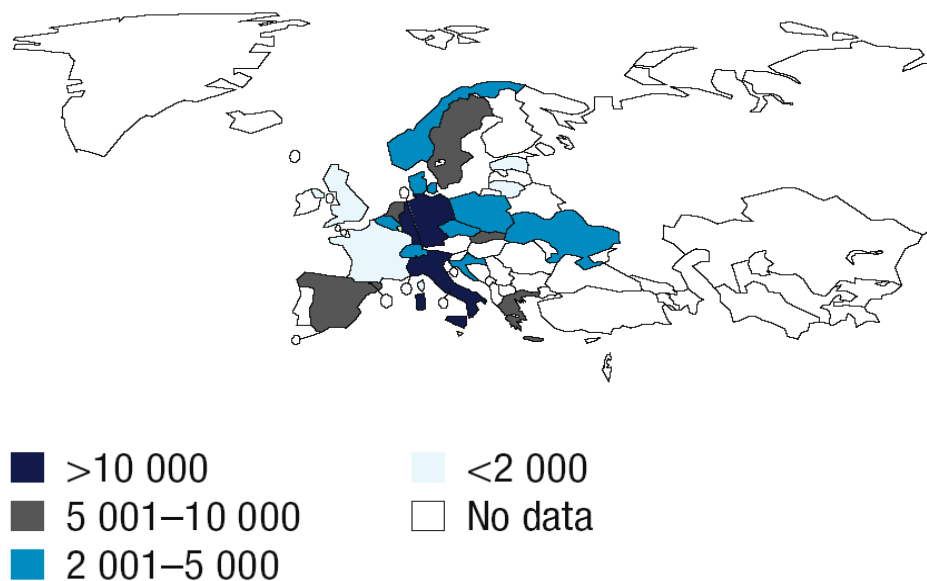
Ποιο είναι όμως το πραγματικό επιδημιολογικό πρόσωπο της ΧΑΠ;

Η αλήθεια είναι ότι στην Ευρώπη 1 στους 4 ασθενείς παραμένει αδιάγνωστος. Οι περισσότεροι άνθρωποι με συμπτώματα ΧΑΠ δεν επισκέπτονται τον ιατρό τους και στην πλειοψηφία των περιπτώσεων αγνοούν τελείως τη νόσο, συμβιβασόμενοι με τις ενοχλήσεις που έχουν, οι οποίες αρχίζουν ήπια και εξελίσσονται σταθερά. Η πρόωμη διάγνωση της ΧΑΠ αποτελεί το κλειδί της επιτυχούς αντιμετώπισής της και σίγουρα χαρίζει στον ασθενή μία μοναδική ευκαιρία να αλλάξει τον τρόπο ζωής του. Ο χρόνιας επίμονος βήχας, ιδίως ο πρωινός βήχας, δεν αποτελεί "φυσικό" επακόλουθο του καπνίσματος και δεν πρέπει να αφήνει τον καπνιστή αδιάφορο. Στις περισσότερες των περιπτώσεων, γύρω στην ηλικία των 45 ετών παρατηρείται δυσκολία στη αναπνοή κατά την διάρκεια σωματικής άσκησης όπως το ανέβασμα μιας ανηφόρας ή μιας σκάλας. Αυτή η δυσκολία δεν οφείλεται στην ηλικία, ή στην έλλειψη άσκησης όπως πολλοί πιστεύουν αλλά είναι πιθανότατα αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής των βρόγχων και αποτελεί ένα από τα πρώτα στάδια της νόσου. Ακόμη, τέτοιοι ασθενείς υποφέρουν από μεγάλη επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού. Απότομη επίταση του βήχα, αύξηση των εκκρίσεων και δύσπνοια με ολοένα λιγότερη σωματική κόπωση ίσως να υποδηλώνουν κάποια λοίμωξη και δεν είναι απαραίτητο να συνοδεύονται από πυρετό. Κάθε ασθενής με ιστορικό έκθεσης σε έναν από τους παραπάνω παράγοντες κινδύνου που εκδηλώνει αυτά τα συμπτώματα πρέπει να υποβάλλεται σε λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής δηλαδή, σπιρομέτρηση και αξιολόγηση του βαθμού απόφραξης των αεραγωγών.

Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ευρώπη

Η ΧΑΠ είναι σήμερα η κύρια αιτία θανάτου από αναπνευστικές παθήσεις που αποτελούν την τρίτη συχνότερη αιτία θανάτου (8%) στην Ευρωπαϊκή Ένωση. Στην

εικόνα 5 δίνεται το ποσοστό επιπολασμού ανά 100.000 των ασθενών με ΧΑΠ στην Ευρώπη (WHO, 2012).



Εικόνα 9. Ποσοστό επιπολασμού (/100000) της ΧΑΠ στην Ευρώπη (Πηγή: WHO, 2012)

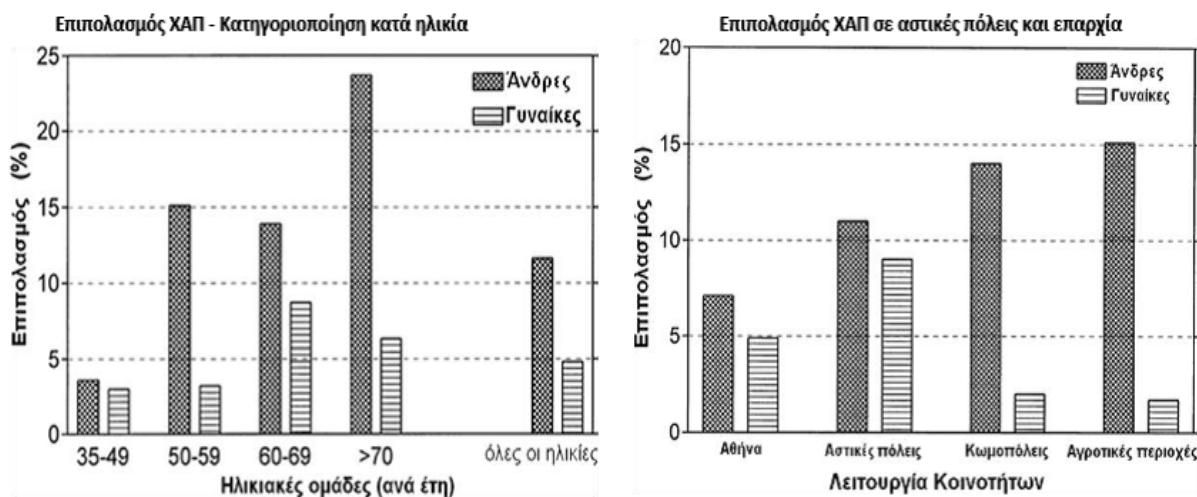
Ωστόσο, οι συγκεκριμένοι αριθμοί είναι πιθανότατα υποεκτιμημένοι, καθώς υπάρχουν αποκλίσεις στα ποσοστά ανάλογα με τη χρήση σπιρομετρικών ή κλινικών κριτηρίων για τη διάγνωσή της. Επιπλέον, σημαντικές είναι και οι αποκλίσεις στον επιπολασμό της ΧΑΠ εντός του ίδιου πληθυσμού. Έτσι σε μελέτη σε γενικό πληθυσμό ηλικίας 25-75 ετών στη Βόρεια Ιταλία, ο επιπολασμός της ΧΑΠ χρησιμοποιώντας το κριτήριο της ERS (FEV1/FVC% <88 η εκατοστιαία τιμή στους άντρες και <89 η εκατοστιαία τιμή στις γυναίκες) έφτασε το 11%. Αντίθετα, με βάση τα κλινικά κριτήρια (τα οποία αργότερα στοιχειοθέτησαν το στάδιο I κατά GOLD) ήταν σημαντικά υψηλότερος, φτάνοντας το 18,3% (Celli, 2008).

Σε συμπτωματικό πληθυσμό που προέρχονταν από το Βόρειο τμήμα της Σουηδίας μελετήθηκε η αθροιστική επίπτωση της ΧΑΠ μεταξύ 1986 – 1996, η οποία βρέθηκε ότι ήταν 13,5% (χρησιμοποιώντας τα κριτήρια GOLD), με 15,3% μεταξύ των αντρών και 11,8% μεταξύ των γυναικών (Lindberg, 2006). Έπειτα από παρακολούθηση δείγματος γενικού πληθυσμού που προέρχονταν από τη Νορβηγία για 9 έτη, η αθροιστική επίπτωση της ΧΑΠ με βάση τα κριτήρια GOLD ήταν ίση με ποσοστό 8,6% στους άντρες και 3,6% στις γυναίκες (Johannessen, 2005). Σε μη καπνιστές η αθροιστική επίπτωση ήταν 1,8%, ενώ σε καπνιστές με κατανάλωση

μεγαλύτερη από 20 πακέτα το χρόνο, η επίπτωση έφτασε το 22,7%. Σε άλλη μελέτη διάρκειας 40 ετών, από το 1959 έως το 2000, σε κατοίκους δύο περιοχών της Φιλανδίας (n=1711 το 1959), ο Pelkonen και συν. (2006) διαπίστωσαν ότι η αθροιστική επίπτωση της χρόνιας βρογχίτιδας και της ΧΑΠ ήταν 32% και 42% αντίστοιχα για τους καπνιστές, 26% και 14% για τους πρώην καπνιστές και 22% και 12% για τους μη καπνιστές. Τέλος στη Δανία, η παρακολούθηση 8045 ατόμων γενικού πληθυσμού με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία για 25 έτη οδήγησε στον υπολογισμό της επίπτωσης της ΧΑΠ σταδίου II σε 20,7% και σταδίου III σε 3,6% χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών. Παθολογική αναπνευστική λειτουργία με βάση τη σπιρομέτρηση εμφάνισε το 4% των μη καπνιστών και το 41% των καπνιστών αντρών, ενώ στις γυναίκες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 9% και 31% (American Thoracic Society 1995).

Στη Βόρεια Ιρλανδία, επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ του 1999-2001 σε δείγμα γενικού πληθυσμού ηλικίας 40-69 ετών εκτίμησε τον επιπολασμό της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στο 14,4%, με 6,3% να αντιστοιχεί σε ΧΑΠ (Northern Ireland Cost and Epidemiology of Chronic Obstructive Pulmonary Disease: NICECOPD). Για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ιατρικό ιστορικό, η σπιρομέτρηση, ένα ειδικό ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων αναπνευστικού και δερματικά test (Fishman, 2008).

Στην Ελλάδα, επιδημιολογική μελέτη από τον Σιχλερίδη και τους συνεργάτες του (2005), η οποία συμπεριέλαβε 8.151 συμμετέχοντες από την Θεσσαλονίκη (αστική περιοχή), τα Γρεβενά (ορεινή περιοχή) και την Εορδαία (περιοχή εντός της βιομηχανικής ζώνης) εκτίμησε τον επιπολασμό της ΧΑΠ σε 5,6% (8,2% μεταξύ των αντρών και 2,5% μεταξύ των γυναικών). Σε άλλη μελέτη, η οποία συμπεριέλαβε 888 καπνιστές ενήλικες άνω των 35 ετών (τυχαίοποιημένο δείγμα που αντιπροσώπευε την αναλογία κατοίκων αστικών/αγροτικών περιοχών στην Ελλάδα) ο επιπολασμός της ΧΑΠ υπολογίστηκε σε 11,6% για τους άντρες και 4,8% για τις γυναίκες, κατά μέσο όρο για όλες τις ομάδες ηλικιών που μελετήθηκαν. Αναλυτικά τα ποσοστά ανά ομάδα πληθυσμού δίνονται στην εικόνα 6. Κατά την κατηγοριοποίηση της ΧΑΠ ανά περιοχή διαβίωσης διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά, κατά μέσο όρο γυναικών και ανδρών, ήταν στην Αθήνα 6%, σε άλλες αστικές περιοχές 10,1%, στις ημιαστικές 8,5% και στις αγροτικές 9,1% (Tzanakis, 2004).



Εικόνα 10. Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Ελλάδα. Κατηγοριοποίηση ανά ηλικία και περιοχή διαβίωσης (Tzanakis, 2004).

Στην Ελλάδα, περίπου 7.000 άνθρωποι πεθαίνουν κάθε χρόνο (6,4% των θανάτων) εξαιτίας παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος. Σύμφωνα με στοιχεία του 2002, το 25% του συνόλου των θανάτων από παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος οφείλεται στην ΧΑΠ. Το 2002 καταγράφηκαν 1.783 θάνατοι από ΧΑΠ, αριθμός που αντιστοιχεί σε 16/100.000 θανάτους. Συγκεκριμένα, το 18,7% των θανάτων των γυναικών από παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος αποδίδεται στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Για τους άνδρες το ποσοστό αυτό αντιστοιχεί στο 30,4% των θανάτων από παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος (Auerbach et al, 1985).

