

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ  
ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ  
ΩΣ ΑΙΤΙΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΠΟΥ  
ΧΡΗΖΕΙ ΕΙΣΑΓΩΓΗΣ ΣΤΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ**

**ΕΞΑΡΧΟΥ ΜΑΡΙΑ  
ΕΙΔΙΚΕΥΟΜΕΝΗ ΓΕΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

**Επιβλέπουσα:  
ΠΑΣΤΑΚΑ ΧΑΤΪΔΩ**

**Τριμελής επιτροπή:  
ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΝΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ  
ΧΑΤΖΟΓΛΟΥ ΧΡΥΣΑ  
ΠΑΣΤΑΚΑ ΧΑΤΪΔΩ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2012**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

### ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περιεχόμενα	2-4
-------------	-----

#### ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Εισαγωγή	5
1.1 Η αναπνοή και η σημασία της	6-7
1.2 Η φυσιολογία της αναπνοής	
1.2.1 Η ρύθμιση της αναπνοής	7-8
1.2.2.1 Ο ρυθμιστής της αναπνοής	9-11
1.2.2.2 Οι εκτελεστές των νευρικών εντολών	11
1.2.2.3 Οι Υποδοχείς	11-12
2. Αναπνευστική Ανεπάρκεια	
2.1 Ταξινόμηση της αναπνευστικής ανεπάρκειας	13-14
2.2 Αναπνευστική ανεπάρκεια με χαμηλή PaO <sub>2</sub> και φυσιολογική ή χαμηλή PaCO <sub>2</sub> (τύπου I )	
2.2.1 Παθοφυσιολογία	14-15
2.2.2 Αίτια οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου I (Ανεπάρκεια Οξυγόνωσης)	15-16
2.3 Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων	
2.3.1 Ορισμός	17
2.3.2 Κλινική Εικόνα	17-18
2.3.3 Αιτιολογικοί Παράγοντες	18-19
2.3.4 Παθολογοανατομική Εικόνα	19
2.3.5 Παθογένεια	19-21
2.3.6 Επιδημιολογία	21-22
2.3.7 Παθοφυσιολογία	22-23
2.3.8 Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση	24
2.3.9 Πρόγνωση	24

3. Αναπνευστική ανεπάρκεια με χαμηλή PaO <sub>2</sub> και αυξημένη PaCO <sub>2</sub> (υποξαιμική και υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I ή τύπου II)	25
3.1. Παθοφυσιολογία	25-26
3.2. Αίτια Αναπνευστικής Ανεπάρκειας τύπου II (Ανεπάρκεια Αερισμού)	27-29
4. Πνευμονοπάθειες που προκαλούνται από φάρμακα	30
4.1. Μορφές Εμφάνισης	30-31
4.2. Παρεγχυματικές Βλάβες	31-33
4.3. Μηχανισμοί τοξικότητας	33-34
4.4. Διάγνωση	34-35
5. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια	
5.1. Πρόλογος	36
5.2. Ορισμός της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας	36-38
5.3. Επιδημιολογία	38-39
5.4. Αιτιολογία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας	39-40
5.4.1. Η Καπνιστική Συνήθεια	40-41
5.4.2. Η Ρύπανση της Ατμόσφαιρας	41
5.4.3. Επαγγελματικοί Παράγοντες	41
5.4.4. Η Υπεραντιδραστικότητα των Αεραγωγών	42
5.4.5. Οι Λοιμώξεις	42-43
5.4.6. Το Οινόπνευμα και άλλοι Διαιτητικοί Παράγοντες	43
5.4.7. Γενετικοί Παράγοντες	43-44
6. Κλινική εικόνα της ΧΑΠ	44-46
7. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας	
7.1. Ορισμός	47-48
7.2. Η Συχνότητα των Παροξύνσεων	48
7.3. Επιδημιολογία	48-50
7.4. Αναπνευστική Υποστήριξη	
7.4.1. Ιστορικά στοιχεία	50-51
7.4.2. Ορισμός	51-52
7.4.3. Επιπλοκές MEMA	53
7.4.4. Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, για εφαρμογή MEMA	53-56

<b>ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</b>	56
8. Περιγραφή της μελέτης	
8.1 Σκοπός της μελέτης	57
8.2 Υλικό και μέθοδος	57-58
8.3 Στατιστικά	58
8.4 Αποτελέσματα	59-65
9. Συζήτηση	66-69
10. Συμπεράσματα	69
11. Περίληψη	
11.1 Ελληνική Περίληψη	70-71
11.2 Αγγλική περίληψη	72-73
12. Βιβλιογραφικές Αναφορές	74-76

## **ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

### **1.1 Η ΑΝΑΠΝΟΗ ΚΑΙ Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ**

Η αναπνοή είναι η διαδικασία διακίνησης του αέρα μέσα και έξω από τους πνεύμονες. Αερόβια οργανισμών απαιτούν οξυγόνο για την απελευθέρωση ενέργειας μέσω της αναπνοής, με τη μορφή του μεταβολισμού των πλούσιων σε ενεργειακά αποθέματα μόρια, όπως η γλυκόζη. Η αναπνοή είναι η διαδικασία μεταφοράς του οξυγόνου, το οποίο είναι απαραίτητο για τις ζωτικές λειτουργίες, στον οργανισμό και απομάκρυνσης του διοξειδίου του άνθρακα από αυτόν. Η ανταλλαγή των αερίων πραγματοποιείται στις πνευμονικές κυψελίδες με παθητική διάχυση των αερίων μεταξύ του κυψελιδικού αερίου και το αίμα στα πνευμονικά τριχοειδή αγγεία. Μόλις αυτά τα διαλυμένα αέρια περάσουν στο αίμα, η καρδιά μέσω του κυκλοφορικού συστήματος, τα μεταφέρει σε όλο το σώμα.

Η λειτουργία της αναπνοής, δηλαδή η ανταλλαγή των αερίων  $O_2$  και  $CO_2$  μεταξύ του περιβάλλοντος και των κυττάρων των ιστών, διακρίνεται σε *έξω* και *έσω αναπνοή*. Η *έξω αναπνοή* αναφέρεται στην ανταλλαγή των αερίων μεταξύ του περιβάλλοντος και του αίματος, ενώ η *έσω αναπνοή* στην ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αίματος και των ιστών. Όταν αναφερόμαστε στον όρο *‘αναπνοή’* εννοείται η *έξω αναπνοή* η οποία επιτελείται με τη συνεργασία πολλών οργάνων (αναπνευστικό κέντρο, νεύρα, μύες, θωρακικό τοίχωμα, πνεύμονες, καρδιά), που έχουν ως σκοπό την ανταλλαγή των αερίων. Η αναπνευστική ανεπάρκεια εκφράζεται με διαταραχή της *έξω αναπνοής*. Με τον όρο Αναπνευστική Ανεπάρκεια εκφράζεται η αδυναμία του αναπνευστικού συστήματος να εκπληρώσει τη λειτουργία της ανταλλαγής του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα κατά την ηρεμία και κατά την άσκηση. Για το λόγο αυτό η διάγνωσή της απαιτεί την ανάλυση των αερίων του αίματος. Συνεπώς ως Αναπνευστική Ανεπάρκεια ορίζεται η κατάσταση κατά την οποία ο οργανισμός αδυνατεί να ανταποκριθεί στις απαιτήσεις των ιστών και των οργάνων του, για

οξυγόνο. Η διαταραχή αυτή της αναπνευστικής λειτουργίας χαρακτηρίζεται διαγνωστικά από ελάττωση της  $\text{PaO}_2$  με ή χωρίς αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ .

Διάφοροι ερευνητές θέλησαν να δώσουν συγκεκριμένες τιμές των οριακών τιμών των αερίων του αρτηριακού αίματος σε σχέση με τον καθορισμό της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Έτσι ο Campbell J.M (1965) πρότεινε να θεωρείται ως αναπνευστική ανεπάρκεια όταν η  $\text{PaO}_2$  είναι μικρότερη από 60 mmHg ή και η  $\text{PaCO}_2$  πάνω από 49 mmHg και με τις προϋποθέσεις : η μέτρηση να γίνεται πάντα σε ηρεμία του εξεταζόμενου και ο εξεταζόμενος να αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα και να μην υπάρχει ενδοκαρδιακή επικοινωνία αίματος (shunt) ή μεταβολική αλκάλωση, που μπορεί να προκαλεί αντισταθμιστική αύξηση της  $\text{PaCO}_2$ . Οι Johanson W.G. και Peters J.I. (1988) προτείνουν ως οριακές τιμές των αερίων του αίματος τις παρακάτω:  $\text{PaO}_2 < 60$  mmHg και  $\text{PaCO}_2 > 45$  mmHg.

Η οριακή τιμή των 60 mmHg για την  $\text{PaO}_2$  επιλέγει επειδή αυτή καθορίζει το σημείο κάτω από το οποίο η καμπύλη κορεσμού της αιμοσφαιρίνης εμφανίζει απότομη κλίση και μεγάλη πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο. Κάτω από το σημείο αυτό το μεταφερόμενο στους ιστούς οξυγόνο μειώνεται περισσότερο καθώς ελαττώνεται η  $\text{PaO}_2$ . Σήμερα χρησιμοποιείται η μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης με το παλμικό οξύμετρο και λαμβάνεται ως οριακή τιμή η  $P_{90}$ , δηλαδή η  $\text{PaO}_2$  στην οποία ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε οξυγόνο είναι 90%. Ο δείκτης αυτός του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης έχει καλύτερη κλινική εφαρμογή.<sup>1</sup>

## **1.2 Η ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΑΝΑΠΝΟΗΣ**

### **1.2.1 Η Ρύθμιση της Αναπνοής**

Όπως προαναφέραμε η βασική λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος είναι η παροχή οξυγόνου στους ιστούς του σώματος και η αποβολή απ' αυτούς του διοξειδίου του άνθρακος, σύμφωνα με την εκάστοτε μεταβολικές απαιτήσεις του οργανισμού. Αλλά και η οξεοβασική ισορροπία του οργανισμού σε σημαντικό βαθμό, ρυθμίζεται με την λειτουργία της αναπνοής.

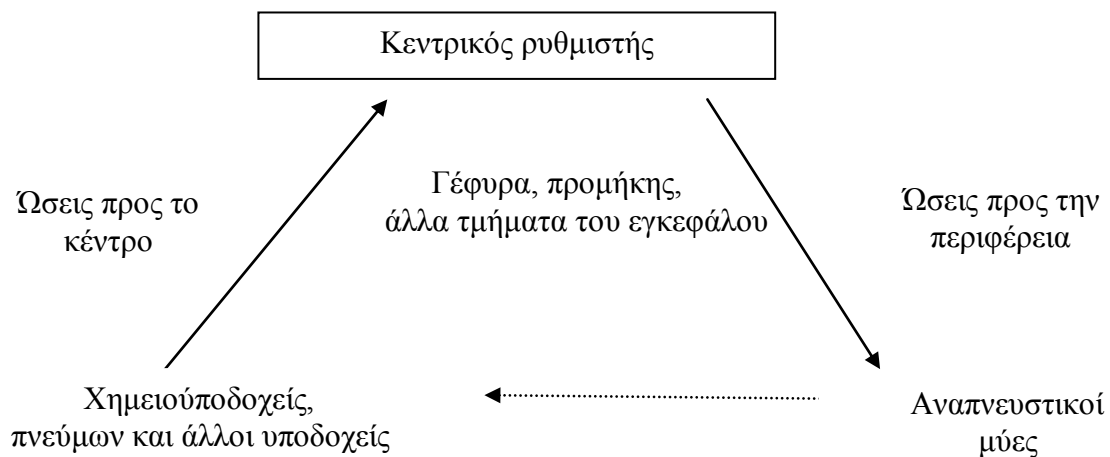
Ο έλεγχος της αναπνοής διενεργείται από δύο ανατομικά ξεχωριστούς, αλλά λειτουργικά στενά συνδεδεμένους νευρικούς σχηματισμούς:

- Το αυτόματο ( μεταβολικό) σύστημα ελέγχου της αναπνοής και
- Το βουλητικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής

Το αυτόματο σύστημα ελέγχου της αναπνοής ανατομικά εντοπίζεται στον προμήκη και στη γέφυρα , ενώ το βουλητικό στο φλοιό του εγκεφάλου. Το σύστημα ελέγχου της αναπνοής αποτελείται από τρία βασικά στοιχεία , τα οποία συνδέονται μεταξύ τους και αλληλοεπηρεάζονται λειτουργικά και είναι:

1. Ο ρυθμιστής (controller) που εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα ,
2. Οι εκτελεστές (effectors) των εντολών του ρυθμιστικού και
3. Οι υποδοχείς (sensors) των ερεθισμάτων εκ της περιφέρειας ( Σχήμα 1)

## ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ



**Σχήμα 1.** Μηχανισμός ρύθμισης της αναπνοής



### **1.2.2.1 Ο Ρυθμιστής της Αναπνοής**

Ο ρυθμιστής της αναπνοής, που εντοπίζεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα, αποτελείται από ομάδες νευρικών κυττάρων και όχι από καθορισμένα κέντρα με νευρικούς πυρήνες. Οι ομάδες αυτών των κυττάρων βρίσκονται στο στέλεχος του εγκεφάλου ( γέφυρα, προμήκη), στο φλοιό του εγκεφάλου και στο νωτιαίο μυελό. Αυτές οι ομάδες κυττάρων (‘κέντρα’) συνδέονται ανατομικά και αλληλοεπηρεάζονται λειτουργικά, ενώ μέσω των νευρικών τους ώσεων προς τους αναπνευστικούς μυς επιτελείται η λειτουργία της αναπνοής. Τα ‘κέντρα’ αυτά λαμβάνουν γνώση για τα συμβαίνοντα στην περιφέρεια σε σχέση με την αναπνοή, από τους διάφορους υποδοχείς ( μηχανικούς, χημικούς), αλλά και ελκύουν αυτόνομες νευρικές ώσεις μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου προς τους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα.

#### **A) Ο προμήκης**

Στον προμήκη μυελό έχουν εντοπισθεί δύο σημαντικές ομάδες νευρικών κυττάρων, οι οποίες εξασφαλίζουν την αυτόματη αναπνοή. Οι ομάδες αυτές είναι αθροίσματα κυττάρων που βρίσκονται αμφοτερόπλευρα στον προμήκη και ανάλογα με την θέση διακρίνονται σε :

- Ραχιαία (οπίσθια) αναπνευστική ομάδα (dorsal respiratory group– DRG)
- Κοιλιακή (πρόσθια) αναπνευστική ομάδα (ventral respiratory group– VRG)

Η πρώτη ομάδα (DRG) νευρικών κυττάρων αποτελείται κυρίως από εισπνευστικούς νευρώνες, οι όποιοι με άλλους ανώτερους κινητικούς νευρώνες φέρονται στα εισπνευστικά κύτταρα των πρόσθιων κερμάτων του νωτιαίου μυελού. Το εκπεμπόμενο από την DRG σήμα ‘έχει σταδιακά ανιούσα μορφή και διακόπτεται απότομα. Ο ρυθμός ανόδου του σήματος επηρεάζει τον αναπνεόμενο όγκο, ενώ το μέγιστο ύψος του σήματος επηρεάζει τη ν αναπνευστική συχνότητα.

Η δεύτερη ομάδα (VRG) νευρικών κυττάρων περιλαμβάνει τέσσερις πυρήνες οι οποίοι είναι:

A) ο οπίσθιος (ουραίος) μικτός πυρήνας, ο οποίος είναι κυρίως εκπνευστικός, παρέχει ώσεις στον εκπνευστικούς μυς της αντίθετης πλευράς

B) ο μικτός πυρήνας που ρυθμίζει την διαστολή του φάρυγγα , λάρυγγος και την λειτουργία της γλώσσας

Γ) ο παράμικτος πυρήνας είναι κυρίως εκπνευστικός και ρυθμίζει την συστολή των εισπνευστικών μυών της αντίθετης πλευράς

Δ) το σύμπλεγμα Botzinger που έχει εκπνευστικές λειτουργίες

Η VRG υπό συνθήκες ηρεμίας είναι κατά κανόνα ανενεργής και δε συμβάλει στη γέννηση του βασικού αναπνευστικού ρυθμού. Όταν χρειάζεται να αυξηθεί ο αερισμός εμφανίζεται δραστηριότητα στη VRG που ενισχύει την αναπνοή ενώ υποομάδα νευρώνων εκτός της VRG εκπέμπει εκπνευστικές ώσεις προς του κοιλιακούς μύες ώστε η εκπνοή να μην εξαρτάται μόνον από την παθητική ελαστική επαναφορά των πνευμόνων και του θωρακικού τοιχώματος, αλλά να γίνεται και ενεργητικά.

## **B) Η Γέφυρα**

Τα αναπνευστικά κύτταρα της γέφυρας εμφανίζουν δραστηριότητα τόσο στην εισπνοή όσο και στην εκπνοή και μάλιστα θεωρείται ότι συμβάλουν στην ομαλή μετάβαση από την μία φάση της αναπνοής στην άλλη. Στη γέφυρα υπάρχουν δύο ρυθμιστικά κέντρα:

- Το απνευστικό κέντρο ( apneustic center –APC) και το
- Πνευμοταξικό κέντρο ( pneumotaxic center –PC)

Το πνευμοταξικό κέντρο θεωρείται ότι δρα ως λεπτός ρυθμιστής του τύπου της αναπνοής , υπό την έννοια του καθορισμού τόσο του αναπνεόμενου όγκου, όσο και του χρονικού επιμερισμού των δύο φάσεων της αναπνοής. Αυτό γίνεται μέσω της τροποποίησης της απαντήσεως στα εισαγόμενα ερεθίσματα, που οφείλονται στην υποξαιμία, στην υπερκαπνία και την πνευμονική διάταση.

Το απνευστικό κέντρο λειτουργεί ως φυσιολογικός εισπνευστικός ανασταλτικός μηχανισμός. Όταν αυτός ο εισπνευστικός μηχανισμός είναι ελαττωματικός, το αποτέλεσμα είναι άπνευση ή παρατεταμένη εισπνοή και αυτό οφείλεται στην ανεξέλεγκτη δραστηριότητα των εισπνευστικών κέντρων του προμήκου.

## **Γ) Ο φλοιός του εγκεφάλου και άλλα κέντρα υψηλότερα της γέφυρας**

Ο φλοιός του εγκεφάλου αποτελεί το βουλευτικό σύστημα ελέγχου της αναπνοής. Η ρύθμιση της αναπνοής σχετίζεται με τη θέληση ή την συμπεριφορά. Η διέγερση μερικών τμημάτων του φλοιού του εγκεφάλου αναστέλει τις αναπνευστικές κινήσεις, ενώ η διέγερση άλλων τμημάτων του φλοιού προκαλεί αύξηση της συχνότητας της αναπνοής

#### **Δ) Ο νωτιαίος μυελός**

Οι νευράξονες που προέρχονται από τον προμήκη μυελό, το φλοιό και όλα τα κέντρα πάνω από το νωτιαίο μυελό και που έχουν σχέση με την αναπνοή, κατέχονται στη λευκή ουσία του νωτιαίου μυελού. Οι αναπνευστικοί νευράξονες που καταλήγουν στα πρόσθια κέρατα, αποτελούν την τελική οδό του νευρικού συστήματος ελέγχου της αναπνοής. Άλλοι κινητικοί νευράξονες από τα πρόσθια κέρατα καταλήγουν στους αναπνευστικούς μυς, με αποτέλεσμα την αναπνοή σύμφωνα με την κεντρική ρύθμιση.

#### **1.2.2.2 Οι Εκτελεστές των Νευρικών Εντολών**

Οι ουσιαστικοί εκτελεστές (effectors) των νευρικών εντολών για την επιτέλεση της αναπνοής είναι οι αναπνευστικοί μύες. Η δράση των αναπνευστικών μυών καθορίζεται κάθε στιγμή από τις ανάγκες του οργανισμού για αερισμό ( πρόσληψη  $O_2$  και αποβολή  $CO_2$ ), και αυτό ρυθμίζεται από τα διάφορα ρυθμιστικά κέντρα του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι ολοκληρωμένες νευρικές ώσεις από υπερνωτιαίες και νωτιαίες νευρικούς οδούς μεταβιβάζεται στους αναπνευστικούς μυς μέσω των άλφα κινητικών νευρικών ινών οι οποίες νευρούν τις συσταλτικές ίνες κάθε μυός.