Επιπολασμός της ΧΑΠ στις ΗΠΑ

Σε επιδημιολογικές έρευνες σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ ο κύριος τρόπος με τον οποίο έχει προσδιοριστεί επανειλημμένα ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι με χρήση ειδικού ερωτηματολογίου που απευθύνεται σε δείγμα ενηλίκων από το γενικό πληθυσμό, στους οποίους αναζητάτε η τυχόν εκδήλωση μιας οποιασδήποτε από τις 17 αναπνευστικές παθήσεις του ερωτηματολογίου εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Τρεις από τις αναπνευστικές παθήσεις της λίστας είναι η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα και το άσθμα, με τον επιπολασμό της ΧΑΠ να υπολογίζεται με την

μέτρηση των περιστατικών χρόνιας βρογχίτιδας και άσθματος. Αυτή η μεθοδολογία χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της National Health Interview Survey, μιας έρευνας η οποία διεξάγεται ετησίως σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ, σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού 40.000 νοικοκυριών. Με τον τρόπο αυτό, το 1996 περίπου 10 εκατομμύρια ενηλίκων πάνω από 25 ετών στις ΗΠΑ (6% του πληθυσμού) υπολογίστηκε πως έπασχε από ΧΑΠ. Ωστόσο, σημαντικός περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι ότι ένας πληθυσμός ασθενών με ΧΑΠ παραμένει αδιάγνωστος (Davis, 1984).

Στοιχεία για τον επιπολασμό της ΧΑΠ στις ΗΠΑ παρέχονται και από την Third National Nutrition and Examination Survey (NANHES III), η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1984 και 1994. Η NANHES III χρησιμοποίησε τη σπιρομέτρηση, ένα ειδικό ερωτηματολόγιο που διερεύνησε την παρουσία παθήσεων του αναπνευστικού συστήματος και τη φυσική εξέταση και κατέληξε σε εντυπωσιακά στοιχεία όσον αφορά στον επιπολασμό της ΧΑΠ. Με βάση τον ορισμό της ΧΑΠ κατά GOLD (Στάδιο I ή μεγαλύτερο) υπολογίστηκε ότι 23,6 εκατομμύρια ενήλικες ηλικίας 18 ετών και άνω έπασχαν από ΧΑΠ (13,9% του πληθυσμού). Περίπου 2,4 αυτών των ασθενών ή 1,4% του πληθυσμού έπασχε από ΧΑΠ Σταδίου III ή IV, με FEV1 μικρότερη από 50% της φυσιολογικά προβλεπόμενης. Επομένως, η πλειοψηφία των ασθενών στους οποίους έγινε η διάγνωση ΧΑΠ, έπασχαν από ήπια ή μέσης βαρύτητας νόσο (Celli, 2008).

Επιπολασμός της ΧΑΠ σε παγκόσμιο επίπεδο

Η μελέτη BOLD (Burden of Obstructive Lung Disease) επιχείρησε να προσδιορίσει τον επιπολασμό της ΧΑΠ χρησιμοποιώντας πληθυσμιακό δείγμα από 12 διαφορετικές χώρες. Για το σκοπό αυτό εντάχθηκαν τουλάχιστον 600 άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών από κάθε κέντρο της μελέτης (συνολικά 8.775) και η διάγνωση της ΧΑΠ έγινε με βάση τη σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής. Η BOLD υπολόγισε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν $11,8 \pm 7,9\%$ στους άντρες και $8,5 \pm 5,8\%$ στις γυναίκες (BOLD Study).

Μία ακόμα μελέτη που διεξήχθη σε Ευρωπαϊκές χώρες ήταν η WHO Large Analysis and Review of Housing and Health Status Study (LARES). Το ερευνητικό εργαλείο που χρησιμοποίησε ήταν η αναφορά της διάγνωσης της νόσου και σύμφωνα

με τα αποτελέσματά της, ο επιπολασμός του αναφερόμενου εμφυσημάτος και της χρόνιας βρογχίτιδας ήταν 6,2% μεταξύ των ενηλίκων σε οκτώ Ευρωπαϊκές χώρες (Viegi et al,2007).

Η μελέτη «The Latin American Project for the Investigation of Obstructive Lung Disease» (PLATINO) που διεξήχθη στην Κεντρική και Νότια Αμερική και δημοσιεύθηκε το 2005, είχε ως στόχο να εκτιμήσει τον επιπολασμό της ΧΑΠ σε 5 μεγάλες πόλεις: Μεξικό, Καρακάς, Μοντεβιδέο, Σαντιάγο και Σάο Πάολο. Οι συμμετέχοντες συμπλήρωναν ερωτηματολόγιο και υποβάλλονταν σε σπιρομέτρηση προ και μετά βρογχοδιαστολής. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ ποικίλλει και κυμαίνεται από 7,8% στην πόλη του Μεξικό μέχρι 19,4% στο Μοντεβιδέο (Menezes, 2005).

Σε εκτεταμένη ανασκόπηση της βιβλιογραφίας ο Halbert και οι συνεργάτες του κατέληξαν ότι ο αναφερόμενος επιπολασμός της ΧΑΠ κυμαίνεται από 0,2% (σε ορισμένες χώρες της Αφρικής, σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέχρι 18,3% με τα χαμηλότερα ποσοστά να αναφέρονται στις εκθέσεις του WHO (0,2-2,5%). Πρόσφατα οι Halbert et al δημοσίευσαν και μετά-ανάλυση στην οποία υπολόγισαν τον επιπολασμό της ΧΑΠ σε 9,2% χρησιμοποιώντας σπιρομετρικά κριτήρια σε ενήλικες πάνω από 40 ετών.

Περίληψη κεφαλαίου

Συνοψίζοντας, διαπιστώνεται ότι η ΧΑΠ αποτελεί μια μάστιγα της εποχής καθώς είναι η κύρια αιτία θανάτου μεταξύ των ασθενειών του αναπνευστικού συστήματος και με τη δραματική αύξηση της συχνότητά της εκτιμάται ότι το 2020 θα γίνει η τρίτη αιτία θανάτου στον κόσμο, μετά τις ισχαιμικές καρδιοπάθειες και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.

Καθώς το 70% του βάρους της ασθένειας προκαλείται από το κάπνισμα, η ΧΑΠ αποτελεί πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο, και ιδιαίτερα στις αναπτυσσόμενες χώρες οι οποίες εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά κατανάλωσης καπνού. Από μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες διαπιστώθηκε ότι τα ποσοστά εμφάνισης της ΧΑΠ είναι μεγαλύτερα στους άνδρες έναντι των γυναικών. Συχνά η νόσος εξελίσσεται σε βαριά αποφρακτική πνευμονοπάθεια που

εκδηλώνεται με έντονη δύσπνοια, περιορισμό των δραστηριοτήτων του ατόμου και θάνατο, συνήθως 10-20 έτη μετά την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων.

Είναι γνωστό ότι η ΧΑΠ δεν μπορεί να θεραπευθεί, αλλά μπορεί να προληφθεί. Δεδομένου ότι η κύρια αιτία είναι το κάπνισμα, η αποτελεσματική πρόληψη της ΧΑΠ εξαρτάται απόλυτα από τον αποτελεσματικό έλεγχο του καπνίσματος.

Κεφάλαιο 5^ο

Προβλήματα ασθενών στο σπίτι και στο νοσοκομείο

Η ΧΑΠ εξελίσσεται προοδευτικά με δυσμενείς επιπτώσεις για τη ζωή. Έχει μάλιστα περιγραφεί στη βιβλιογραφία ότι άτομα που πάσχουν από τη νόσο υπόκεινται σε ένα «φαύλο κύκλο» από δυσμενή συμπτώματα, με κυριότερο το αυξημένο αίσθημα δύσπνοιας, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση των φυσικών δραστηριοτήτων, την επιδείνωση της φυσικής τους κατάστασης και κατ' επέκταση την επιδείνωση της ποιότητας ζωής. Έχει παρατηρηθεί ότι μεγάλος αριθμός ασθενών απομακρύνεται από κοινωνικές δραστηριότητες, γεγονός το οποίο επιφέρει απομόνωση και δημιουργεί αισθήματα ανασφάλειας και ψυχικού άλγους. Όλοι αυτοί οι παράγοντες σε συνδυασμό με τη σταδιακή εξέλιξη της νόσου οδηγούν σε συνεχή επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Όπως προαναφέρθηκε και στα προηγούμενα κεφάλαια η νόσος της ΧΑΠ δεν θεραπεύεται. Επιπλέον η πορεία της ΧΑΠ καθώς και η σοβαρότητα της κατάστασης επηρεάζονται από παράγοντες όπως λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, η ατμοσφαιρική ρύπανση της περιοχής διαβίωσης ή του εργασιακού χώρου κ.α. Γίνεται επομένως κατανοητό ότι συχνά εμφανίζονται εξάρσεις της νόσου με αποτέλεσμα να είναι αναπόφευκτη η νοσηλεία των ασθενών με ΧΑΠ, ιδιαίτερα σε ασθενείς μεγάλης ηλικίας, με προχωρημένη νόσο που μπορεί να έχουν και αναπνευστική ή καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της ΧΑΠ, ή να έχουν παράλληλα με τη ΧΑΠ και άλλα σοβαρά νοσήματα.

Η νοσηλεία των ασθενών έχει αρκετά πλεονεκτήματα, με κυριότερο την καλύτερη παρακολούθηση των ασθενών στο νοσοκομείο απ' ότι στο σπίτι. Για τον έλεγχο της κατάστασης του ασθενούς και την καλύτερη έκβαση της θεραπείας του είναι απαραίτητη η διεξαγωγή διαφόρων εξετάσεων, η παρακολούθηση διαφόρων δεικτών αλλά και η χορήγηση φαρμάκων ή η παροχή οξυγόνου, τα οποία δεν είναι εφικτό να πραγματοποιηθούν κατ' οίκο. Επίσης η συνεχής μετακίνηση του ασθενούς σε διάφορα διαγνωστικά κέντρα για την διεξαγωγή των εξετάσεων αυτών δεν είναι

και η καλύτερη λύση. Η παραμονή των ασθενών σε περιόδους έξαρσης της ΧΑΠ στο σπίτι μπορεί να αποβεί ιδιαίτερα επικίνδυνη για την υγεία τους καθώς ή έλλειψη φροντίδας και παρακολούθησης των ασθενών από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό, όπως το νοσηλευτικό προσωπικό, μειώνει σημαντικά την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική αντιμετώπιση διαφόρων προβλημάτων που μπορούν να προκύψουν.

Ωστόσο, δεν θα πρέπει να επιδιώκεται η νοσηλεία για το παραμικρό, εφόσον η κατάσταση μπορεί να αντιμετωπιστεί και στο σπίτι. Ο λόγος είναι ότι στα νοσοκομεία μπορεί ο ασθενής να μολυνθεί και από κάποιο ανθεκτικό στη θεραπεία μικρόβιο, κάτι που θα οδηγήσει στο μέλλον σε συχνότερες λοιμώξεις/εξάρσεις, συχνότερες νοσηλείες και γενικά θα οδηγήσει όπως γίνεται αντιληπτό σε έναν φαύλο κύκλο.

Η επιλογή εισαγωγής ενός ασθενή σε νοσοκομείο θα πρέπει να γίνεται με βάση τα ακόλουθα 3 βήματα:

- Εκτίμηση υποκείμενων νοσημάτων που μπορεί να κάνουν αναγκαία την εισαγωγή στο νοσοκομείο (σοβαρή αιμοδυναμική αστάθεια, συνυπάρχουσες καταστάσεις που από μόνες τους απαιτούν τη νοσηλεία σε νοσοκομείο, οξεία υποξαιμία ή χρήση χρονίως οξυγόνου για άλλο υποκείμενο νόσημα και ανικανότητα λήψεως φαρμάκων από το στόμα).
- Υπολογισμός του δείκτη βαρύτητας PSI και κατάταξη ανάλογα με τον κίνδυνο σε 5 κατηγορίες με τα 2 επόμενα βήματα
 - ❖ Βήμα 1: Εάν ο ασθενής πληροί τα επόμενα κριτήρια κατατάσσεται στην ομάδα I: ηλικία <50 ετών, κανένα από τα επόμενα υποκείμενα νοσήματα: νεοπλάσματα, ηπατοπάθεια, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και νεφρική νόσος, φυσιολογικά ή ελαφρώς διαταραγμένα ζωτικά σημεία και φυσιολογική νοητική κατάσταση.
 - ❖ Βήμα 2: Εάν ο ασθενής δεν ανήκει στην ομάδα κινδύνου I, κατατάσσεται ε μία από τις ομάδες II έως V με βάση τους βαθμούς που παίρνει για 3 δημογραφικά δεδομένα (ηλικία, φύλο, διαμονή σε ίδρυμα), 5 υποκείμενα νοσήματα (που προαναφέρθηκαν), 5 ευρήματα της φυσικής εξέτασης (σφυγμοί > 125/ min , αναπνευστική συχνότητα > 30 αναπνοές/ min, συστολική αρτηριακή πίεση <90 mmHg , θερμοκρασία <35 °C ή >40 °C και διαταραχή της νοητικής λειτουργίας) και 7 εργαστηριακά ή ακτινογραφικά ευρήματα (αρτηριακό pH < 7.35, ουρία > 30 mg / dl, νάτριο αίματος < 130 mmol / L, γλυκόζη αίματος > 250 mg / dL, αιματοκρίτης < 30%, υποξαιμία

με κορεσμό οξυγόνου < 90% κατά την οξυμετρία ή < 60 mmHg στα αέρια αίματος και πλευριτική συλλογή στην ακτινογραφία).