Εκτός από τους βασικούς αναπνευστικούς μυς (μεσοπλεύριοι, διάφραγμα, κοιλιακοί) των οποίων η λειτουργία ρυθμίζεται κεντρικά, κεντρικοί νευρικοί μηχανισμοί ρυθμίζουν την συμμετοχή στην αναπνοή και των σκελετικών μυών των ανωτέρω αεραγωγών καθώς και εκείνη των λείων μυών και βλεννογονίων αδένων άνωθεν του τραχειοβρογχικού δένδρου (μυών της γλώσσας, του φάρυγγος, του λάρυγγος). Κατά τη φυσιολογική αναπνοή η αντίσταση στη ροή του αέρος εντός των ανωτέρων αεραγωγών μειώνεται κατά τη εισπνοή και αυξάνει λίγο κατά την εκπνοή. Με αυτόν τον τρόπο της αντιθέτου δράσεως, η αντίσταση παραμένει σταθερή.

#### **1.2.2.3 Οι Υποδοχείς**

Διακρίνονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- Στους χημειούποδοχείς, που είναι ευαίσθητοι στις μεταβολές χημικών παραγόντων και
- Στους μηχανούποδοχείς που είναι ευαίσθητοι σε επιδράσεις μηχανικών παραγόντων ή σε μεταβολές μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών

Ανιχνεύουν συγκεκριμένα ερεθίσματα και χρησιμεύουν ως πληροφοριοδότες του ρυθμιστή της αναπνοής.

α) Οι χημειούποδοχοί

Ανιχνεύουν και απαντούν μεταβολές στη χημική σύσταση του αίματος ή άλλου υγρού γύρω από αυτούς και διακρίνονται σε κεντρικούς και περιφερικούς. Οι κεντρικοί ανιχνεύουν κυρίως μεταβολές της  $\text{PaCO}_2$  και του  $\text{PH}$ , ενώ οι περιφερικοί μεταβολές κυρίως της  $\text{PaO}_2$  και κατά δεύτερο λόγο την αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  και της  $[\text{H}^+]$ .

Οι *περιφερικοί υποδοχοί* είναι τα καρωτιδικά σωματίδια και τα αορτικά σωματίδια. Τα καρωτιδικά σωματίδια βρίσκονται στο διχασμό της καρωτίδας και εκπέμπουν ώσεις προς το αναπνευστικό κέντρο μέσω του γλωσσοφαρυγγικού νεύρου, ενώ τα αορτικά σωματίδια βρίσκονται πάνω και κάτω από το αορτικό τόξο και εκπέμπουν ώσεις προς κέντρο μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου. Η υποξαιμία, η υπερκαπνία και η οξέωση αυξάνουν τις νευρικές ώσεις από τα καρωτιδικά σωματίδια και αντανακλαστικά αυξάνουν τον αερισμό.

Οι *κεντρικοί υποδοχοί* βρίσκονται εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σε πτώση του  $\text{PH}$  προκαλούν αύξηση του αερισμού, ενώ σε αύξηση του σε μείωση αερισμού. Κάθε μεταβολή του  $\text{PH}$  του αίματος ακολουθείται από μεταβολή του  $\text{PH}$  του μεσοκυττάριου υγρού του εγκεφάλου και επομένως και των κυττάρων των κεντρικών χημειούποδοχών, με αποτέλεσμα την ανταπόκριση του αερισμού στις μεταβολικές οξεοβασικές διαταραχές.

β) Οι μηχανούποδοχοί

Διακρίνονται σε ενδοπνευμονικούς και σε εξωπνευμονικούς και ανιχνεύουν κυρίως μεταβολές μηχανικών ιδιοτήτων των ιστών, όπως π.χ. διάταση και είναι ευαίσθητοι σε επιδράσεις επί των ιστών μηχανικών παραγόντων.<sup>2</sup>

## **2. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ**

### **2.1 Ταξινόμηση της Αναπνευστικής Ανεπάρκειας**

Η Αναπνευστική Ανεπάρκεια διακρίνεται σε δύο τύπους. Στον τύπο I αναπνευστικής ανεπάρκειας (υποξαιμικός) υπάρχει μόνο διαταραχή της οξυγόνωσης των ιστών και των οργάνων και εκδηλώνεται με χαμηλή  $PaO_2$  και φυσιολογική ή χαμηλή  $PaCO_2$ , ενώ στον τύπο II αναπνευστικής ανεπάρκειας (υποξαιμικός και υπερκαπνικός) υπάρχει ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού και εκδηλώνεται με χαμηλή  $PaO_2$  αλλά και υψηλή  $PaCO_2$ .

Μία άλλη διαίρεση, που αναφέρεται συχνά από τους κλινικούς ιατρούς είναι εκείνη που βασίζεται στην οξεία ή την χρόνια διαταραχή των αερίων του αίματος. Η απότομη και πρόσφατη εμφάνιση της διαταραχής των αερίων του αίματος χαρακτηρίζεται ως οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ οι χρόνιες διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας με διαταραχή των αερίων του αρτηριακού αίματος χαρακτηρίζονται ως χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. Στην οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια οι διαταραχές των αερίων του αίματος συμβαίνουν εντός λεπτών ή μερικών ωρών. Στην χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια οι διαταραχές αυτές συμβαίνουν σε διάστημα αρκετών ημερών ή και περισσότερο.

Η αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I χαρακτηρίζεται ως οξεία ή χρόνια ανάλογα με τα κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα. Η οξεία υποξυγοναιμία αυξάνοντας τις κατεχολαμίνες, προκαλεί ταχυκαρδία και αύξηση της συστηματικής και της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης. Η χρόνια δε υποξυγοναιμία προκαλεί αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αύξηση ερυθροποιητίνης) και ελάττωση της συγγένειας της Hb με το  $O_2$ . Έτσι στα κλινικά σημεία της χρόνιας υποξυγοναιμίας συγκαταλέγονται, εκτός από την αύξηση των πνευμονικών αγγειακών αντιστάσεων, η αύξηση του Ht και η προς τα δεξιά απόκλιση της καμπύλης διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης.

Η τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια χαρακτηρίζεται ως οξεία όταν το pH του αρτηριακού αίματος είναι όξινο. Αντίθετα, όταν δίδεται στους νεφρούς ο απαιτούμενος χρόνος να κατακρατήσουν διττανθρακικά και να αποκαταστήσουν την τιμή του pH σε φυσιολογικά επίπεδα, τότε γίνεται λόγος για χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια αερισμού.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των ασθενών με οξεία ή χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια συνήθως είναι διαφορετικές. Επομένως κατά την οξεία αναπνευστική

ανεπάρκεια οι εκδηλώσεις της κλινικής εικόνας του ασθενούς είναι συνήθως έντονες, εμφανείς και μπορεί να θέσουν σε άμεσο κίνδυνο την υγεία του ασθενούς. Στην χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια οι κλινικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι ήπιες ή ακόμα και να λείπουν. Πολύ πιθανό επίσης είναι το ενδεχόμενο η κλινική εικόνα του ασθενούς να μην συμβαδίζει με τις διαταραχές των αερίων του αίματος. Το γεγονός αυτό οφείλεται στο ότι δεν είναι απαραίτητη μόνο η πρόσληψη του οξυγόνου και η αποβολή του διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ του φλεβικού αίματος και του περιβάλλοντος δια των πνευμόνων (όπως καθορίζει η αναπνευστική ανεπάρκεια), αλλά και η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς δια της κυκλοφορίας και της αιμοσφαιρίνης.

## **2.2 Αναπνευστική Ανεπάρκεια και φυσιολογική ή χαμηλή PaCO<sub>2</sub> (τύπου I ΑΑ)**

### **2.2.1 Παθοφυσιολογία**

Η τύπου I ΑΑ προκαλείται από διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας, οι οποίες προκαλούν κυρίως υποξυγοναιμία, υπάρχει δηλαδή μόνο διαταραχή της οξυγόνωσης των ιστών και των οργάνων και εκδηλώνεται με χαμηλή PaO<sub>2</sub> και φυσιολογική ή χαμηλή PaCO<sub>2</sub>. Η υποξυγοναιμία προκαλείται από διαταραχές της σχέσης αερισμού προς την αιμάτωση (V/Q), από αύξηση του ενδοπνευμονικού shunt (φλεβο - αρτηριακής παράκαμψης) ή από διαταραχή στη διάχυση των αερίων.

#### **1. Διαταραχή της σχέσης V/Q**

Η διαταραχή της σχέσης αερισμού προς την αιμάτωση αποτελεί τη συχνότερη αιτία υποξυγοναιμίας. Μία περιοχή του πνεύμονα υποαερίζεται σε σχέση με την αιμάτωση, όταν οι αντιστάσεις των βρόγχων είναι αυξημένες (π.χ σε αποφρακτική πνευμονοπάθεια) ή όταν η πνευμονική ενδοτικότητα είναι ελαττωμένη (π.χ στην πνευμονική ίνωση). Στις περιπτώσεις αυτές η σχέση V/Q είναι ελαττωμένη, διότι και ο αερισμός ελαττώνεται. Το αίμα που αρδεύει τις περιοχές αυτές καθώς εισέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία έχει ελαττωμένη PO<sub>2</sub> και προκαλεί ελάττωση του

αρτηριακού οξυγόνου ( $PaO_2$ ). Η υποξυγοναιμία που προκαλείται από τη διαταραχή της σχέσης  $V/Q$  χαρακτηρίζεται από: α) Αυξημένη κυψελίδα – αρτηριακή διαφορά  $O_2$ , β) Θεραπεύεται εύκολα όταν αυξηθεί η πυκνότητα του εισπνεόμενου οξυγόνου. Στις περιοχές όπου είναι χαμηλή η  $V/Q$ , υπάρχει ακόμα αερισμός επομένως η μικρή αύξηση του εισπνεόμενου οξυγόνου είναι αρκετή για να προκαλέσει σημαντική αύξηση του κυψελιδικού και κατά επέκταση και του αρτηριακού οξυγόνου.