Για τις ομάδες κινδύνου I, II και III η νοσηλεία συνήθως δεν είναι απαραίτητη.

Εναλλακτική λύση αποτελεί η κατ' οίκον νοσηλεία (ΚΟΝ), η οποία αποτελεί μια υπηρεσία που παρέχει ενεργή θεραπεία από επαγγελματίες υγείας στο σπίτι του ασθενούς, σε συνθήκες που σε άλλες περιπτώσεις θα απαιτούσαν εισαγωγή σε νοσοκομείο (Σαγρής).

Από το 1885 υπάρχουν αναφορές για το συγκεκριμένο μοντέλο νοσηλείας του οποίου η εξέλιξη συμβαδίζει με την ανάπτυξη του συστήματος υγείας σε κάθε χώρα. Οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια νόσημα παρέμεναν στο σπίτι τους, το νοσηλευτικό προσωπικό προτιμούσε να εργάζεται στο σπίτι των ασθενών παρά στο νοσοκομείο και παρέμενε στο σπίτι του ασθενούς 24 ώρες/24ωρο. Από το 1910, άλλαξε σταδιακά η νοσηλεία από αποκλειστική κατ' οίκον σε συχνές επισκέψεις με γνώμονα τη φροντίδα του ασθενούς και την εκπαίδευση των συγγενών.

Στα πλαίσια της αναμόρφωσης της ΚΟΝ, περίπου από το 1965, αναγνωρίστηκε ως εναλλακτική λύση αντί της νοσηλείας σε νοσοκομείο. Επίσης, θεωρήθηκε μέτρο περιορισμού του κόστους νοσηλείας μετά από τη διάγνωση καθώς και μέσο μείωσης των ημερών νοσηλείας στο νοσοκομείο. Μέσω της ΚΟΝ γίνεται σημαντική προσπάθεια για τη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας της ζωής καθώς και για την υποστήριξη της αυτοσυντήρησης και της ανεξαρτησίας του ασθενούς. Μεγάλη είναι η συμβολή της στην επιμόρφωση του ασθενούς.

Για την ένταξη ασθενών με ΧΑΠ σε προγράμματα ΚΟΝ σημαντικός είναι ο καθορισμός των κριτηρίων σύμφωνα με τα οποία ο ασθενής θα είναι σε θέση ή όχι να ενταχθεί σε πρόγραμμα. Σε θέση να ενταχθούν σε ΚΟΝ είναι οι ασθενείς με:

- ❖ Χρόνια δύσπνοια, ανθεκτική στη θεραπεία.
- ❖ Ικανότητα απόχρεμψης και διατήρησης ανοικτών αεραγωγών.
- ❖ Κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης >8890%.
- ❖ Σταθερή κατάσταση λοιπών οργάνων.
- ❖ Επαρκής διατροφή.
- ❖ Τουλάχιστον μια επίσκεψη στα ΤΕΠ ή μια νοσηλεία σε νοσοκομείο κατά τον τελευταίο χρόνο.
- ❖ Ασθενής (ή συγγενής) με αγχώδεις εκδηλώσεις.
- ❖ Ασθενείς που ζουν μόνοι ή χωρίς κοινωνική ασφάλιση.

Προσωρινά αδύνατον να ενταχθούν είναι οι ασθενείς με:

- ❖ Σοβαρή παρόξυνση της νόσου.
- ❖ Νέα ευρήματα στην ακτινογραφία θώρακος.
- ❖ Αναπνευστική οξέωση, pH < 7.35.
- ❖ Διαταραγμένο επίπεδο συνείδησης.
- ❖ Άρνηση ασθενούς.
- ❖ Απομακρυσμένη περιοχή κατοικίας.

Η ομάδα που θα παρέχει ΚΟΝ θα πρέπει να απαρτίζεται από ειδικό πνευμονολόγο, νοσηλεύτη εξειδικευμένο σε αναπνευστικές παθήσεις και φυσικοθεραπευτή. Δεδομένη πρέπει να θεωρείται η ικανότητα της ομάδας στη σωστή λήψη ιστορικού, η εξοικειώσή της με τη φαρμακευτική αγωγή, η γνώση των πρόσφατων διεθνών οδηγιών για τη διαχείριση της ΧΑΠ και τέλος η δυνατότητα επικοινωνίας και συνεργασίας των μελών της ομάδας.

Συνιστάται η πρώτη επίσκεψη να γίνεται την ίδια μέρα ένταξης του ασθενούς στο πρόγραμμα. Κατά τη διάρκεια της πρώτης αυτής επίσκεψης πρέπει να καταγραφεί ο βαθμός της δύσπνοιας καθώς και η ύπαρξη ή όχι βήχα και απόχρεμψης, ιδίως όσον αφορά στην ποσότητα και στο χρώμα. Ταυτόχρονα, εκτιμάται η αιμοδυναμική κατάσταση (σφύξεις, αρτηριακή πίεση, αριθμός αναπνοών/λεπτό) καθώς και ο κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης με παλμικό οξύμετρο.

Μέσω της εφαρμογής προγράμματος ΚΟΝ, εκτός από την παρακολούθηση ασθενών με γνωστή ΧΑΠ, μπορεί επίσης να διαγνωστεί η νόσος σε ασθενείς ηλικιωμένους των οποίων η μετακίνηση είναι δύσκολη. Πιο συγκεκριμένα, σε κάποιον ασθενή με συμπτωματολογία παραγωγικού βήχα, δύσπνοιας και ιστορικό έκθεσης σε προδιαθεσικούς παράγοντες, με μια σπιρομέτρηση, η οποία μπορεί να πραγματοποιηθεί με φορητό σπιρόμετρο, μπορεί να τεθεί η διάγνωση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας.

Περίληψη κεφαλαίου

Δεδομένου ότι η ΧΑΠ αποτελεί μια συστηματική νόσο, σταδιακά εξελισσόμενη, η οποία επηρεάζει το καρδιαγγειακό, το μυοσκελετικό σύστημα, τους νεφρούς, τη διατροφή αλλά και τον ψυχισμό του ασθενούς, τόσο η επιλογή της νοσηλείας του ασθενούς στο νοσοκομείο, όσο και η παραμονή του στο σπίτι έχει αρκετά πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα που πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη. Η αξία της κατ' οίκο νοσηλείας (ΚΟΝ) φαίνεται να είναι μεγάλη σε ασθενείς με ΧΑΠ καθώς διατηρεί πολλά από τα πλεονεκτήματα της νοσηλείας, μειώνει το κόστος νοσηλείας και τον κίνδυνο ενδονοσοκομειακής μόλυνσης σημαντικά, καθώς επίσης η παραμονή στο σπίτι δεν επιβαρύνει αρνητικά την ήδη κακή ψυχολογική κατάσταση των ασθενών.

Κεφάλαιο 6^ο

Νοσηλευτική παρέμβαση στους ασθενείς με ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν ανάγκη συστηματικής παρακολούθησης και φροντίδας από πνευμονολόγους και κατάλληλα εκπαιδευμένους γενικούς γιατρούς σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, αλλά απαιτούν και εξειδικευμένη φροντίδα θεραπείας και αναπνευστικής αποκατάστασης σε επίπεδο δευτεροβάθμιας και τριτοβάθμιας φροντίδας υγείας. Γενικά, η αντιμετώπιση της ΧΑΠ εξαρτάται από τη σοβαρότητα της νόσου και χαρακτηρίζεται από σταδιακή αύξηση της θεραπείας σύμφωνα με τα στάδια βαρύτητας.

Η νοσηλευτική παρέμβαση στους ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνει τις ακόλουθες ενέργειες:

- Χορήγηση φαρμάκων (αντιβιοτικά, κορτικοειδή, βρογχοδιασταλτικά), σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού και παρακολούθηση για τυχόν παρενέργειες που προκαλούν κυρίως τα βρογχοδιασταλτικά (π.χ. ταχυκαρδία, ναυτία, εμετός).
- Χορήγηση οξυγόνου και ενημέρωση του γιατρού σε κάθε αλλαγή της εικόνας του αρρώστου. Αν παίρνει οξυγόνο με μάσκα Venturi κατά τη διάρκεια του φαγητού αντικαθίσταται με γυαλιά οξυγόνου και στη συνέχεια επανατοποθετείται η μάσκα και γίνεται ρύθμιση της ροής, ώστε να μην διακοπεί καθόλου η οξυγονοθεραπεία του ασθενούς.
- Χορήγηση άφθονων υγρών την ημέρα (6-8 ποτήρια) για ρευστοποίηση των εκκρίσεων και χορήγηση τροφών με υπόλειμμα για την καταπολέμηση της δυσκοιλιότητας προς αποφυγή πίεσης του διαφράγματος.
- Εξασφαλίζεται ήρεμο και καθαρό περιβάλλον, χωρίς θορύβους με κατάλληλη θερμοκρασία
- Μετρώνται τα ζωτικά σημεία και καταγράφονται στο διάγραμμα
- Επειδή ο άρρωστος αισθάνεται καταβολή πρέπει να βοηθείται στην κάλυψη των φυσικών του αναγκών και στη φροντίδα της στοματικής κοιλότητας
- Η ημικαθιστική θέση είναι η καταλληλότερη για να διευκολύνεται η αναπνοή του.

- Η σωστή βρογχική παροχέτευση είναι καθοριστική για τη διατήρηση ελεύθερης της αναπνευστικής οδού, ώστε να εξασφαλίζεται καλύτερος αερισμός των πνευμόνων. Η εκπαίδευση της σωστής τεχνικής της αναπνοής και του βήχα είναι απαραίτητη για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενή.

(Πηγή: [http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh frontida anapneustikou susthmatos.pdf](http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh_frontida_anapneustikou_susthmatos.pdf))

Επειδή η ΧΑΠ είναι μια χρόνια νόσος, θα πρέπει ο ασθενής να έχει την κατάλληλη ψυχολογική υποστήριξη, να έχει τη διάθεση να συνεργαστεί με τους θεράποντες ιατρούς και νοσοκόμους ώστε να υπάρχει σωστή αποκατάσταση. Πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η μολυσμένη ατμόσφαιρα (νέφος) μπορεί να ερεθίσει τις αναπνευστικές οδούς, γι' αυτό δεν πρέπει να βγαίνει έξω ο ασθενής όταν φυσάει κρύος αέρας, ή έχει πολλή ζέστη. Πρέπει να επισκέπτεται συχνά το γιατρό, ιδιαίτερα όταν έχει κάποιο κρυολόγημα ή βήχα με πτύελα. Να γίνεται εμβολιασμός υποχρεωτικά κάθε φθινόπωρο με αντιγριπικό εμβόλιο και κάθε πέντε χρόνια με το εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου (Πηγή: [http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh frontida anapneustikou susthmatos.pdf](http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh_frontida_anapneustikou_susthmatos.pdf)). Ο αντιγριπικός εμβολιασμός είναι απαραίτητος και για το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό του νοσοκομείου, με σκοπό την προφύλαξη περισσότερο των ασθενών με ΧΑΠ που έρχονται σε επαφή μαζί τους.

Αν ο ασθενής είναι σε πρώιμο στάδιο της ΧΑΠ είναι απαραίτητη η διακοπή του καπνίσματος και η χρησιμοποίηση των φαρμάκων ώστε να αποφύγει την επιδείνωση της νόσου και να εξασφαλίσει μια ποιοτική ζωή.

Τα φάρμακα που χορηγούνται στη ΧΑΠ, όπως θα περιγραφούν αναλυτικότερα στο επόμενο κεφάλαιο, υπάρχουν σε πολλές μορφές. Εκτός από τα χάπια και τα σιρόπια, οι ειδικές συσκευές εισπνοών είναι πολύ διαδεδομένες, καθώς και οι συσκευές νεφελοποίησης. Για να έχει αποτέλεσμα η θεραπεία θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σωστά από τον ασθενή, ο οποίος θα πρέπει να μάθει επίσης τους τρόπους φροντίδας και συντήρησης των συσκευών αυτών, για την αποφυγή λοιμώξεων αλλά και για να μειώσει τις εισαγωγές του στο νοσοκομείο.