## 2. Αύξηση της ενδοπνευμονικής φλεβο-αρτηριακής παράκαμψης (shunt)

Το shunt εκφράζει το ποσό της καρδιακής παροχής που φθάνει στη μεγάλη κυκλοφορία, χωρίς να περάσει από τις πνευμονικές περιοχές όπου γίνεται η ανταλλαγή των αερίων του αίματος, δηλαδή η σχέση  $V/Q$  σε αυτές τις περιοχές είναι μηδέν. Οι περιοχές αυτές αιματώνονται αλλά δεν αερίζονται γεγονός που συμβαίνει σε καρδιακό ή φλεγμονώδες πνευμονικό οίδημα (ARDS), πνευμονίες, ατελεκτασίες, ινώσεις κ.α. Η υποξυγοναιμία σε αυτή την περίπτωση χαρακτηρίζεται από:

α) Την ανθεκτικότητα της υποξυγοναιμίας στη θεραπεία με οξυγόνο. Ακόμη και εισπνοή 100%  $O_2$  ελάχιστα βελτιώνει την  $PaO_2$  (οι περιοχές του shunt δεν αερίζονται και το αίμα τους θα έχει  $PO_2$  ίση προς αυτή του φλεβικού αίματος),

β) Την αυξημένη κυψελίδα–αρτηριακή διαφορά του  $O_2$ . Οι πνευμονοπάθειες που προκαλούν τύπου I Αναπνευστική Ανεπάρκεια έχουν συνήθως φυσιολογική ή ελαττωμένη  $PaCO_2$ . Αύξηση της τελευταίας παρατηρείται μόνο σε επιπλοκές που προκαλούν ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού (VA).<sup>3</sup>

## 3. Διαταραχή στη διάχυση των αερίων

Η διάχυση των αερίων δια της τριχοειδοκυψελιδικής μεμβράνης είναι παθητική και διέπεται από το νόμο του Fick. Σύμφωνα με αυτόν, η ταχύτητα μεταφοράς ενός αερίου μέσα από ένα στρώμα ιστού είναι ανάλογη προς την έκταση της επιφάνειας του στρώματος και τη διαφορά των μερικών πιέσεων του αερίου που υπάρχει στις δύο πλευρές της επιφάνειας και αντιστρόφως ανάλογη προς το πάχος του ιστού

$$V = A/T \times d \times (P_1 - P_2)$$

Όπου  $V$  = ο όγκος αερίου που περνά από τη μεμβράνη στη μονάδα του χρόνου,  $A$  = η έκταση μεμβράνης,  $T$  = το πάχος της μεμβράνης  $d$  = ο συντελεστής διαλυτότητας

Διαταραχή στη διάχυση των αερίων έχουμε στη πνευμονική ίνωση.

### **2.2.2 Αίτια Οξείας Αναπνευστικής Ανεπάρκειας Τύπου I (Ανεπάρκεια Οξυγόνωσης)**

Τα αίτια της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας τύπου I μπορεί να είναι πνευμονικά, αγγειακά ή να οφείλεται σε παθήσεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Η αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I δεν προκαλείται από εξωπνευμονικά νοσήματα.

#### **Πνευμονικά αίτια**

- Βρογχικό άσθμα
- Πνευμονία
- Πνευμοθώρακας
- Παρόξυνση προϋπάρχουσας πνευμονικής νόσου (ΧΑΠ, βρογχιεκτασίες, διάμεση πνευμονοπάθεια )
- Πνευμονική αιμορραγία
- Σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας των ενηλίκων
- Πνευμονοκονιώσεις
- Κοκκιωματώδη νοσήματα των πνευμόνων

#### **Αγγειακά αίτια**

- Πνευμονική θρομβοεμβολή
- Πνευμονική λιπώδης εμβολή
- Καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
- Ενδοκαρδιακή διαφυγή (shunt)
- Αρτηριοφλεβώδης δυσπλασία πνεύμονα
- Πνευμονική αρτηριακή υπέρταση
- Λεμφαγγειακή πνευμονική καρκινωμάτωση



### **Αίτια από το ανώτερο αναπνευστικό**

- Οξεία επιγλωττίτιδα
- Όγκος ή ξένο σώμα <sup>4</sup>

## **2.3 Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων**

### **2.3.1 Ορισμός**

Το Σύνδρομο Αναπνευστικής Δυσχέρειας των Ενηλίκων (ΣΑΔ) καθιερωμένο ως ARDS (Adult Respiratory Syndrome) αποτελεί μία κατάσταση οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, η οποία επιδεινώνεται προοδευτικά. Πρόκειται για επακόλουθο κλινικών διαταραχών, που προσβάλλουν το πνευμονικό παρέγχυμα μέσω των αεροφόρων οδών ή την πνευμονική κυκλοφορία και αποδιοργανώνουν την περιφερική λειτουργική μονάδα του πνεύμονα, δηλαδή τις κυψελίδες, τα τριχοειδή και το διάμεσο ιστό των πνευμόνων.

### **2.3.2 Κλινική Εικόνα**

Η κλινική εισβολή του ΣΑΔ μπορεί να είναι δραματική ή ύπουλη. Συχνά ανάμεσα στην πρωταρχική βλάβη (π.χ. shock, σήψη ή πολλαπλά τραύματα ) και τη μεταγενέστερη πλήρη εμφάνιση των κλινικών, ακτινολογικών και παθοφυσιολογικών χαρακτηριστικών, υπάρχει μία λανθάνουσα περίοδος από 24 έως 48 ώρες. Τις περισσότερες φορές δεν αναφέρεται ιστορικό προηγούμενης αναπνευστικής ή καρδιακής νόσου.

Τα κλινικά σημεία του ΣΑΔ είναι :

- η έντονη δύσπνοια
- η ταχύπνοια
- οι δύσκολες αναπνοές
- η εισολκή των μεσοπλεύριων διαστημάτων και
- η κυάνωση που είναι ανθεκτική στην στη χορήγηση οξυγόνου.
- 

Τα ακτινολογικά και παθοφυσιολογικά σημεία του ΣΑΔ είναι:

- οι διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις αμφοτερόπλευρα
- η διαγραφή του βρογχικού δικτύου
- το φυσιολογικό μέγεθος της καρδιάς
- η ελάττωση της ευενδοτότητας του πνεύμονα ( $< 30 \text{ cc/cmH}_2\text{O}$  )
- η αύξηση της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς  $\text{O}_2 \text{ P(A-a)DO}_2$
- ο αυξημένος αερισμός ανά λεπτό
- η  $\text{PaO}_2 < 55 \text{ mmHg}$  με  $\text{FiO}_2 > 0.5$  και ο δείκτης οξυγόνωσης  $\text{PaO}_2 / \text{FiO}_2 < 110$  (μερικοί χρησιμοποιούνε το δείκτη οξυγόνωσης από 110 έως 150 με ευρύτερη διακύμανση )

Η βαριά δύσπνοια χαρακτηρίζεται από ταχύπνοια με δύσκολες αναπνοές (συχνότητα αναπνοών  $> 30/\text{min}$ ). Η εισολκή των μεσοπλεύριων διαστημάτων υποδηλώνει την ελαττωμένη ευενδοτότητα . Χαρακτηριστική είναι η υποξυγοναιμία η οποία είναι ανθεκτική στην 100% χορήγηση οξυγόνου, όπως και η πιθανή κυάνωση.

Η φυσική εξέταση του ασθενούς δεν είναι ωστόσο πάντοτε αποκαλυπτική. Τα ακροαστικά ευρήματα παρά την έντονη δύσπνοια και τις αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις, είναι συνήθως ελάχιστα. Ειδικά οι χαρακτηριστικοί μικροφυσαλιδώδεις ρόγχοι των εκκρίσεων στους μεγάλους βρόγχους και οι τρίζοντες που χαρακτηρίζουν την ίνωση δεν ακούγονται. Κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού ακούγεται μία τραχεία σύντομη εισπνοή και μία μάλλον φυσιολογική εκπνοή. Στα τελικά στάδια ακούγεται βρογχική αναπνοή. Δεν παρατηρούνται σημεία καρδιακής κάμψης, οι καρδιακοί τόνοι είναι φυσιολογικοί, χωρίς τρίτο και τέταρτο τόνο, ούτε καρδιακά φυσήματα εκτός και εάν υπάρχει βλάβη στο μυοκάρδιο. Η φλεβική πίεση μπορεί να αυξηθεί ελάχιστα χωρίς όμως εμφάνιση σημείων καρδιακής

κάμψης. Η πίεση από ενσφήνωση στα πνευμονικά τριχοειδή είναι φυσιολογική ( $P_{cw}$  <15 mmHg ).

### **2.3.3. Αιτιολογικοί Παράγοντες**

Οι αιτιολογικοί παράγοντες του ΣΑΔ είναι :

- Λοιμογόννοι παράγοντες (σήψη)
- Τοξικοί εισπνευστικοί παράγοντες
- Βαρίες βλάβες , shock (σηπτικό ή ολιγαϊμικό)
- Σύνδρομο διάχυτης τριχοειδικής διαρροής (στα πλαίσια της σήψης )
- Πνιγμός
- Πνευμονίες ( μικροβιακές ή από εισρόφηση )
- Εισπνοή καπνού
- Εκτεταμένα εγκαύματα
- Μεγάλο υψόμετρο
- Υπερβολική δόση ηρωίνης
- Νευρογενείς παράγοντες
- Παγκρεατίτιδα

### **2.3.4. Παθολογοανατομική Εικόνα**

Παρά την διαφορετική αιτιολογία, η ιστολογική εικόνα είναι παρόμοια σε όλες τις περιπτώσεις ΣΑΔ. Μακροσκοπικός, οι πνεύμονες είναι συμπαγείς, συμφορημένοι, με όψη ήπατος και βάρος 3-4 φορές μεγαλύτερο από το φυσιολογικό. Δεν τρίζουν και δεν επιπλέουν στο νερό. Σε τομές φαίνονται εστίες αιμορραγικής πύκνωσης που εναλλάσσονται με ζώνες εμφυσήματος. Η τραχεία και οι βρόγχοι περιέχουν αφρώδες οροαιματηρό υγρό. Η μικροσκοπική εξέταση δείχνει διάσπαρτες περιοχές ατελεκτασίας που συνδυάζονται με διάμεσο και κυψελιδικό οίδημα. Το οιδηματικό υγρό είναι αιματηρό και πλούσιο σε λευκώματα. Εναποθέσεις ινικής και υαλώδεις μεμβράνες παρατηρούνται στα κυψελιδικά τοιχώματα. Ακόμα είναι πιθανό να εμφανιστούν αγγειακές θρομβώσεις. Η βλάβη του κυψελιδικού επιθηλίου

(πνευμονοκύτταρα τύπου I και II ), παίζει βασικό ρόλο για την παραπέρα πορεία του συνδρόμου, τόσο από παθοφυσιολογική πλευρά όσο και από την πλευρά της αποκατάστασης των βλαβών κατά την ανάρρωση.