Αν η ΧΑΠ είναι βαρύτερης μορφής και έχει δύσπνοια μπορεί να χρειαστεί οξυγονοθεραπεία στο σπίτι, οπότε ο ασθενής θα πρέπει να κατανοήσει τη χρησιμότητα και το σωστό τρόπο χορήγησης του οξυγόνου (Πηγή: [http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh frontida anapneustikou susthmatos.pdf](http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh_frontida_anapneustikou_susthmatos.pdf)).

Οι ασθενείς με ΧΑΠ, μετά από ένα χρονικό διάστημα βιώνουν καταστάσεις όπως ανεπαρκής οξυγόνωση του αίματος (υποξαιμία), υποαερισμό και καρδιακή ανεπάρκεια. Παρουσιάζουν επίσης μια ποικιλία ασθενειών όπως η ατελεκτασία, η οποία συμβαίνει λόγω της κατάρρευσης τμήματος ή του συνόλου ενός πνεύμονα από απόφραξη των βρόγχων ή των βρογχιολίων. Βρογχεκτασίες, καρδιακή ανεπάρκεια κ.α. Τα συμπτώματα της ΧΑΠ αν παραμεληθούν και δεν αντιμετωπιστούν σωστά μπορούν να οδηγήσουν σε νοσηλεία σε μονάδα εντατικής θεραπείας, σε σοκ ή ακόμα και στον θάνατο. Είναι επομένως αυτονόητο ότι θα πρέπει να υπάρχει μια διαρκής παρακολούθηση, ιδιαίτερα σε περιόδους εξάρσεων και παροξυσμού της νόσου, ζωτικών σημείων του ασθενή, όπως η παρουσία βήχα ή/και πτυέλων, η θωρακική ακρόαση, η παρουσία περιφερικού οιδήματος, η απώλεια συνείδησης κ.α.

Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ περιλαμβάνει επίσης την ανίχνευση σταθερούς και ασταθούς δύσπνοιας και οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία, 1998). Οι νοσηλευτές θα πρέπει επίσης να είναι σε θέση να προσφέρει τις παρεμβάσεις του σε όλα τα επίπεδα της δύσπνοιας συμπεριλαμβανομένης των επεισοδίων οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας που περιλαμβάνει την αποδοχή της αυτό-αξιολόγησης από τον ασθενή του παρόντος επιπέδου της δύσπνοιας, της φαρμακευτικής αγωγής, της ελεγχόμενης θεραπείας με οξυγόνο, των στρατηγικών εκκαθάρισης των εκκρίσεων, των επεμβατικών και μη-επεμβατικών τρόπων αναπνοής, στρατηγικές εξοικονόμησης ενέργειας, τεχνικές χαλάρωσης, διατροφικές στρατηγικές και στρατηγικές επανεκπαίδευσης της αναπνοής. Είναι σημαντικό για τους νοσηλευτές να παραμείνουν με τους ασθενείς κατά τη διάρκεια επεισοδίων οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. Οι νοσηλευτές θα πρέπει επίσης να αξιολογήσουν τους ασθενείς για παρουσία υποξαιμίας/υποξίας και να διαχειρίζονται κατάλληλα την οξυγονοθεραπεία για τους ασθενείς για όλα τα στάδια της δύσπνοιας (ICU Nursing - Nurse Interventions In Acute Exacerbations Of COPD, Available at: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/106674.php>).

Ο συνεχής έλεγχος της ασφάλειας των ασθενών από το νοσηλευτικό προσωπικό περιλαμβάνει τον διαρκή έλεγχο για τυχόν ύπαρξη διαρροών, τη διατήρηση συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς, τη διαρκή παροχέτευση οξυγόνου και γενικά να μην μένει μόνος του ο ασθενής για μεγάλο διάστημα. Ο έλεγχος των ασθενών περιλαμβάνει οπτικό έλεγχο κάθε μισή ώρα, τεκμηρίωση του αναπνευστικού ρυθμού, μέτρηση του SpO₂, έλεγχο για τυχόν ναυτία και έμετο από

τον ασθενή, την παρακολούθηση των καρδιακών παλμών και της αρτηριακής πίεσης, έλεγχο της περιφερικής κυκλοφορίας και της σωστής λειτουργίας του συστήματος ύγρυνσης κάθε ώρα, ελέγχοντας την κατάσταση του δέρματος γύρω και κάτω από τη μάσκα, τεκμηρίωση της κατάστασης και των παρεμβάσεων, έλεγχο της κατάστασης του επιπεφυκότα κάθε δύο ώρες, ακρόαση των πνευμόνων για ίση είσοδο αέρα και αίσθημα παλμών της κοιλιάς κατά τη διάταση κάθε τέσσερις ώρες (Vollman, 1997).

Μια κοινή ενδονοσοκομειακή λοίμωξη της ΜΕΘ είναι η πνευμονία που συνδέεται με τη χρήση αναπνευστήρα και αποτελεί το 13% έως 18% του συνόλου των νοσοκομειακών λοιμώξεων (Rello et.al, 1996). Η μόλυνση αυτή μπορεί να οφείλεται ακόμη και στο κακό πλύσιμο των χεριών, η την μη αλλαγή των γαντιών από ασθενή σε ασθενή, τη μόλυνση των αναπνευστικών συσκευών, όπως νεφελοποιητές, σπιρόμετρο, αισθητήρες οξυγόνου, τσάντα-βαλβίδα συσκευές μάσκα, και καθετήρες αναρρόφησης (Hixson & King, 1998). Η στοματική φροντίδα των ασθενών περιλαμβάνει βούρτσισμα των δοντιών του ασθενούς, τη χρήση στοματικών διαλυμάτων πλύσης για να καθαρίσει το στόμα, και την περιοδική αναρρόφηση των στοματικών εκκρίσεων. Η ρινική φροντίδα και ο σωστός καθαρισμός του ρινοφάρυγγα μειώνει επίσης σημαντικά τη βακτηριακή λοίμωξη.

Αντιμετώπιση ασθενών με ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας - ΠΦΥ

Η πρωτοβάθμια φροντίδα παρέχεται στα εξωτερικά ιατρεία των νοσοκομείων, στα κέντρα υγείας, στα περιφερειακά ιατρεία, στα ιατρεία των ΟΤΑ και τα ιδιωτικά ιατρεία των συμβεβλημένων ιατρών της χώρας. Η δευτεροβάθμια φροντίδα παρέχεται στις μονάδες αναπνευστικής αποκατάστασης, ενώ η τριτοβάθμια φροντίδα παρέχεται σε ειδικά κέντρα αναπνευστικής αποκατάστασης.

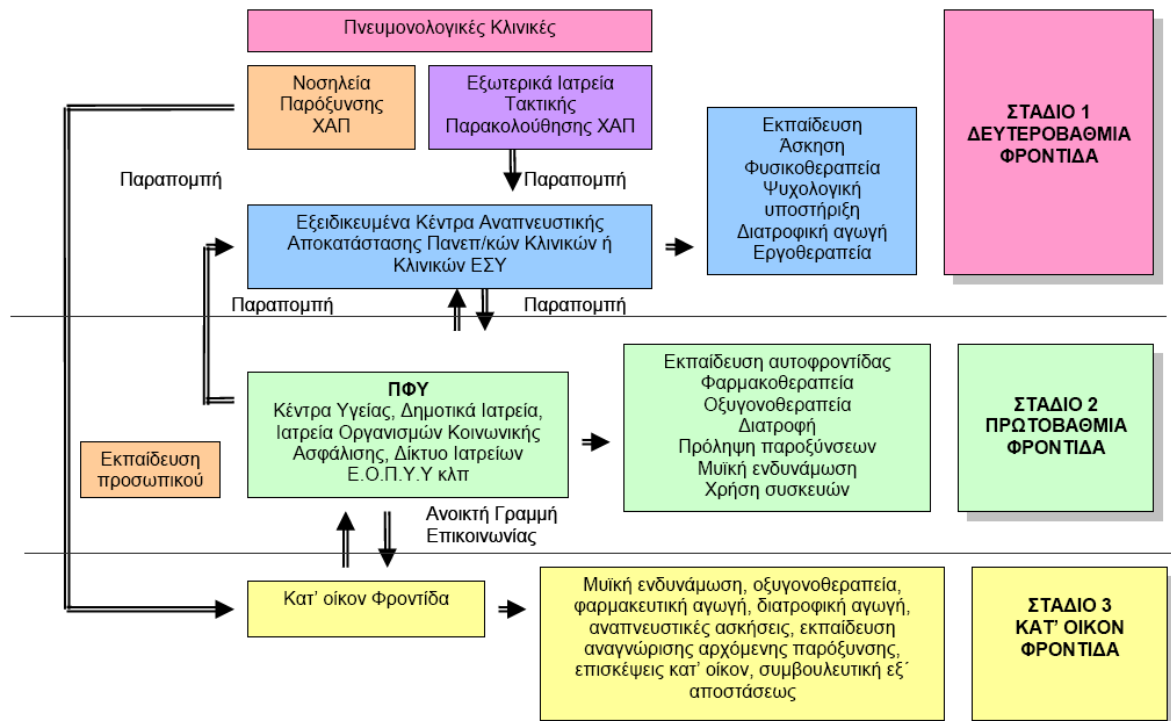
Η πρώτη επαφή των ασθενών με ΧΑΠ με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό γίνεται στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, ΠΦΥ. Γνωρίζοντας τη βαρύτητα και το κοινωνικό κόστος της ΧΑΠ έχουν γίνει διάφορες κινητοποιήσεις για τη βελτίωση της παροχής υπηρεσιών στους ασθενείς. Η ΧΑΠ είναι μια εύκολα αναγνωρίσιμη νόσος που μπορεί να προληφθεί αλλά όχι να θεραπευθεί. Παρόλα αυτά δεν έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές πρωτογενούς, δευτερογενούς και τριτογενούς

πρόληψης της νόσου (Petty 1997). Σαν αποτέλεσμα η ΧΑΠ συχνά υποδιαγιγνώσκεται και όταν διαγιγνώσκεται συχνά υποθεραπεύεται.

Σε πρόσφατη έρευνα που πραγματοποιήθηκε από τους Hatzoglou et al. (2009) διαπιστώθηκε ότι οι γιατροί της ΠΦΥ δεν αντιμετωπίζουν τους ασθενείς με ΧΑΠ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της παγκόσμιας πρωτοβουλίας για τη ΧΑΠ (GOLD). Σε ποσοστό 26% των ασθενών παρατηρήθηκε διαφωνία στη φαρμακευτική αγωγή που συνταγογραφείται από τους γιατρούς της ΠΦΥ σε σχέση με αυτό που προτείνεται από την GOLD. Εκτός από αυτό, σημαντικό ποσοστό των ασθενών (34%) δεν λάμβανε καθόλου φαρμακευτική αγωγή γιατί δεν γνώριζε ότι πάσχει από ΧΑΠ. Μετά την προσαρμογή της θεραπείας στο αντίστοιχο στάδιο βαρύτητας της νόσου κατά GOLD, παρατηρήθηκε μείωση του σταδίου της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια των επισκέψεων επανελέγχου. Επιπρόσθετα οι περισσότεροι (81%) ασθενείς με ΧΑΠ είναι καπνιστές και οι περισσότεροι (περίπου 67%) από αυτούς είναι βαρείς καπνιστές. Αυτό δείχνει ότι η πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ δεν είναι αποδέκτης συμβουλευτικής ή φαρμακολογικής παρέμβασης για τη διακοπή του καπνίσματος. Ένα ποσοστό των ασθενών λάμβανε αγωγή που δεν ήταν σύμφωνη με το στάδιο βαρύτητας της νόσου κατά τις πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες (Trakada 2000; Miravittles 1999). Επιπρόσθετα, οι Pena και συν. αναφέρουν ότι μόνο το 49,3% των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ, το 11,8% των ασθενών μέτρια ΧΑΠ και 10% με ήπια ΧΑΠ λαμβάνουν κάποιου είδους αγωγή για τη νόσο (Pena 2000). Οι Takahashi και συνεργάτες μελέτησαν την αναγνώριση και την αντιμετώπιση της ΧΑΠ στις δομές της ΠΦΥ και αναφέρουν υποθεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ, αφού το 31% των ασθενών με μέτρια και σοβαρή νόσο δεν λαμβάνει καμία αγωγή για τη νόσο (Takahashi 2003). Όπως φάνηκε στην έρευνα των Hatzoglou και συν (2009), υπήρξε μείωση του σταδίου κατά GOLD σε περίπου 25% των ασθενών, μετά την προσαρμογή της θεραπείας στο στάδιο βαρύτητας της νόσου. Όταν οι γιατροί της ΠΦΥ ακολούθησαν τις κατευθυντήριες οδηγίες που αφορούν τη θεραπεία παρατηρήθηκε βελτίωση του FEV1 που οδήγησε σε μείωση του σταδίου στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Καθώς είναι απαραίτητη η συνεχής ενημέρωση και εκπαίδευση τόσο των ασθενών όσο και των επαγγελματιών υγείας προτάθηκε ένα μοντέλο παροχής υπηρεσιών παρακολούθησης και αναπνευστικής αποκατάστασης ασθενών με ΧΑΠ, το οποίο παρουσιάζεται συνοπτικά στην εικόνα 11. Στόχος τους είναι η μείωση της πιθανότητας των ετήσιων παροξύνσεων και η βελτίωση της ποιότητας ζωής τους

μέσω της εκπαίδευσης, της συστηματικής σωματικής κινητοποίησης και της εκμάθησης τεχνικών αυτοφροντίδας (Βογιατζής).