### **2.3.5 Παθογένεια**

Το ΣΑΔ είναι μία οξεία πνευμονική βλάβη η οποία εκδηλώνεται με αιφνίδια γενικευμένη φλεγμονή των πνευμόνων, η οποία δημιουργεί:

α ) πνευμονικό οίδημα μη καρδιογενούς αιτιολογίας

β ) οξεία πνευμονική υπέρταση

γ ) ελάττωση της ευενδοτότητας των πνευμόνων

δ) προοδευτική υποξυγοναιμία ανθεκτική στη χορήγηση οξυγόνου, οφειλόμενη σε διαταραχές αερισμού-αιματώσεως (χαμηλό V/Q ) με αυξημένο ενδοπνευμονικό shunt.

Αρχικά το ΣΑΔ θεωρήθηκε ως βλάβη που αφορά μόνο το πνευμονικό παρέγχυμα αργότερα όμως διαπιστώθηκε ότι πρόκειται για συστηματική βλάβη η οποία προσβάλλει τόσο τους πνεύμονες όσο και άλλα όργανα όπως οι νεφροί, το ήπαρ και συστήματα όπως το καρδιαγγειακό, το γαστρεντερικό και το ΚΝΣ.

Οι ασθενείς αρχικά είναι συμπτωματικοί, με μοναδικό εύρημα αυξημένους διάμεσους μεσολαβητές (mediators) στο αίμα και σταδιακά μπορεί να εξελιχθεί μέχρι βαριά ανεπάρκεια πολλών οργάνων. Η δυσλειτουργία των πνευμόνων είναι μία πρόιμη και εύκολα αναγνωρίσιμη κλινική εκδήλωση του συνδρόμου της δυσλειτουργίας πολλαπλών οργάνων, για δύο κύριους λόγους :

1. Οι πνεύμονες προσλαμβάνουν την ολότητα του κατά λεπτού όγκου αίματος (ΚΛΟΑ), οπότε έχουν να αντιμετωπίσουν ακέραια την ορμή των διάμεσων μεσολαβητών του αίματος, σε αντίθεση με άλλα όργανα τα οποία δέχονται μέρος μόνο αυτής της ορμής .

2. Η πνευμονική λειτουργία εξαρτάται απόλυτα από την ακεραιότητα της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Πολύ μικρές διαταραχές της μεμβράνης μπορούν να προκαλέσουν σημαντικές διαταραχές στην ανταλλαγή των αερίων του αίματος .

Χαρακτηριστικό σημείο στην παθογένεια του ΣΑΔ είναι οι έντονοι μηχανισμοί της φλεγμονής και οι εξ αυτών αντιδράσεις που μπορεί να οδηγήσουν σε δυσλειτουργία πολλαπλών οργάνων. Η παθογένεια αυτής της επιταχυνόμενης

φυσιολογικής απάντησης προέρχεται από περίπλοκες αλληλεπιδράσεις πολλαπλών ενδιάμεσων μεσολαβητών και δραστικών κυττάρων. Δεν είναι γνωστό για ποιό λόγο η φλεγμονώδης διαδικασία γίνεται ανεξέλεγκτη σε μερικούς μόνο ασθενείς. Η εξέλιξη της νόσου εξαρτάτε από τη βαρύτητα της βλάβης και τη διάρκεια της έκθεσης σε κάθε διάμεσο μεσολαβητή. Τα μακροφάγα, τα ουδετερόφιλα, τα αιμοπετάλια, το συμπλήρωμα, οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, τα πρωτεολυτικά ένζυμα, η ενδοτοξίνη, οι κυτοκίνες, τα εικοσανοειδή και ο μη φυσιολογικός αντιατελεκτασικός παράγοντας (surfactant) φαίνεται να εμπλέκονται στην ανεξέλεγκτη φλεγμονώδη διαδικασία. Όλες αυτές οι ουσίες έχουν βλαπτική επίδραση στους πνεύμονες και ιδιαίτερα στα πλαίσια της επιπλοκής με σήψη.

Η παθογένεια της νόσου μπορεί να χωριστεί τεχνικά σε τρεις φάσεις :

Τη φάση της έναρξης η οποία χαρακτηρίζεται από μία διαδικασία διέγερσης – ενεργοποίησης της φλεγμονής

Τη φάση της επέκτασης κατά την οποία παρατηρείται η επιστράτευση των κυττάρων που θα προκαλέσουν τη βλάβη, η ενεργοποίησή τους και η παραμονή τους στους ιστούς στόχους

Η φάση της βλάβης κατά την οποία γίνεται η διέγερση των δραστικών μηχανισμών (κυττάρων κ.τ.λ.) και η απελευθέρωση των συστατικών που θα προκαλέσουν την βλάβη στους ιστούς.

Στην πραγματικότητα η παθογένεια είναι μία πιο σύνθετη διαδικασία .Στην διαδικασία αυτή αλληλεπιδρούν διάφορα ερεθίσματα και δραστικά κύτταρα με ένα περίπλοκο και εντυπωσιακό τρόπο θετικών και αρνητικών διαμέσου ενός συστήματος ανατροφοδότησης το οποίο δεν έχει πάντα την ίδια κατάληξη. Παράγοντες οι οποίοι είναι γνωστοί για την ανοσορρυθμιστική τους ιδιότητα μπορούν να δράσουν καταστρεπτικά αλλά και αντιστρόφως ενεργοποιημένα κύτταρα γνωστά για τη βλαπτική τους επίδραση μπορούν να δράσουν ανοσορρυθμιστικά. Η θεραπευτική προσέγγιση μπορεί να στοχεύσει οποιαδήποτε φάση της παθογένειας.

### **2.3.6 Επιδημιολογία**

Η επιδημιολογία του ΣΑΔ σχετίζεται άμεσα με τον καθορισμό των ασθενών υψηλού κινδύνου ανάπτυξης του συνδρόμου. Οι συνθήκες υψηλού κινδύνου χωρίζονται σε δύο κατηγορίες: στις γενικές και στις ειδικές.

Γενικές συνθήκες σχετίζονται άμεσα με τον παθογενετικό μηχανισμό του συνδρόμου. Εάν επομένως ο μηχανισμός της παθογένειας οφείλεται σε βλάβη του πνεύμονα από εισπνοή τοξικών αερίων ή εισρόφηση υγρών ουσιών, τότε η ανάπτυξη του ΣΑΔ θα εξαρτηθεί από το βαθμό της τοξικότητας και από την πυκνότητα της ουσίας. Εάν ο μηχανισμός όμως είναι η συστηματική φλεγμονώδης διεργασία, η γνωστή ως κακοήθης συστηματική φλεγμονή, τότε η αρχική εκδήλωση είναι ένας προστατευτικός μηχανισμός τοπικής φλεγμονής η οποία μπορεί να οφείλεται είτε σε μικροβιακή λοίμωξη, είτε σε τραύμα. Ο μηχανισμός αυτός μπορεί να άρει την ευεργετική του δράση και να οδηγήσει σε καταστροφή ιστών και οργάνων. Όμως η τοπική αυτή φλεγμονή δεν εξελίσσεται πάντα σε ΣΑΔ και δυσλειτουργία οργάνων.

Στις ειδικές συνθήκες υψηλού κινδύνου υπάγονται :

- α) Η βαριά λοίμωξη
- β) Η βαριά συστηματική φλεγμονώδης αντίδραση που καταλήγει σε σηπτική κατάσταση ή σηπτικό shock, με επίπτωση για ΣΑΔ σε ποσοστό 40%
- γ) Η βαριά βλάβη με επίπτωση 25%
- δ) Η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου και η υπερδοσολογία φαρμάκων, κυρίως ναρκωτικών, με επίπτωση 10%
- ε) Άλλες αιτίες, όπως η παγκρεατίτιδα, η διάχυτη ενδαγγειακή πήξη και ο "παρολίγον" πνιγμός

### **2.3.7 Παθοφυσιολογία**

Η βλάβη της αναπνευστικής μονάδας του πνεύμονα ανεξάρτητα από την αιτία και τους μηχανισμούς που την προκαλούν, είναι πάντα η ίδια. Πρόκειται δηλαδή μια αύξηση της διαπερατότητας του ενδοθηλίου των τριχοειδών και του επιθηλίου των κυψελίδων, ακολουθεί η εξίδρωση και ο σχηματισμός αρχικά διάμεσου πνευμονικού οιδήματος και ακολούθως ενδοκυψελιδικού πνευμονικού οιδήματος μη καρδιογενούς αιτιολογίας. Η πνευμονική λειτουργία εξαρτάται από τις διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων και τη διαταραχή των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα.

## 1. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΜΗΧΑΝΙΚΩΝ ΙΔΙΟΤΗΤΩΝ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

Από τον έλεγχο των μηχανικών ιδιοτήτων του πνεύμονα στο ΣΑΔ επιβεβαιώνονται όλα τα χαρακτηριστικά περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθειας, με ελάττωση δηλαδή της ζωτικής χωρητικότητας (vc), του εκπνεόμενου μετά από προσπάθεια όγκου αέρα σε 1<sup>η</sup> (FEV<sub>1</sub>), της υπολειπόμενης λειτουργικής χωρητικότητας (FRC) και της ευενδοτότητας του πνεύμονα (compliance). Ο δείκτης Tiffeneau παραμένει φυσιολογικός. Πολλές φορές ελαττώνεται ο δείκτης διαχύσεως. Ο υπεραερισμός, η ταχύπνοια και η δύσπνοια που αποτελούν τα πρώιμα συμπτώματα, είναι αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών.