Εικόνα 11. Οργανόγραμμα μοντέλου παρακολούθησης και αποκατάστασης ασθενών με ΧΑΠ ανά επίπεδο φροντίδας.

Περίληψη κεφαλαίου

Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίζεται στο ιστορικό των ασθενών που περιλαμβάνει επίμονα και προοδευτικά αυξανόμενα συμπτώματα του αναπνευστικού, καθώς και στην ύπαρξη παραγόντων κινδύνου, με σημαντικότερο το κάπνισμα. Η επιβεβαίωση όμως της διάγνωσης γίνεται με τη σπιρομέτρηση. Ένα σημαντικό χαρακτηριστικό της ΧΑΠ είναι ότι οι ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου συχνά αγνοούν τα συμπτώματα του αναπνευστικού και δεν αναζητούν ιατρική βοήθεια. Ωστόσο η πρόωπη διάγνωση της νόσου, ακόμη και σε προκλινικό στάδιο, είναι ιδιαίτερα σημαντική. Όπως γίνεται κατανοητό, ιδιαίτερα σημαντικός είναι ο ρόλος της ΠΦΥ στην πρόωπη διάγνωση και ενημέρωση των πολιτών για τη νόσο. Η νοσηλευτική παρέμβαση στους ασθενείς με ΧΑΠ περιλαμβάνει διάφορες ενέργειες, όπως η

χορήγηση φαρμάκων, η χορήγηση οξυγόνου, η παρακολούθηση ζωτικών σημείων των ασθενών, η καταγραφή των δεδομένων και η ενημέρωση του θεράποντος ιατρού, η διευκόλυνση των ασθενών στις φυσικές ανάγκες τους, κυρίως όμως η αποφυγή λοιμώξεων που μπορεί να επιδεινώσουν την κατάσταση των ασθενών.

Κεφάλαιο 7^ο

Φαρμακευτική αντιμετώπιση

Δυστυχώς δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για τη ΧΑΠ. Η θεραπεία της ΧΑΠ έχει ως στόχο να επιβραδυνθεί ο ρυθμός επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, να προληφθούν οι συχνές υποτροπές της νόσου, να μειωθούν τα συμπτώματα και να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών. Είναι σημαντική η επαφή με τον ιατρό ήδη από τα πρώιμα στάδια της νόσου γιατί με την κατάλληλη αγωγή και την διακοπή του καπνίσματος πολλές από τις βλάβες θα υποστρέψουν και η ποιότητα ζωής θα καλυτερέψει.

Στα πλαίσια της θεραπείας της ΧΑΠ περιλαμβάνεται αρχικά η διακοπή του καπνίσματος, καθώς αυτό είναι το πλέον αποτελεσματικό μέτρο πρόληψης της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Στην πραγματικότητα εάν δεν διακοπεί το κάπνισμα καμία προσπάθεια δεν θα είναι τόσο αποτελεσματική όσο θα θέλαμε και η νόσος θα προχωρά ολοένα προς το χειρότερο. Υπάρχουν ειδικά οργανωμένα προγράμματα ενημέρωσης του κοινού για τις βλαπτικές επιπτώσεις του καπνίσματος και των τρόπων διακοπής αυτής της συνήθειας. Στις περιπτώσεις που ο ασθενής εργάζεται σε βιομηχανικές περιοχές με ερεθιστικές τοξικές σκόρες, καπνούς ή αέρια επιβάλλεται η απομάκρυνσή του από τους χώρους αυτούς. Αν είναι δυνατόν η αλλαγή εργασιακού περιβάλλοντος αλλά και η αποφυγή διαβίωσης κοντά σ' αυτές τις περιοχές.

Σημαντική κρίνεται επίσης η προφύλαξη από αναπνευστικές λοιμώξεις, και αυτό επιτυγχάνεται με τον έγκαιρο αντιγριπικό εμβολιασμό, η κατάλληλη διατροφή αλλά και η πνευμονική φυσικοθεραπεία ώστε να εξασφαλισθεί η καλή λειτουργία των αναπνευστικών μυών (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998). Είναι επίσης σημαντική από τον ασθενή με ΧΑΠ, η εκμάθηση σωστών αναπνευστικών τεχνικών και "σωστού βήχα", δηλαδή βήχα ο οποίος θα απομακρύνει την περίσσεια της βλέννης χωρίς να κουράζει. Η καθημερινή φυσική δραστηριότητα και η σωστή άσκηση θα βοηθήσουν τον ασθενή να νιώσει καλύτερα.

Πολλά διαφορετικά φάρμακα χρησιμοποιούνται σήμερα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Με την σωστή συνεργασία με τον ιατρό θα βρεθεί το καλύτερο για την κάθε περίπτωση φάρμακο. Σε γενικές γραμμές τα φάρμακα αυτά διαστέλλουν τους

μύες των βρόγχων (βρογχοδιασταλτικά) ώστε να μειώσουν τον βρογχόσπασμο και να διευκολύνουν την αναπνοή, ή δρουν μειώνοντας την φλεγμονή (αντιφλεγμονώδη) που υπάρχει στις αεροφόρες οδούς, ή ρευστοποιούν τις παχύρρευστες εκκρίσεις (βλεννολυτικά) των βρόγχων.

Η φαρμακευτική αγωγή που χορηγείται σε ασθενείς με ΧΑΠ αποσκοπεί στην αντιμετώπιση συγκεκριμένων προβλημάτων που εμφανίζονται κατά τη φυσική πορεία της νόσου και είναι:

1. Λοιμώδεις παροξύνσεις
2. Αύξηση πνευμονικών αντιστάσεων
3. Υποξυγοναιμία
4. Χρόνια πνευμονική καρδιά

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού είναι συνήθως ιογενείς ή μικροβιακές, με συχνότερα μικρόβια τον αιμόφιλο της ινφλουέντσας και τον πνευμονιόκοκκο. Αν ένας ασθενής εμφανίσει αύξηση του βήχα και της απόχρεμψης, με επιδεινούμενη δύσπνοια και πυρετό χορηγείται "εμπειρικά" αμπικιλίνη σε δόση 500mg/6ώρες για 7 ημέρες. Αν σε 3 ημέρες δεν βελτιωθούν τα συμπτώματα, γίνεται καλλιέργεια βρογχικού εκκρίματος και χορηγείται η ενδεδειγμένη αντιβίωση, ανάλογα με το μικροβιακό στέλεχος που αναπτύσσεται. Η χρήση βλεννορρυθμιστικών-βλεννολυτικών σκευασμάτων και αποχρεμπτικών φαρμάκων αμφισβητείται σοβαρά. Η συστηματική ενυδάτωση των ασθενών αποτελεί το καλύτερο μέσο για το σκοπό αυτό και πιθανώς η ύγρανση του αέρα (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998).

Βρογχοδιασταλτικά

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μικρή σχετικά βελτίωση των εκπνευστικών ροών με χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, η οποία όμως ελαττώνει σημαντικά το αίσθημα της δύσπνοιας. Το ιδανικότερο βρογχοδιασταλτικό φάρμακο είναι εκείνο που θα προκαλέσει το καλύτερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα με τις μικρότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από άλλα συστήματα (καρδιαγγειακό, γαστρεντερικό, μυϊκό, νευρικό). Προτιμάται η χορήγηση δια της αναπνευστικής οδού (μορφή εισπνοών), εφόσον βέβαια γίνεται επαρκής και καλή χρήση των ειδικών συσκευών. Οι λόγοι που προτιμάται αυτή η οδός, είναι η ελαχιστοποίηση της χορηγούμενης δόσης φαρμάκου, η εναπόθεση της ουσίας στον τόπο δράσης, η ελαχιστοποίηση των ανεπιθύμητων ενεργειών και η βελτίωση του κόστους-

αποτελεσματικότητας. Απαραίτητη θεωρείται η εκπαίδευση των ασθενών στη χρήση των συσκευών (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998).

Τα βρογχοδιασταλτικά περιλαμβάνουν: α) Αντιχολινεργικά β) Αδρενεργικά (β2-διεγέρτες) γ) Μεθυλξανθίνες. Τα βρογχοδιασταλτικά αποτελέσματα των αντιχολινεργικών είναι συγκρίσιμα με εκείνα των β2-διεγερτών και δρουν καλύτερα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Σε μακροχρόνια χορήγηση δεν παρατηρείται ανθεκτικότητα και δεν παρουσιάζουν σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες. Σύγχρονη χορήγηση αντιχολινεργικών με β2-διεγέρτες βελτιώνει την έναρξη και τη διάρκεια δράσης τους. Οι β2-διεγέρτες έχουν άμεση δράση και καλή διάρκεια δράσης. Πρόσφατα σχετικά έχουν χρησιμοποιηθεί β2-διεγέρτες μακράς δράσης. Εφόσον χρειάζεται τακτική χρήση βρογχοδιασταλτικών, η χρήση τους πλεονεκτεί λόγω του εύκολου δοσολογικού σχήματος και της 12ωρης διάρκειας δράσης. Επίσης βελτιώνουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998).

Οι μεθυλξανθίνες, με κύριο εκπρόσωπο τη θεοφυλίνη, έχουν μικρότερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα από το συνδυασμό β2-διεγερτών και αντιχολινεργικών. Ενισχύουν τη συσταλτικότητα του διαφράγματος και δρουν ως ήπια διουρητικά. Η διαφορά του χρόνου μεταβολισμού του φαρμάκου ανάλογα με γενετικούς χαρακτήρες, την ηλικία, τη χρήση άλλων ουσιών όπως ο καπνός, η ερυθρομυκίνη, σιμεθιδίνη, και οι β-αναστολείς, τροποποιεί τη συγκέντρωση τους στο αίμα και οδηγεί σε υποθεραπευτικά ή τοξικά επίπεδα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως ταχυκαρδία, αρρυθμίες, ναυτία, έμετος, διέγερση, σπασμοί κ.ά. έχουν περιορίσει τη χρήση τους (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998).

Οξυγονοθεραπεία

Στη σοβαρή ΧΑΠ, τα επίπεδα του οξυγόνου στο αίμα ελαττώνονται επικίνδυνα και η χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου είναι ευεργετική. Σε ανθρώπους με προχωρημένη νόσο, οξυγόνο απαιτείται τον περισσότερο ή όλο τον καιρό. Ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ($PaO_2 < 60$ mmHg), πρέπει να θεραπεύονται με συνεχή χορήγηση οξυγόνου. Η ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου είναι απαραίτητη για τη διατήρηση μερικής πίεσης O_2 (PO_2) στο αίμα πάνω από 60mmHg, ενώ γίνεται έλεγχος του pH αίματος ώστε να μην προκληθεί αναπνευστική οξέωση. Η χορήγηση οξυγόνου για 15 ώρες τουλάχιστον την ημέρα, σε δόση 1-2 lt/min παρατείνει σημαντικά την επιβίωση των ασθενών. Τα κριτήρια χορήγησης μακροχρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι:

- Υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια της ημέρας ($PO_2 < 55-60 \text{ mmHg}$) όταν οι ασθενείς είναι σε σταθερή κλινική κατάσταση
- Ασθενείς με οριακή τιμή PO_2 που παρουσιάζουν αύξηση του Ht ή πνευμονική καρδιά.
- Υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια του ύπνου ή κατά την κόπωση.

Η χορήγηση O_2 γίνεται με διάφορες συσκευές, όπως το αέριο O_2 σε οβίδες, το υγρό O_2 και οι συμπυκνωτές O_2 . Ιδανικότερη συσκευή είναι εκείνη που είναι πλέον ασφαλής, επιτρέπει στον ασθενή να διατηρεί τις καθημερινές δραστηριότητες του και έχει μικρό κόστος. Η χορήγηση γίνεται με ρινικούς καθετήρες ή με μάσκα (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998). Εκτός από την ανακούφιση της δύσπνοιας και την υποστροφή των αρνητικών οργανικών συνεπειών της έλλειψης οξυγόνου, η οξυγονοθεραπεία αυξάνει και την επιβίωση των ασθενών.

Κορτικοστεροειδή

Στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, τακτική χρήση εισπνεομένων κορτικοστεροειδών μπορεί να ελαττώσει τις παροξύνσεις και τα συμπτώματα. Μακροχρόνια χορήγηση στεροειδών, αρχικά από το στόμα και εν συνεχεία σε εισπνοές, προτείνεται στους ασθενείς με ΧΑΠ μόνο αν υπάρχουν σαφή ευρήματα κλινικής και σπιρομετρικής βελτίωσης. Χορηγούνται επί 15θήμερο τουλάχιστον 15mg πρεδνιζολόνης ημερησίως και αξιολογείται το αποτέλεσμα με σπιρομέτρηση. Σε περιπτώσεις ασθενών με ταχεία ετήσια επιδείνωση των τιμών του FEV₁, συνιστάται η χορήγηση εισπνεόμενων στεροειδών σε υψηλές δόσεις (>1000 μg ημερησίως). Τα αποτελέσματα της μακροχρόνιας χορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ΧΑΠ δεν έχουν ακόμη τεκμηριωθεί. Τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής μελέτης με μεγάλο αριθμό ασθενών τώρα αρχίζουν να δημοσιεύονται (Αργυροπούλου-Πατάκα, 1998).

Διουρητικά

Σε ασθενείς με ΧΑΠ που εμφανίζουν πνευμονική καρδιά, χορηγούνται διουρητικά. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στη διατήρηση ικανοποιητικού κατά λεπτού όγκου αίματος (ΚΛΟΑ) που παρέχει η καρδιά και σε πιθανές διαταραχές ηλεκτρολυτών.

Έλλειψη α1-αντιθροψίνης

Η θεραπεία αναπλήρωσης της α1-αντιθρυψίνης συνίσταται στην ενδοφλέβια χορήγηση ανθρώπινης α1-αντιθρυψίνης μία φορά την εβδομάδα ή μία φορά το μήνα. Η χορήγησή της σε εισπνεύσιμη μορφή βρίσκεται σε στάδιο δοκιμής.

Υποστηρικτική αγωγή

Η αγωγή αυτή αποτελεί μία πολυπαραγοντική αντιμετώπιση που περιλαμβάνει πρόγραμμα φυσικοθεραπείας, αναπνευστικές ασκήσεις, ειδική διατροφή, ψυχική υποστηρικτική αγωγή και εργασιοθεραπεία. Πρόγραμμα εκπαίδευσης και ενημέρωσης των ασθενών με ΧΑΠ στη λήψη φαρμακευτικής αγωγής είναι απαραίτητο για τη συμμόρφωσή τους στις ιατρικές οδηγίες. Θα πρέπει να διαφοροποιείται η συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση όσον αφορά τη θεραπεία συντήρησης και τη θεραπεία του παροξυσμού ΧΑΠ. Ο κάθε ασθενής έχει διαφορετική απάντηση στη θεραπεία, η οποία πρέπει να προσαρμόζεται ανάλογα. Σε παροξυσμό της ΧΑΠ θα πρέπει να καθορισθούν τα αίτια και να εκτιμηθεί η βαρύτητα της κατάστασης ώστε η αντιμετώπιση να είναι ανάλογη.

Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής

Όταν τα παραπάνω θεραπευτικά μέσα αποτύχουν και εγκατασταθεί αναπνευστική ανεπάρκεια σε έδαφος ΧΑΠ, τίθεται ένδειξη για διασωλήνωση της τραχείας και για εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μέχρι να αντιμετωπισθούν οι αιτίες της οξείας επιδείνωσης της ΧΑΠ οπότε θα αποσυνδεθεί ο ασθενής από τον αναπνευστήρα. Σε ασθενείς με μυϊκή αδυναμία και σοβαρή υποξυγοναιμία, πιθανώς η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής με συσκευή εφαρμογής θετικής πίεσης με ειδική μάσκα (CPAP) να βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων.

Η μεταμόσχευση πνεύμονα χρησιμοποιείται μερικές φορές στο τελευταίο στάδιο της ασθένειας.

ΧΑΠ και άσκηση

Η μείωση της ροής του εκπνεόμενου αέρα, που συνοδεύεται από υπερδιάταση των πνευμόνων και το έντονο αίσθημα δύσπνοιας, αποτελεί έναν από τους πιο σημαντικούς παράγοντες που περιορίζουν την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Πολλές είναι οι μελέτες που έχουν επικεντρώσει το ενδιαφέρον τους στον εντοπισμό και την αξιολόγηση των παραγόντων που εμποδίζουν τους ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά νοσήματα να εκτελούν καθημερινές φυσικές δραστηριότητες. Τα κύρια συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τους ασθενείς με ΧΑΠ και οδηγούν σε αδυναμία εκτέλεσης φυσικής δραστηριότητας είναι η δύσπνοια και ο πρόωρος μυϊκός κάματος (O'Donnell et al., 1998). Από πλευράς παθοφυσιολογίας, η μείωση στην εκπνευστική ροή και την ελαστική επαναφορά των πνευμόνων έχει ως συνέπεια τη μειωμένη ικανότητα αύξησης του πνευμονικού αερισμού επιτείνοντας έτσι το αίσθημα της δύσπνοιας (O'Donnell et al., 1997). Γι' αυτό και οι βασικότεροι αναπνευστικοί παράγοντες που περιορίζουν την ικανότητα εκτέλεσης σωματικής άσκησης είναι, αφενός, η αυξημένη αναπνευστική απαίτηση που δημιουργείται κατά την άσκηση λόγω της διαταραχής στη σχέση αερισμού/αιμάτωσης των πνευμονικών κυψελίδων και αφετέρου η αδυναμία αύξησης του πνευμονικού αερισμού σε επίπεδο ανάλογο της αναπνευστικής απαίτησης (Barbara et al., 1991; Johnson et al., 1999).

Ταυτόχρονα με την αδυναμία εξισορρόπησης της αναπνευστικής απαίτησης από τη δυσανάλογη αύξηση του πνευμονικού αερισμού κατά την άσκηση, η δυσλειτουργία των σκελετικών μυών είναι μια επιπλέον παράμετρος που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών αυτών. Επίσης, κατά την άσκηση σε ασθενείς με ΧΑΠ, ο ανταγωνισμός μεταξύ αναπνευστικών και περιφερικών μυών για τη διανομή της καρδιακής παροχής είναι σημαντικά αυξημένος προκειμένου να καλυφθούν οι μεταβολικές τους ανάγκες, με αποτέλεσμα οι αναπνευστικοί μύες να στερούν μεγάλο ποσοστό ενεργειακών αποθεμάτων (Aliverti & Macklem, 2001) από τους εργαζόμενους περιφερικούς μύες, προκαλώντας έτσι πρόωρη μυϊκή κόπωση συνοδευόμενη και από ανάλογα συμπτώματα μυϊκής εξάντλησης.

Ο περιορισμός για την εκτέλεση άσκησης δεν είναι αποκλειστικά αναπνευστικής αιτιολογίας αλλά αποδίδεται σε ένα βαθμό και στην μυϊκή δυσλειτουργία. Όπως βρέθηκε σε μια μελέτη από τους Killian και συν. (1992) η δύσπνοια αποτελούσε αιτία περιορισμού για την εκτέλεση σωματικής άσκησης στο 46% των ασθενών με ΧΑΠ. Το 26% τερμάτισε την άσκηση λόγω μυϊκού καμάρου.

Η ένταξη ασθενών με συμπτώματα σε προγράμματα αποκατάστασης έχει πολλαπλά οφέλη. Καλύπτει ιδιαίτερες ανάγκες τους που οφείλονται σε κακή φυσική κατάσταση, έλλειψη σωματικής άσκησης, μυϊκή αδυναμία, απώλεια βάρους, κοινωνική απομόνωση, κατάθλιψη και συνθήκες ψυχολογικού στρες. Τα

ολοκληρωμένα προγράμματα περιλαμβάνουν ενημέρωση, εκπαίδευση, αναπνευστική φυσιοθεραπεία, ειδική προπόνηση στην άσκηση, συμβουλές σωστής διατροφής, ψυχολογική υποστήριξη.

Ένα πρόγραμμα άσκησης, στα πλαίσια ενός προγράμματος αποκατάστασης, θα πρέπει να σχεδιαστεί με τέτοιο τρόπο ώστε να καλύπτει σε μεγάλο βαθμό ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων έτσι ώστε οι ασθενείς να επωφελούνται όσο το δυνατό περισσότερο από αυτό. Τα συστατικά στοιχεία της άσκησης, δηλαδή η διάρκεια, η συχνότητα και σε μεγάλο βαθμό η ένταση, θα πρέπει να είναι τέτοια ώστε να μεγιστοποιούνται οι βιολογικές προσαρμογές. Σύμφωνα με τις οδηγίες που προτείνονται από την Αμερικανική Εταιρεία Αθλητιατρικής (2001) για να είναι ένα πρόγραμμα άσκησης ευεργετικό θα πρέπει να πληρεί τις εξής προϋποθέσεις: ο χρόνος άσκησης ανά συνεδρία να μην είναι μικρότερος των 30 λεπτών και η συχνότητα άσκησης να είναι 3 έως 5 φορές την εβδομάδα. Η ένταση της συνεχούς άσκησης διαμορφώνεται σύμφωνα με τις ανάγκες του κάθε ατόμου αλλά θα πρέπει να διατηρείται τουλάχιστον στο 60 – 80% της μέγιστης ικανότητας παραγωγής έργου για τουλάχιστον 30 λεπτά. Αναφορικά με τη διαλειμματική άσκηση αυτή θα πρέπει να εκτελείται σε μέγιστες εντάσεις με διαστήματα άσκησης ανάπαυλας διάρκειας 15 με 30 δευτερολέπτων (Ambrossino & Strambi, 2004), έτσι ώστε να περιοριστεί στο ελάχιστο η παραγωγή γαλακτικού οξέος.

Περίληψη κεφαλαίου

Μια μεγάλη σειρά φαρμακευτικών παραγόντων (βρογχοδιασταλτικών, κορτικοστεροειδών) είναι στη διάθεση των ασθενών για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου και τον περιορισμό των παροξύνσεων. Έμφαση έχει δοθεί και στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η οξυγονοθεραπεία, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία κ.α., που συχνά παρουσιάζουν καθοριστικότερα αποτελέσματα από τις φαρμακευτικές. Η χειρουργική μείωσης πνευμονικού όγκου (LVRS) είναι η πιο εντυπωσιακή από αυτές και τα πρώτα δεδομένα είναι ιδιαίτερα αισιόδοξα για έναν συγκεκριμένο τύπο ασθενών με εμφύσημα. Ωστόσο, η διακοπή του καπνίσματος συνεχίζει να αποτελεί τη βασικότερη σύσταση των γιατρών αφού ευθύνεται για την εμφάνιση της ΧΑΠ σε ποσοστό 75%.

Κεφάλαιο 8^ο

Σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα

Η νόσος της ΧΑΠ αποτελεί μια μάστιγα της σύγχρονης εποχής. Με βάση τα επιδημιολογικά στοιχεία αποτελεί ήδη την 4^η αιτία θανάτου και με την ραγδαία αύξηση της εμφάνισής της προβλέπεται ότι το 2020 θα είναι η 3^η κύρια αιτία.

Καθώς η νόσος δεν είναι ιάσιμη, αλλά μπορεί να αναχαιτισθεί, το ερευνητικό ενδιαφέρον των φαρμακευτικών βιομηχανιών και των ερευνητών παγκοσμίως είναι η ανακάλυψη και η δοκιμή νέων φαρμάκων που έχουν ως στόχο την αύξηση του χρόνου ζωής των ασθενών, τη βελτίωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας και της ποιότητας ζωής, διατηρώντας την ενεργητικότητα και την παραγωγικότητά τους.

Στο πλαίσιο του συνεδρίου της Ευρωπαϊκής Αναπνευστικής Εταιρείας (ERS) για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, παρουσιάστηκαν νεότερα δεδομένα για τον ερευνητικό παράγοντα NVA237 καθώς επίσης και νέες ομαδοποιημένες αναλύσεις δεδομένων, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της ινδακατερόλης. Οι μελέτες GLOW1 και GLOW3 δείχνουν ότι ο ερευνητικός παράγοντας NVA237 (βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου) αύξησε σημαντικά την πνευμονική λειτουργία των ασθενών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, με ταχεία έναρξη της δράσης κατά την πρώτη δόση, ενώ επίσης αύξησε την αντοχή κατά την άσκηση. Το NVA237 είναι ένα νέο φάρμακο της τάξης των αντιμουσκαρινικών μακράς δράσης (LAMA) που παρέτεινε σημαντικά τον χρόνο έως την πρώτη μέτρια/σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ και μείωσε τη σχετιζόμενη με αυτή νοσηλεία.

Στο ERS παρουσιάστηκαν επίσης νέες ομαδοποιημένες αναλύσεις δεδομένων, οι οποίες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της ινδακατερόλης, ενός β2-αγωνιστή μακράς δράσης (LABA), ο οποίος έχει εγκριθεί σε περισσότερες από 60 χώρες ως θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Η ινδακατερόλη είναι η μόνο θεραπεία για την ΧΑΠ που παρέχει κλινικά σχετική 24ωρη βρογχοδιαστολή σε συνδυασμό με ταχεία έναρξη δράσης σε διάστημα πέντε λεπτών μετά από τη χορήγηση της πρώτης δόσης.