## 2. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΤΗΣ ΑΝΤΑΛΛΑΓΗΣ ΤΩΝ ΑΕΡΙΩΝ

Το διάμεσο υγρό, που συσσωρεύεται από την αύξηση της ενδοθηλιακής διαπερατότητας, περικυκλώνει και πιέζει τις κυψελίδες και τα βρογχιόλια (περιβρογχικό οίδημα) με αποτέλεσμα την στένωση ή την σύμπτωση τόσο των κυψελίδων όσο και των βρογχολίων. Τα τριχοειδή όμως, επειδή είναι ανθεκτικά στις παραπάνω πιέσεις, διατηρούν καλή αιμάτωση, οπότε οι διαταραχές αερισμού – αιματώσεως είναι αναπόφευκτες και μαζί με αυτές και η υποξία. Η διαταραχή του surfactant, το οποίο είναι απαραίτητο για τη ρύθμιση της κυψελιδικής σταθερότητας, έχει ως συνέπεια τη σύμπτωση των κυψελίδων ή την πλήρωσή τους με υγρό. Αποτέλεσμα όλων αυτών είναι η μη οξυγόνωση του αίματος και που περνά δίπλα από τέτοιες περιοχές και επομένως να προκαλείται σοβαρό ενδοπνευμονικό shunt. Η υποξία και η κυάνωση που προκαλούνται από το shunt είναι ανθεκτικές στη χορήγηση 100% οξυγόνου. Το shunt ανέρχεται σε τιμές >20 % του ΚΛΟΑ.

## 3. ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΑΛΛΩΝ ΠΑΡΑΜΕΤΡΩΝ

Ο λειτουργικός νεκρός χώρος (VD) αυξάνεται στο ΣΑΔ λόγω διαταραχής της σχέσεως αερισμού – αιματώσεως σε περιοχές που αερίζονται χωρίς να αιματώνονται. Ο ΚΛΟΑ παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα, ενώ παρατηρείται αύξηση της πνευμονικής πίεσης και των πνευμονικών αντιστάσεων. Λόγω της μειωμένης

μεταφοράς του οξυγόνου στους ιστούς παρουσιάζεται κακή οξυγόνωση και ακολούθως αύξηση του γαλακτικού οξέως στο αίμα. Εξαιτίας της καταστροφής του surfactant, παρουσιάζεται αύξηση των δυνάμεων επιφανειακής τάσης των κυψελίδων .

### **2.3.8 Διάγνωση και Διαφορική Διάγνωση**

Κάθε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια ανθεκτική στη χορήγηση υψηλών πυκνοτήτων οξυγόνου ( $FIO_2$ ), με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις και αεροβρογχογράμμα από την ακτινογραφία θώρακα, με χαμηλή ευενδοτότητα των πνευμόνων και υψηλό ενδοπνευμονικό shunt χωρίς καρδιακή ανεπάρκεια, θα μπορούσε να είναι σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ). Δηλαδή κάθε πνευμονικό οίδημα μη καρδιογενούς αιτιολογίας, οφειλόμενο σε πνευμονικά αίτια, εξαιτίας αύξησης της διαπερατότητας του ενδοθηλίου των τριχοειδών και του επιθηλίου των κυψελίδων, είναι ΣΑΔ.

Η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνεται πάντα με το πνευμονικό οίδημα καρδιακής αιτιολογίας, όπου συνήθως οι ασθενείς παρουσιάζουν ιστορικό ανεπάρκειας αριστερής κοιλίας της καρδιάς (π.χ στεφανιαία νόσο, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου, υπέρταση, βαλβιδοπάθεια ή μυοκαρδιοπάθεια). Αυτό γίνεται με το δεξιό καρδιακό καθετηριασμό (Swan – Ganz) και μέτρηση της πίεσης ενσφήνωσης των πνευμονικών τριχοειδών η οποία είναι αυξημένη ( $>18$  mmHg) στο οίδημα καρδιογενούς αιτιολογίας και φυσιολογική στο οίδημα μη καρδιογενούς αιτιολογίας.

Διαφορική διάγνωση πιθανώς να χρειαστεί να γίνει και ανάμεσα στην πνευμονία και το ΣΑΔ .

### **2.3.9 Πρόγνωση**

Η πρόγνωση για το ΣΑΔ εξακολουθεί να είναι κακή, παρόλη την εξέλιξη της τεχνολογίας και τη γνώση της παθοφυσιολογίας και της παθογένειας της νόσου. Η θνησιμότητα είναι μεγάλη, περίπου 40% έως 60%.<sup>5</sup>



### 3. ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΡΑCO<sub>2</sub> (Υποξαιμική και Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια ή τύπου II )

#### 3.1. Παθοφυσιολογία

Στον τύπο αυτό αναπνευστικής ανεπάρκειας, εκτός από υποξαιμία υπάρχει και υπερκαπνία, που σημαίνει ότι οπωσδήποτε υπάρχει κυψελιδικός υποαερισμός. Ο κυψελιδικός αερισμός (VA) εκφράζει τη δυνατότητα αποβολής του CO<sub>2</sub>. Ο πνεύμονας είναι το όργανο το οποίο καθαρίζει τον οργανισμό από το CO<sub>2</sub> που παράγεται στις καύσεις. Η κάθαρση του οργανισμού από το CO<sub>2</sub> (κυψελιδικός αερισμός ) αναλύεται με την εξίσωση καθάρσεως (clearance equation),  $C_s=U.V/P$ ,

όπου  $C_s$ =η κάθαρση ουσίας S

U= η συγγέντρωση της ουσίας σε κάθε μονάδα απεκκρινόμενου όγκου.

V= ο απεκκρινόμενος όγκος και

P= η ποσοτική αναλογία της ουσίας στο πλάσμα

Προκειμένου για την κάθαρση του οργανισμού από το CO<sub>2</sub> : η  $C_s=VA$ , U=H επί της % αναλογία του CO<sub>2</sub> στον εισπνεόμενο αέρα (  $FECO_2$  ) ,V=ο εκπνεόμενος αέρας ανά λεπτό (VE) και η P=η μερική πίεση του CO<sub>2</sub> στο αρτηριακό αίμα (PaCO<sub>2</sub>).

Το γινόμενο  $FECO_2 \chi VE = VCO_2$  εκφράζει την ποσότητα του εκπνεόμενου CO<sub>2</sub> σε ένα λεπτό.

Επομένως :

$$VA (L/min) = VCO_2 (ml/min)/ PaCO_2 (mmHg) \times 0,863$$

$$\text{και } PaCO_2 = 0,863 \chi VCO_2 / VA (1)$$

Η σταθερά 0,863 είναι απαραίτητη, επειδή η τιμή του VCO<sub>2</sub> εκφράζεται συμβατικά σε ml/min και σε συνθήκες STPD (standard temperature and pressure ,dry ), ενώ ο VA σε L/min και σε συνθήκες BTPS (Body temperature ambient pressure ,saturated). Επίσης η PaCO<sub>2</sub> θεωρείται περίπου ίση προς την ΡΑCO<sub>2</sub> λόγω της ταχείας εξισορροπήσεως του CO<sub>2</sub> μεταξύ του αέρος των κυψελίδων και του αίματος των πνευμονικών τριχοειδών.

Από την εξίσωση (1) προκύπτει ότι η  $PaCO_2$  αποτελεί το μέτρο του κυψελιδικού αερισμού και μάλιστα με αντίστροφη σχέση, δηλαδή όταν βρεθεί αυξημένη η  $PaCO_2$ .

Τότε ο κυψελιδικός αερισμός είναι μειωμένος και το αντίστροφο. Για παράδειγμα εάν ο κυψελιδικός αερισμός μειωθεί στο ήμισυ η  $PaCO_2$  θα αυξηθεί στο διπλάσιο και εφόσον βέβαια το παραγόμενο  $CO_2$  παραμένει αμετάβλητο.

Σε φυσιολογικά άτομα ο VA είναι περίπου 4 lt /min και ο αριθμός 0,863 είναι συντελεστής μετατροπής των τιμών σε mmHg .

Η φυσιολογική η  $PaCO_2$  είναι 36-44 mmHg .Η  $VCO_2$  είναι η ποσότητα του  $CO_2$  που παράγεται από τον οργανισμό σε 1 min και φυσιολογικά είναι περίπου 200 ml ,VA είναι ο κυψελιδικός αερισμός δηλαδή ο φρέσκος αέρας που εισέρχεται στις κυψελίδες σε ένα λεπτό και λαμβάνει μέρος στην ανταλλαγή των αερίων. <sup>6</sup>

Με βάση την ανάλυση αυτή ,αύξηση της  $PaCO_2$  παρατηρείται :

1. Όταν ελαττώνεται ο κυψελιδικός αερισμός . Αυτό συμβαίνει όταν :

α ) Ελαττώνονται οι φυγόκεντρες νευρικές ώσεις προς τους αναπνευστικούς μύες ( καταστολή με φάρμακα ή έκπτωση της ευαισθησίας του νευρικού μηχανισμού ελέγχου της αναπνοής ).

β ) Επέλθει κάματος αναπνευστικών μυών .Αυτή είναι η πιο συχνή αιτία ελάττωσης του κυψελιδικού αερισμού και υπερκαπνίας σε ασθενείς που λόγω πνευμονοπάθειας παρουσιάζουν στην αρχή μόνο ανεπάρκεια οξυγόνωσης (δηλαδή τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια ).

2. Όταν αυξάνεται η παραγωγή ( $VCO_2$  ) του  $CO_2$  π.χ σε βαριά σήψη ή σε ασθενείς με ΧΑΠ που διατρέφονται με τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες

## **3.2 Αίτια Αναπνευστικής Ανεπάρκειας τύπου II (Ανεπάρκεια Αερισμού)**

### **I. Πνευμονικά Αίτια**

1) Αποφρακτικές πνευμονοπάθειες

### **II. Εξωπνευμονικά Αίτια**

1) Καταστολή του αναπνευστικού κέντρου

- Ιδιοπαθής κυψελιδικός υποαερισμός
- Σύνδρομο κεντρικών απνοιών
- Παθήσεις του εγκεφαλικού στέλεχους
- Φάρμακα (ναρκωτικά ,βαρβιτουρικά ,κ.α )
- Υποθυρεοειδισμός

2) Αναστολή των απαγωγών νευρικών ερεθισμάτων

- Παθήσεις και τραύματα του νωτιαίου μυελού
- Πολιομυελίτιδα
- Μυασθένεια
- Σύνδρομο Eaton-Lambert
- Αλλαντίαση

3) Παθήσεις των αναπνευστικών μυών

- Μυϊκή δυστροφία
- Πολυμυοσίτιδα
- Ηλεκτρολυτικές διαταραχές όπως ελάττωση του φωσφόρου, καλίου , μαγνησίου

#### 4) Παθήσεις του θωρακικού τοιχώματος

- Κυφοσκολίωση
- Θωρακοπλαστική
- Παχυπλευρίτιδα

#### 5) Απόφραξη ανώτερων αεροφόρων οδών

- Εξωθωρακικών (παθήσεις λάρυγγα κ.α )
- Ένδοθωρακικών (παθήσεις τραχείας )

Η πιο συχνή πάθηση στην οποία παρατηρείται αύξηση της  $PaCO_2$  είναι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Κατά τη διαδρομή της νόσου οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν επί μακρόν μόνο υποξυγοναιμία. Οι ασθενείς αυτοί συχνά παρουσιάζουν οξεία επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας έπειτα από λοίμωξη των αεροφόρων οδών από ιούς. Αυτές επιπλέκονται πολλές φορές από βακτηριακές λοιμώξεις. Οι λοιμώξεις επιδεινώνουν τη βρογχική απόφραξη ,επιβαρύνουν την λειτουργία των αναπνευστικών μυών και προκαλούν τον κάματο αυτών. Η υποξυγοναιμία επιδεινώνεται και επιπλέκεται ,λόγω ελάττωσης του κυψελιδικού αερισμού, με αύξηση της  $PaCO_2$  .

Καταστάσεις που οδηγούν τους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σε υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι :

- 1) Λοιμώξεις του αναπνευστικού
- 2) Εισρόφηση
- 3) Πνευμοθώρακας
- 4) Πνευμονική εμβολή
- 5) Πνευμονικό οίδημα
- 6) Κακώσεις του θώρακα
- 7) Ηλεκτρολυτικές διαταραχές (ελάττωση του  $K, Mg$  )
- 8) Καταστολή του αναπνευστικού κέντρου (αλόγιστη χορήγηση  $O_2$ , μεταβολική αλκάλωση, φάρμακα )
- 9) Αυξημένη κατανάλωση υδατανθράκων
- 10) Κακή διατροφή

Οι πιο συχνές καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι, η φαρμακευτική καταστολή του αναπνευστικού κέντρου από ηρεμιστικά φάρμακα , η πνευμονία από εισρόφιση , η πνευμονική εμβολή κ.α

Οι καταστάσεις αυτές οδηγούν τους ασθενείς με ΧΑΠ σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, δηλαδή η αύξηση του  $\text{CO}_2$  είναι ταχεία και οι ασθενείς παρουσιάζουν ελάττωση του pH του αρτηριακού αίματος (οξεία αναπνευστική οξέωση ). Συχνά οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν κατά τη διάρκεια της εξέλιξης της νόσου αύξηση της  $\text{PaCO}_2$  . Η αύξηση του  $\text{CO}_2$  γίνεται βαθμιαία και αντιρροπείται με κατακράτηση  $\text{HCO}_3$  ώστε η τιμή του pH να παραμένει φυσιολογική. Τα αίτια που προκαλούν την αύξηση του  $\text{CO}_2$  δεν είναι γνωστά. Φαίνεται ότι υπάρχει μία έκπτωση της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου και των κεντρικών χημειούποδοχέων στην αύξηση του  $\text{CO}_2$ , η οποία ίσως είναι κληρονομική. Πρέπει να σημειωθεί ότι ασθενείς με ΧΑΠ και υπερκαπνία δεν παρουσιάζουν σημαντικότερες διαταραχές της πνευμονικής λειτουργίας (απόφραξη αεροφόρων οδών ,δείκτη διάχυσης ) από ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν υποξυγοναιμία .<sup>7</sup>

#### **4. ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΠΟΥ ΠΡΟΚΑΛΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΦΑΡΜΑΚΑ**

Πολλά φάρμακα μπορούν να προκαλέσουν πνευμονικές αντιδράσεις. Η λίστα των φαρμάκων αυτών αυξάνεται όλο και περισσότερο καθώς νέες επιπλοκές συσχετίζονται με φάρμακα και νέα φάρμακα εμφανίζονται στην αγορά. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις των πνευμόνων από τα φάρμακα είναι σημαντικές για το λόγο ότι μπορούν να αποφευχθούν. Σε μερικές περιπτώσεις μπορεί να είναι και εξαιρετικά επικίνδυνες και μπορεί να προκαλέσουν δυσκολία στη διάγνωση. Η κλινική σημειολογία είναι δύσκολο να διαχωριστεί από άλλα νοσήματα, εφόσον η πιθανότητα της επίδρασης του φαρμάκου δεν λαμβάνεται υπόψη. Η διαπίστωση επομένως ότι ένα αναπνευστικό πρόβλημα οφείλεται σε κάποιο φάρμακο είναι σημαντική για αρκετούς λόγους. Πρώτον, μπορεί να αποφευχθεί η περαιτέρω επιδείνωση συνήθως με διακοπή του υπεύθυνου φαρμάκου και σε μερικές περιπτώσεις με έναρξη θεραπείας. Δεύτερων, μπορεί να αποφευχθεί η περιττή αξιολόγηση και θεραπεία άλλων καταστάσεων.

##### **4.1 Μορφές Εμφάνισης**

Αρκετά κλινικά πνευμονικά σύνδρομα σχετίζονται με φαρμακευτική αγωγή.

Οι παρεγχυματικές πνευμονικές αντιδράσεις που παρατηρούνται είναι:

- διάμεση πνευμονίτιδα και / ή ίνωση
- πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας
- μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα
- οξεία πνευμονία
- πνευμονικό – νεφρικό σύνδρομο (σπάνια)
- πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος (σπάνια)

Παθήσεις των αεραγωγών είναι επίσης πιθανό να εμφανιστούν. σαν αποτέλεσμα χορήγησης φαρμάκων και περιλαμβάνουν:

- βρογχόσπασμο
- βήχα
- αποφρακτική βρογχιολίτιδα

Τέλος παρατηρούνται συστηματικές αντιδράσεις με συνέπειες από τους πνεύμονες, στις οποίες περιλαμβάνονται:

- Συστηματικός ερυθματώδης λύκος
- διάφορες νευρομυικές διαταραχές

#### **4.2 Παρεγγυματικές Βλάβες**

##### Διάμεση πνευμονίτιδα και πνευμονική ίνωση

Η ανάπτυξη των παραπάνω χαρακτηρίζεται από την υποξεία έως χρόνια (σε διάστημα εβδομάδων έως μηνών ) εμφάνιση δύσπνοιας και ξηρού βήχα. Πυρετός και συστηματικά συμπτώματα σπάνια παρατηρούνται. Στη φυσική εξέταση παρουσία μη μουσικών ρόγχων (τρίζοντες) σε αμφοτέρες τις πνευμονικές βάσεις σαν πρώιμο σύμπτωμα. Σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου, οι ρόγχοι ακούγονται σε ολόκληρα τα πνευμονικά πεδία. Η ακτινογραφία θώρακος αποκαλύπτει διηθήματα δίκην δικτύου. Σε προχωρημένη νόσο εμφανίζεται μείωση του πνευμονικού όγκου και εικόνα μελικηρήθρας. Ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής αποκαλύπτει χαμηλή διαχυτική ικανότητα για το CO και διαφόρου βαθμού περιοριστική διαταραχή.

##### Πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας

Η πνευμονίτιδα εξ υπερευαισθησίας σε φάρμακα χαρακτηρίζεται από οξεία και υποξεία εμφάνιση. Συνήθως παρατηρούνται συστηματικά συμπτώματα όπως πυρετός, κακουχία, μυαλγίες και αρθραλγίες. Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα περιλαμβάνουν βήχα και δύσπνοια, αλλά εμφανίζονται πάντα μετά τα συστηματικά συμπτώματα. Η ηωσινοφιλία αποτελεί εύρημα σε ποσοστό 20-40% των περιπτώσεων. Η ακτινογραφία θώρακα εμφανίζει κυψελιδικού τύπου διαταραχή, που μπορεί να είναι εστιακή, λοβώδης, ή διάχυτη. Συνήθως παρατηρείται περιφερική εντόπιση των διηθημάτων. Σε μερικές περιπτώσεις, παρατηρείται σύνδρομο Loffler με παροδικά ανομοιογενή διηθήματα.

### Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα

Το μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα εκδηλώνεται με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια που εμφανίζεται σε διάστημα αρκετών ωρών. Η ακτινογραφία θώρακα αποκαλύπτει διάχυτες κυψελιδικές διηθήσεις χωρίς καρδιομεγαλία ή υπεζωκοτική συλλογή. Η πρόγνωση είναι γενικά καλή εάν διακοπεί η χορήγηση του φαρμάκου που το προκαλεί και χορηγηθεί υποστηρικτική αγωγή. Αυτή η βλάβη συνήθως παρατηρείται μετά από κατάχρηση ασπιρίνης ή οπιούχων.

### Οξεία πνευμονία

Η οξεία πνευμονία εκδηλώνεται με οξεία δυσχέρεια ανάλογη με το μη καρδιογενές οίδημα. Η παθολόγοανατομική εξέταση αποκαλύπτει την παρουσία διάμεσης και κυψελιδικής φλεγμονής και κάποιου βαθμού ίνωση. Η πρόγνωση ποικίλει και δεν είναι καλή. Αν και συνήθως επέρχεται βελτίωση, είναι δυνατών να παραμείνει μόνιμη αναπνευστική ανεπάρκεια που προκαλεί πολλά προβλήματα. Η δράση αυτή παρατηρείται μετά από συνδυαστική λήψη μιτομυκίνης και αλκαλοειδών της Vinca.

### Πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος

Η πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος χαρακτηρίζεται από απόφραξη των πνευμονικών φλεβών, που οδηγεί σε πνευμονική υπέρταση. Η νόσος συνήθως εκδηλώνεται με ύπουλη ανάπτυξη δύσπνοιας. Η ακτινογραφία θώρακος αποκαλύπτει γραμμές Kerley-B με απουσία καρδιομεγαλίας. Η επιπλοκή αυτή έχει αναφερθεί ότι εμφανίζεται μετά από χορήγηση αρκετών κυτταροτοξικών φαρμάκων. Η πρόγνωση της νόσου είναι κακή.

### Πνευμονικό-νεφρικό σύνδρομο

Πρόκειται για σπάνια διαταραχή, παρόμοια με το σύνδρομο Goodpasture. Οι ασθενείς παρουσιάζουν δύσπνοια, αιμόπτυση και αιματουρία. Ιστολογικά παρατηρούνται σημεία πνευμονικής αιμορραγίας, αλλά δεν διαπιστώνεται γραμμοειδής



εναπόθεση ανοσοσφαιρίνων. Το πνευμονικό-νεφρικό σύνδρομο παρατηρείται μετά από λήψη πενικιλλαμίνης.