Πρόσφατες κλινικές μελέτες φάσης III με την κωδική ονομασία "SHINE", "ILLUMINATE", "ENLIGHTEN" δείχνουν ότι με τη χορήγηση συγκεκριμένης

θεραπείας μία φορά την ημέρα, οι ασθενείς εμφανίζουν καλή ρύθμιση και βελτίωση της δύσπνοιας και θεμελιώνουν περαιτέρω το QVA149 ως διπλό βρογχοδιασταλτικό. Οι νέες αυτές θεραπείες περιλαμβάνουν: α) το βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου, (Seebri[®] και Breezhaler[®]), β) το QVA149 (συνδυασμός σταθερής δόσης μηλεϊνικής ινδακατερόλης/βρωμιδίου του γλυκοπυρρονίου), γ) την μηλεϊνική ινδακατερόλη (Onbrez[®] Breezhaler[®]) και επιβεβαιώνουν τη σημαντική βελτίωση της εικόνας των πασχόντων, υπερέχοντας σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες.

Η μελέτη SHINE ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο και δραστική ουσία πιλοτική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 26 εβδομάδων 2.144 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα στο πλαίσιο του κατώτατου FEV11. Οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη QVA149, 150 mg μηλεϊνικής ινδακατερόλης, 50 mg γλυκοπυρρονίου, 18 mg ανοιχτού τιτροπίου ή εικονικού φαρμάκου (Bateman 2012).

Η μελέτη ILLUMINATE ήταν μία πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, διπλά εικονική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 26 εβδομάδων, η οποία αξιολογεί την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του άπαξ ημερησίως χορηγούμενου QVA149 συγκριτικά με τον δις ημερησίως χορηγούμενο συνδυασμό σταθερής δόσης 50/500 mg σαλμετερόλης/φλουτικαζόνης σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή σταθερή ΧΑΠ (Vogelmeier 2012).

Η μελέτη ENLIGHTEN ήταν μια πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο πιλοτική μελέτη παράλληλων ομάδων διάρκειας 52 εβδομάδων 339 ασθενών με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, η οποία αξιολογεί την ασφάλεια και την ανεκτικότητα του QVA149.

Συγκεκριμένα, η χορήγηση 50 mg γλυκοπυρρονίου μία φορά την ημέρα, παρέχει ταχεία και σταθερή βρογχοδιαστολή, καθώς και μείωση των παροξύνσεων και των συμπτωμάτων συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο. Το "QVA149" - ένας υπό έρευνα εισπνεόμενος ημερησίως χορηγούμενος συνδυασμός μηλεϊνικής ινδακατερόλης και βρωμιδίου του γλυκοπυρρονίου σταθερής δόσης - έδειξε ανώτερη βρογχοδιαστολή βελτιώνοντας σημαντικά την πνευμονική λειτουργία συγκριτικά με υπάρχουσες θεραπείες για τη ΧΑΠ. Η μηλεϊνική ινδακατερόλη είναι ανώτερο του ανοιχτού τιτροπίου στη βελτίωση των σοβαρών συμπτωμάτων δύσπνοιας. Οι ουσίες αυτές μπορούν να χορηγηθούν με τη συσκευή "breezhaler", η οποία είναι συσκευή εισπνοής ξηράς κόνεως μίας δόσης και χαρακτηρίζεται από χαμηλή αντίσταση στη

ροή του αέρα, πράγμα που την καθιστά κατάλληλη για ασθενείς με περιορισμό της ροής του αέρα. Η συσκευή αυτή επιτρέπει στους ασθενείς να ακούν, να αισθάνονται και να βλέπουν ότι έχουν πάρει σωστά το φάρμακο.

Το QVA149 μελετάται για τη θεραπεία της ΧΑΠ στο πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης III IGNITE. Το πρόγραμμα IGNITE είναι ένα από τα μεγαλύτερα διεθνή προγράμματα κλινικών μελετών στη ΧΑΠ, το οποίο αποτελείται από 10 συνολικά μελέτες με περισσότερους από 7.000 ασθενείς σε 42 χώρες. Οι πρώτες πέντε μελέτες (ILLUMINATE, SHINE, BRIGHT, ENLIGHTEN, SPARK) έχουν ήδη ολοκληρωθεί το 2012 ενώ τρεις επιπλέον μελέτες (BLAZE, ARISE, BEACON) αναμένεται να ολοκληρωθούν. Οι μελέτες έχουν σχεδιαστεί για να διερευνήσουν την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια και την ανεκτικότητα, την πνευμονική λειτουργία, την αντοχή στην άσκηση, τις παροξύνσεις, τη δύσπνοια και την ποιότητα ζωής.

Το Onbrez[®] Breezhaler[®] (μηλεϊνική ινδακατερόλη) είναι ένας β2-αδρενεργικός αγωνιστής μακράς δράσης (LABA), ο οποίος αποτελεί αυτή τη στιγμή τη μόνο διαθέσιμη θεραπεία για τη ΧΑΠ. Σε πρόγραμμα κλινικών μελετών φάσης III/IV της μελέτης INERGIZE, η οποία συνέκρινε τα δεδομένα από τρεις τυχαιοποιημένες μελέτες (INVOLVE, INHANCE και INLIGHT2) και περιελάμβανε 3.176 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, διαπιστώθηκε ότι η ουσία παρέχει κλινικά σχετική 24ώρη βρογχοδιαστολή σε συνδυασμό με ταχεία έναρξη της δράσης στην πρώτη κιάλας δόση (Donohue 2010; Dahl 2010; Kornmann 2011; Balint 2010). Η ανάλυση αξιολόγησε ασθενείς, οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 150 mg μηλεϊνικής ινδακατερόλης άπαξ ημερησίως, 300 mg μηλεϊνικής ινδακατερόλης άπαξ ημερησίως, εικονικού φαρμάκου ή 18 mg ανοιχτού τιτροπίου άπαξ ημερησίως για έξι μήνες (Mahler 2012). Το Onbrez[®] Breezhaler[®] έχει εγκριθεί σε περισσότερες από 85 χώρες σε όλο τον κόσμο. Κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στην Ε.Ε. (σε δόσεις των 150 mg και 300 mg άπαξ ημερησίως) και έχει εγκριθεί από τότε σε αγορές σε όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένης της Ιαπωνίας (εισπνεόμενα καψάκια των 150 mg Onbrez[®] άπαξ ημερησίως) και των Η.Π.Α. (Arcapta[™] Neohaler[™] 75 mg άπαξ ημερησίως).

Το βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου είναι ένας υπό έρευνα LAMA, ο οποίος αναπτύχθηκε ως άπαξ ημερησίως εισπνεόμενη θεραπεία συντήρησης για τη θεραπεία της ΧΑΠ. Τα δεδομένα φάσης III των μελετών GLOW1, 2 και 3 έδειξαν ότι το γλυκοπυρρόνιο αύξησε την πνευμονική λειτουργία των ασθενών σε διάστημα 24

ωρών συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο με ταχεία έναρξη της δράσης στην πρώτη δόση, και βελτίωσε την αντοχή στην άσκηση έναντι του εικονικού φαρμάκου (D'Urzo 2011; Kerwin 2012; Beeh 2012). Οι μελέτες GLOW1 και GLOW2 ήταν πολυκεντρικές, τυχαιοποιημένες, διπλά τυφλές, ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες παράλληλων ομάδων σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ. Η μελέτη GLOW1 ήταν μία μελέτη διάρκειας 26 εβδομάδων σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 50 mg γλυκοπυρρονίου άπαξ ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου. Η μελέτη GLOW2 ήταν μία μελέτη διάρκειας 52 εβδομάδων σε ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν στη λήψη 50 mg γλυκοπυρρονίου άπαξ ημερησίως ή εικονικού φαρμάκου, και περιελάμβανε ένα διερευνητικό σκέλος σύγκρισης των επιδράσεων των 18 mg ανοιχτού τιτροπίου άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου (Banerji 2012).

Η πρώτη συγκεντρωτική ανάλυση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των 50 mg γλυκοπυρρονίου άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου και των 18 mg ανοιχτού τιτροπίου άπαξ ημερησίως σε διάστημα 26 έως 52 εβδομάδων σε 1.888 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ από τις κλινικές μελέτες (GLOW1 και GLOW2). Η δεύτερη συγκεντρωτική ανάλυση αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των 50 mg γλυκοπυρρονίου άπαξ ημερησίως έναντι του εικονικού φαρμάκου και των 18 mg ανοιχτού τιτροπίου άπαξ ημερησίως στη μείωση των παροξύνσεων και των συμπτωμάτων της ΧΑΠ, και στη βελτίωση της κατάστασης της υγείας σε διάστημα 26 έως 52 εβδομάδων σε 1.854 ασθενείς από τις κλινικές μελέτες (GLOW1 και GLOW2).

Το βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου εγκρίθηκε στη Novartis τον Απρίλιο 2005 από τις εταιρείες Vectura και Sosei. Τον Ιούνιο του 2012, η Επιτροπή για τα Φαρμακευτικά Προϊόντα για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP) υιοθέτησε θετική γνώμη για έγκριση του Seebri Breezhaler στην Ευρώπη με την εμπορική ονομασία Seebri® Breezhaler®.

Περίληψη κεφαλαίου

Νέες θεραπείες έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται ή βρίσκονται στην τρίτη φάση κλινικών μελετών και περιλαμβάνουν το βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου, (Seebri® και Breezhaler®), το QVA149 (συνδυασμός σταθερής δόσης μηλεινικής ινδακατερόλης /

βρωμιδίου του γλυκοπυρρονίου) και την μηλεϊνική ινδακατερόλη (Onbrez® Breezhaler®). Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν τη σημαντική βελτίωση της εικόνας των ασθενών με ΧΑΠ υπερέχοντας σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια προοδευτική νόσος, η οποία σχετίζεται κυρίως με το κάπνισμα, την ατμοσφαιρική ρύπανση ή την έκθεση σε ρυπογόνους παράγοντες στον χώρο της εργασίας.

Προκαλεί την παρεμπόδιση της κυκλοφορίας του αέρα στους πνεύμονες προκαλώντας σημαντική δυσκολία κατά την αναπνοή (δύσπνοια). Εκτιμάται ότι προσβάλλει περίπου 210 εκατομμύρια άτομα παγκοσμίως και προβλέπεται ότι θα συνιστά την τρίτη κυριότερη αιτία θανάτου μέχρι το 2020. Αν και η ΧΑΠ συχνά θεωρείται νόσος των ηλικιωμένων, το 50% των ασθενών εκτιμάται ότι έχει ηλικία μεταξύ 50 και 65 ετών. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το υψηλό κόστος της θεραπείας του ή/και τυχόν νοσηλείας του ασθενή, καθώς και την αδυναμία του ασθενή να εργασθεί κανονικά, δημιουργεί ένα σοβαρό οικονομικό πρόβλημα στις κοινωνίες.

Μια μεγάλη σειρά φαρμακευτικών παραγόντων (βρογχοδιασταλτικών, κορτικοστεροειδών) είναι στη διάθεση των ασθενών για την ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου και τον περιορισμό των παροξύνσεων. Έμφαση έχει δοθεί και στις μη φαρμακευτικές παρεμβάσεις, όπως η οξυγονοθεραπεία, η αναπνευστική φυσικοθεραπεία κ.α., που συχνά παρουσιάζουν καθοριστικότερα αποτελέσματα από τις φαρμακευτικές. Η χειρουργική μείωσης πνευμονικού όγκου (LVRS) είναι η πιο εντυπωσιακή από αυτές και τα πρώτα δεδομένα είναι ιδιαίτερα αισιόδοξα για έναν συγκεκριμένο τύπο ασθενών με εμφύσημα. Ωστόσο, η διακοπή του καπνίσματος συνεχίζει να αποτελεί τη βασικότερη σύσταση των γιατρών αφού ευθύνεται για την εμφάνιση της ΧΑΠ σε ποσοστό 75%.

Νέες θεραπείες έχουν αρχίσει να εφαρμόζονται ή βρίσκονται στην τρίτη φάση κλινικών μελετών και περιλαμβάνουν το βρωμίδιο του γλυκοπυρρονίου, (Seebri® και Breezhaler®), το QVA149 (συνδυασμός σταθερής δόσης μηλεϊνικής ινδακατερόλης / βρωμιδίου του γλυκοπυρρονίου) και την μηλεϊνική ινδακατερόλη (Onbrez® Breezhaler®). Οι μελέτες αυτές επιβεβαιώνουν τη σημαντική βελτίωση της εικόνας των ασθενών με ΧΑΠ υπερέχοντας σε σύγκριση με τις υπάρχουσες θεραπείες.

Βιβλιογραφία

Ελληνική

Αργυροπούλου-Πατάκα Π, Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (χρόνια βρογχίτιδα – εμφύσημα). Βρογχεκτασίες. Κυστική ίνωση. «Εσωτερική Παθολογία», τόμος πρώτος, University Studio Press, 2002; 465-475

Πατάκας Δ. Επίτομη Πνευμονιολογία. 2006, University Studio Press

Σαγρής Κ. Κατ' οίκον νοσηλεία σε ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Διεθνής

Aliverti A., Macklem. P.T. How and why exercise is impaired in COPD. *Respiration* 2001; 68:229-239.

Ambrossino N, Strambi S. New strategies to improve exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2004; 24: 313-22.

American Thoracic Society (1998). Research Priorities in Respiratory Nursing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158 (6): 2006-2015.

Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effect of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality. A randomized clinical trial. *Ann Intern Med.* 2005;142:233–9.

Auerbach HS, Williams M, et al. Alternate day prednisone reduces morbidity and improves pulmonary function in cystitis. *Lancet* 1985; 2(8457):686-688.

Badham C. An essay on bronchitis: with a supplement containing remarks on simple pulmonary abscess. 2nd ed. London: J Callow; 1814.

Baillie M. The morbid anatomy of some of the past important parts of the human body divided into 10 fasciculi. London: W Blum R and Co; 1799.

Balint B, Watz H, Amos C, et al. Onset of action of indacaterol in patients with COPD: Comparison with salbutamol and salmeterol-fluticasone. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2010; 5:311-318.

Banerji D et al. Once-daily NVA237 improves lung function in COPD patients: pooled results of the GLOW1 and GLOW2 studies. ERS abstract 853239; Session 245; Date: September 03, 2012.

Banerji D et al. Once-daily NVA237 reduces exacerbations and improves symptoms in COPD patients: a pooled analysis, of the GLOW1 and GLOW2 studies. ERS abstract 853213; Session 314; Date: September 03, 2012.

Barbara J.A., Roca J., Ramirez J. et al. Gas exchange during exercise in mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 144:520–525.

Barnes PJ, Mechanisms in COPD: Differences from asthma *Chest* 2000; 117(suppl 2) 10S-14S

Bateman E et al. Benefits of dual bronchodilation with QVA149 once daily versus placebo, indacaterol, NVA237 and tiotropium in patients with COPD: the SHINE study. ERS abstract 700179; Session 306; Monday September 3, 2012.

Beeh KM, Singh D, Di Scala L, Drollmann A. Once-daily NVA237 improves exercise tolerance from the first dose in patients with COPD: the GLOW3 trial. *Int J COPD.* 2012;7:503–513

BOLD Study, Available at: www.boldstudy.org

Bonet T. Geneva: 1679. *Sepulchretum sive anatomia pructica ex Cadaveribus Morbo denatis, proponens Histoa's Observations omnium pené humani corporis affectuum, ipsarcomoue Causas recorditas revelans.* Briscoe WA, Nash ES. The slow space in chronic obstructive pulmonary disease. *Ann N Y Acad Sci.* 1965;121:706–22.

Celli BR, Update on the Management of COPD, DOI 10.1378/chest.07-2061, *Chest* 2008;133:1451-1462

Christie RV. Emphysema of the lungs (part II) *BMJ.* 1944:1–145.

Dahl R et al. QVA149 administered once daily provides significant improvements in lung function over 1 year in patients with COPD: the ENLIGHTEN study. ERS abstract 853405; Session 315; Date: September 03, 2012.

Dahl R, Chung KF, Buhl R, et al. Efficacy of a new once-daily long-acting inhaled beta2-agonist indacaterol versus twice-daily formoterol in COPD. *Thorax* 2010; 65(6):473-9.

Davis PB, de Saut Agnese PA. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis: An update. *Chest* 1984; 85: 802-809

Davis PB, de Saut Agnese PA. Diagnosis and treatment of cystic fibrosis: An update. *Chest* 1984; 85: 802-809.

Donohue JF, Fogarty C, Lötvall J, et al. Once-daily bronchodilators for chronic obstructive pulmonary disease: Indacaterol versus tiotropium. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:155-162.

D'Urzo A, et al. Efficacy and safety of once-daily NVA237 in patients with moderate-to-severe COPD: the GLOW1 trial. *Respiratory Research* 2011, 12:156.

FDA Access Data. Advair Medical Review Nov. 17, 2003, Page 133. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2003/021077_S003_ADVAIR_DISKUS.pdf

FDA Access Data. Spiriva® HandiHaler® Medical Review Part 2, pages 37-38. http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/21-395_Spiriva.cfm.

Fishman A. Απόδοση στα Ελληνικά Στρατάκος Γ. 100 Χρόνια Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας: η περιπέτεια της διαλεύκανσης μιας πολυσύνθετης νόσου. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;171:941-48

Fishman AP, Elias JA et al, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Fourth Edition, McGraw-Hill Prof Med/Tech, 2008

Fletcher G, Peto R, Tinker C, et al. The natural history of chronic bronchitis and emphysema. New York: Oxford; Pr: 1976.

Fletcher MJ et al., COPD Uncovered: An International survey on the impact of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) on a working age population. *BMC Public Health* 2011;11:612.

Geitona M, Hatzikou M, Steiropoulos P, Alexopoulos EC, Bouros D. The cost of COPD exacerbations: A university hospital – based study in Greece. *Respir Med* 2011; 105(3):402-409.

Global Alliance Against Chronic Respiratory Diseases (GARD). Global surveillance, prevention and control of chronic respiratory diseases: a comprehensive approach. Available at: <http://www.who.int/gard/publications/GARD%20Book%202007.pdf>

Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Updated 2011.

GOLD: Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2009.

GOLD: Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease. Updated 2009.

Gough J. Discussions on the diagnosis of pulmonary emphysema. The pathologic diagnosis of emphysema. *Proc R Soc Med.* 1952;45:576–7.

Hatzoglou C, Gaki E, Sarigianni F, Chamos V, Sakka G, Sakellariou I, Zarogiannis S, Gourgoulialis K. Management of chronic obstructive pulmonary disease patients in primary health care. *Interscientific Health Care.* 2009; 1:28-30.

Hinshaw HC, Garland LH. *Disease of the chest.* Philadelphia: WB Saunders; 1956.

Hixson S, King T, *Nursing Strategies to Prevent Ventilator-Associated Pneumonia.* AACN Clinical Issues: Advanced Practice in Acute and Critical Care 1998; 9 (1).

Hogg JC, Macklem PT, Thurlbeck WM. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med.* 1968;278:1355–60.

[http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh frontida anapneustikou susthmatos.pdf](http://iek-tripol.ark.sch.gr/noshleutikh_frontida_anapneustikou_susthmatos.pdf)

<http://www.gr.european-lung-foundation.org/index.php?id=3016>

Hutchinson J. On the capacity of the lungs, and on the respiratory functions, with a view of establishing a precise and easy method of detecting disease by the spirometer. *Medico-Chirurgical Transactions (London)* 1846;29:137–61.

ICU Nursing - Nurse Interventions In Acute Exacerbations Of COPD, Available at: <http://www.medicalnewstoday.com/releases/106674.php>

Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER et al. Post-bronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1316-25.

Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS et al. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60:842-47.

Jonson B.D., Wersman I.M., Zefallos R.J. and Beck K.C. Emerging concepts in the evolution of ventilatory limitation during exercise. *Chest* 1999; 116:488 –503.

Kerwin E, Hébert J, Gallagher N, Martin C, Overend T, Alagappan VK, Lu Y, Banerji D. Efficacy and safety of NVA237 versus placebo and tiotropium in patients with COPD: the GLOW2 study. *Eur Resp J* 2012 (doi:10.1183/09031936.00040712).

Kohler D, Fischer J, Raschke F et al. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. *Thorax* 2003; 58:825.

Kornmann O, Dahl R, Centanni S, et al. Once-daily indacaterol vs twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. *Eur Respir J* 2011; 37:273-279.

Laënnec RTH. In: A treatise on mediate auscultation and on diseases of the lungs and heart. 4th ed. Herbert T, editor. London: Bailliere; 1837.

Laënnec RTH. In: A treatise on the diseases of the chest (English translation from the French) Forbes J, editor. London: T and G Underwood; 1821.

Laurel CB, Erickson S. The electrophoretic alpha-1-antitrypsin pattern of globulin in alpha-1 antitrypsin deficiency. *Scand J Clin Lab Invest.* 1963;15:132–40.

Lindberg A, Bjerg A, Rönmark E, Larsson LG, Lundbäck B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden studies. *Respir Med.* 2006;100(2):264-272.

Mahler D et al. Effectiveness of indacaterol and tiotropium in patients with severe dyspnoea ERS abstract 850630; Session 245; Date: September 03, 2012.

Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, Lopez MV, Valdivia G, Montes de Oca M, Talamo C, Hallal PC, Victora CG; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet.* 2005; 366(9500):1875-1881.

Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Segu JL. [Treatment of chronic bronchitis and chronic pulmonary obs disease in primary care]. *Arch Bronconeumol* 1999; 35: 173-178.

Morgagni GB. The seats and causes of disease. In: Alexander B, Miller A, Caldwell T, translators. Investigated by anatomy; in five books, containing a great variety of dissections, with remarks. London: Johnson and Payne; 1769.

O'Donnell D.E., Bain D.J. and Webb K.A. Factors contributing to relief of exertional breathlessness during hyperoxia in chronic airflow limitation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 155:530–535.

O'Donnell D.E. Dyspnea in advanced COPD. *J. Heart Lung Transplant.* 1998; 17:544–559.

Onbrez® Breezhaler® (indacaterol) EU Summary of Product Characteristics May 31, 2011

http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/001114/human_med_001219.jsp&mid=WC0b01ac058001d124

Orie NGM, Sluiter JH, editors. Bronchitis proceedings of the international symposium on bronchitis. Groningen: Assen Royal Vangorcum; 1960. The host factor in bronchitis. Rennard ST. Clinical approach to patients with chronic obstructive pulmonary disease and cardiovascular disease. *Proc Ann Thorac Soc.* 2005;2:94–100.

Oswald NC, Harold JT, Martin WJ. Clinical pattern of chronic bronchitis. *Lancet.* 1953;265:639–43.

Pelkonen M, Notkola IL, Nissinen A, Tukiainen H, Koskela H. Thirty-year cumulative incidence of chronic bronchitis and COPD in relation to 30-year pulmonary function and 40-year mortality: a follow-up in middle-aged rural men. *Chest* 2006;130(4):1129-1137.

Pena VS, Miravittles M, Gabriel R. Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD. Results of the IBRPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000; 118: 981-989.

Petty T. The history of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2006; 1(1): 3–14.

Petty TL, Weinmann GG. Building a national strategy for the prevention and management of and research in chronic obstructive pulmonary disease. National Heart, Lung, and Blood Institute workshop summary. *JAMA* 1997; 277: 246-253.

QVA149 1301 (ARISE). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01285492.

QVA149 2305 (BRIGHT). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01294787.

QVA149 2322 (BLAZE). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01490125.

QVA149 A2304 (SPARK). Data on file, Novartis Pharma AG. ClinicalTrials.gov identifier: NCT01120691.

Rello J, Sonora R, Jubert P, Artigas A, Rue M, Valles J. Pneumonia in intubated patients: Role of respiratory airway care. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:111-115.

Sichleridis I, et al. Prevalence of COPD in N. Greece. *Respiration* 2005; 72: 270-277.

Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:S77-121.

Stuart-Harris CH, Pownall M, Scothorne CM, et al. The factor of infection in chronic bronchitis. *Q J Med.* 1953;22:121–32.

Takahashi T, Ichinose M, Inoue H, Shiroto K, Hattori T, Takishima T. Underdiagnosis and undertreatment of COPD in primary care settings. *Respirology* 2003; 8: 504-508.

Thurlbeck WM. *Chronic airflow obstruction in lung disease*. Philadelphia: WB Saunders; 1976.

Tiffeneau R, Pinelli AF. Air circulant et air captif dans l'exploration de la fonction ventilatrice pulmonaire. *Paris Med*. 1947;133:624-8.

Trakada G, Spiropoulos K. Chronic obstructive pulmonary disease management among primary healthcare physicians. *Monaldi Arch Chest Dis* 2000; 55: 201-204.

Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125:892-900.

Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007; 30:993-1013.

Vogelmeier C et al. Once-daily QVA149 significantly improves lung function and symptoms compared to twice-daily fluticasone/salmeterol in COPD patients: The ILLUMINATE study. ERS abstract 70045; Session 52; Sunday September 2, 2012.

Vollman, KM Prone positioning for the ARDS patient. *Dimens Crit Care Nurs* 1997; 16:184-193.

World Health Organization (WHO) *Chronic respiratory diseases*, 2012, Available at: http://www.who.int/gard/publications/chronic_respiratory_diseases.pdf

World Health Organization, *World Health Statistics: 2008 (Part1)*