### **4.3 Μηχανισμοί τοξικότητας**

Αρκετοί μηχανισμοί θεωρούνται υπεύθυνοι για την φαρμακευτική πνευμονική βλάβη, ενώ για κάθε φάρμακο ίσως ευθύνονται περισσότεροι από έναν μηχανισμό.

Ο πρώτος μηχανισμός συνίσταται στη διαταραχή της ισορροπίας ανάμεσα στο οξειδωτικό και το αντιοξειδωτικό σύστημα. Οι δραστικοί μεταβολίτες του οξυγόνου που σχηματίζονται μέσα στα φαγοκύτταρα, βοηθούν στην άμυνα του οργανισμού, αλλά μπορούν να προκαλέσουν πολλές τοξικές συνέπειες. Αντιοξειδωτικές ουσίες (όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, η καταλάση και η γλουταθειόνη) μπορούν να αδρανοποιήσουν αυτά τα δραστικά μόρια και να διατηρήσουν την ισορροπία. Μερικά κυτταροτοξικά φάρμακα μεταβάλλουν τη φυσιολογική ισορροπία, όπως η μπλεομυκίνη, η κυκλοφωσφαμίδη και η καρμουστίνη. Η διαταραχή του συστήματος οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών αποτελεί ασυνήθη μηχανισμό για τα μη κυτταροτοξικά φάρμακα, αλλά μπορεί να παίζει ρόλο στην τοξικότητα που προκαλείται από τη νιτροφουραντοίνη.

Ο δεύτερος μηχανισμός είναι η διαταραχή της λεπτής ανοσολογικής ισορροπίας που υπάρχει στον πνεύμονα, ο οποίος είναι ανοικτός στην ατμόσφαιρα και είναι σχεδιασμένος έτσι ώστε να προστατεύεται έναντι διαφόρων παθογόνων, αλλά έχει επίσης και μηχανισμούς που εμποδίζουν τις υπερβολικές αντιδράσεις και την αυτοκαταστροφή. Αυτός είναι ένας σημαντικός μηχανισμός τοξικότητας για πολλά αντιμικροβιακά και αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Σε μερικές περιπτώσεις φαρμακευτικής τοξικότητας, παρατηρείται σημαντική συγκέντρωση ηωσινόφιλων, το οποίο υποδηλώνει μία οξεία αντίδραση στο αντιγόνο και μεταβολή της ανοσολογικής ισορροπίας. Σε πολλές άλλες περιπτώσεις που δεν ανευρίσκονται ηωσινόφιλα, τα πειραματικά ευρήματα συνηγορούν υπέρ της ανοσολογικής διαταραχής, όπως και για μη κυτταροτοξικά φάρμακα (χρυσός, αμοιδαρόνη, και νιτροφουραντοίνη) καθώς και το κυτταροτοξικό φάρμακο μεθοτρεξάτη. Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BLA) στις περιπτώσεις αυτές διαπιστώνεται αύξηση των λεμφοκυττάρων, συνήθως του κατασταλτικού τύπου. Σε φάρμακα όπως η μπλεομυκίνη, στο (BLA), παρατηρείται

περίσσεια ουδετερόφιλων. Ενεργοποίηση του συμπληρώματος έχει παρατηρηθεί με τα οπιούχα και ίσως παίζει κάποιο ρόλο στην πρόκληση τοξικότητας.

Τα φάρμακα μπορεί επίσης να επηρεάσουν τις μεταβολικές οδούς που έχουν αντίκτυπο και στον πνεύμονα, όπως η αναστολή της οδού της κυκλοοξυγενάσης από την ασπιρίνη, που οδηγεί σε βρογχόσπασμο.

Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός της φαρμακευτικής βλάβης είναι η διαταραχή της αποκατάστασης της θεμέλιας ουσίας με μεταβολή της ισορροπίας μεταξύ της κολλαγονογένεσης και της κολλαγονόλυσης. Η μπλεομυκίνη, ο χρυσός, και πενικιλλαμίνη οδηγούν σε βλάβες εν μέρει μέσω αυτού του συστήματος.

Τέλος, μερικά φάρμακα επηρεάζουν τον νευρικό μηχανισμό, με αποτέλεσμα την αυξημένη διαπερατότητα και οδηγεί σε πνευμονικό οίδημα. Τέτοια φάρμακα είναι τα οπιούχα, τα μείζονα ηρεμιστικά και τα σαλικυλικά. Οποιοδήποτε ηρεμιστικό φάρμακο μπορεί να προκαλέσει καταστολή του αερισμού των πνευμόνων. Ιδιαίτερα είναι πολύ πιθανό να συμβεί σε ασθενείς με προϋπάρχουσα χρόνια αναπνευστική ή ηπατική ανεπάρκεια. Τα ηρεμιστικά φάρμακα προδιαθέτουν στην εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου. Παρατεταμένη άπνοια και υποαερισμός, που οφείλεται σε μυϊκή αδυναμία, μπορεί να παρατηρηθεί σε άτομα που λαμβάνουν ηλεκτροχολίνη και άλλα μυοχαλαρωτικά. Ασθενείς που θεραπεύονται με αντιβιοτικά του τύπου της πολυμυξίνης είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς. Τα αντιβιοτικά του τύπου της αμινιγλυκοσίδης επίσης προκαλούν νευρομυϊκή αδυναμία, ιδιαίτερα όταν εξαιτίας νεφρικής ανεπάρκειας διατηρούνται υψηλές δόσεις του φαρμάκου στο αίμα για αρκετή ώρα. Ασθενείς με βαριά μυασθένεια, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο εξαιτίας των παραπάνω περιγραφόμενων επιδράσεων.

#### **4.4 Διάγνωση**

Η διάγνωση της φαρμακευτικής τοξικότητας είναι συνήθως δύσκολο να επιβεβαιωθεί και πρέπει να γίνεται κλινικά. Επιπλέον, όσον αφορά στα κυτταροτοξικά και τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα, συνήθως χρησιμοποιούνται συνδυασμοί και έτσι είναι δύσκολο να αποδοθεί η τοξική αντίδραση σε κάποιο συγκεκριμένο φάρμακο. Η υποκείμενη νόσος, όπως για παράδειγμα μερικές αυτοάνοσες παθήσεις, μπορούν οι ίδιες να προκαλέσουν πνευμονικές βλάβες, γεγονός που δυσκολεύει την ανεύρεση πιθανής παρενέργειας του φαρμάκου. Άλλοι συγχυτικοί παράγοντες μπορούν επίσης να

προσβάλουν τον πνεύμονα, όπως η υποτροπιάζουσες λοιμώξεις, η επέκταση ενός νεοπλάσματος, και γενικώς καταστάσεις που περιπλέκουν τη διάγνωση της φαρμακευτικής τοξικότητας.

Τα ακτινολογικά ευρήματα είναι μη ειδικά για την φαρμακευτική τοξικότητα, ενώ η ιστολογική εικόνα μπορεί να συνηγορεί υπέρ της φαρμακευτικής τοξικότητας, χωρίς να είναι όμως παθογνωμική. Η λήψη ιστού για ιστολογική εξέταση εξαρτάται από την κάθε περίπτωση χωριστά. Σε κάποιες περιπτώσεις μπορεί να χρειαστεί ακόμα και διενέργεια ανοικτής βιοψίας πνεύμονα. Σε περιπτώσεις όπου η διαφορική διάγνωση είναι δύσκολη, η διενέργεια επεμβατικών τεχνικών βοηθά στον αποκλεισμό άλλων παθήσεων και επιτυγχάνεται η επιβεβαίωση της παρουσίας πνευμονικής τοξικότητας. Σε περιπτώσεις ασθενών υψηλού κινδύνου όπου δε δίνετε να εφαρμοστεί επεμβατική μέθοδος, τότε ακολουθείται συντηρητική αντιμετώπιση.

Βασικό στοιχείο για τη διάγνωση της φαρμακευτικής τοξικής δράσης παραμένει η παρουσία ισχυρής κλινικής υποψίας καθώς και η γνώση των μορφών των τοξικών αντιδράσεων που συναντώνται.<sup>8,9</sup>

## **5. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

### **5.1 Πρόλογος**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα υγείας. Αποτελεί την τέταρτη αιτία θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, ενώ τα τελευταία χρόνια παρατηρείται σημαντική αύξηση του επιπολασμού και της θνησιμότητας της νόσου. Πρόκειται για μία νόσο που χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, του παρεγχύματος και των πνευμονικών αγγείων. Οι διαταραχές που εμφανίζονται οδηγούν στον περιορισμό της ροής του αέρα, η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη, καθώς και σε ποικιλία συμπτωμάτων όπως ο παραγωγικός βήχας, και η δύσπνοια. Σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι εμφάνιση συχνών οξέων παροξύνσεων της νόσου. Οι συχνές παροξύνσεις της νόσου συνδέονται άμεσα με σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό φορτίο, καθώς η διαχείρισή τους συχνά περιλαμβάνει νοσοκομειακή νοσηλεία και περιστασιακά εισαγωγή στη μονάδα εντατικής θεραπείας. Αυτό εμφανίζεται ιδιαίτερα στα προχωρημένα στάδια της νόσου, καθώς αυξάνεται τόσο η συχνότητα όσο και η επίπτωση των οξέων παροξύνσεων. Η διάγνωση και η αντιμετώπιση των οξέων παροξύνσεων απαιτούν ιατρική γνώση και σύνθετες προσεγγίσεις.

### **5.2 Ορισμός της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας**

Τη δεκαετία του 1990, οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ορισμοί της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας ήταν εκείνοι που προτάθηκαν από την European Respiratory Society (ERS) και την American Thoracic Society (ATS). Η ERS όρισε ότι «η ΧΑΠ είναι μία διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή και βραδεία βίαιη εκκένωση των πνευμόνων –χαρακτηριστικά που δεν μεταβάλλονται σημαντικά σε αρκετούς μήνες. Η απόφραξη των αεραγωγών εξελίσσεται αργά και είναι μη αναστρέψιμη. Η απόφραξη αυτή οφείλεται σε ποικίλους συνδυασμούς νόσων των αεραγωγών και εμφυσήματος».

Ομοίως, η ATS όρισε τη ΧΑΠ ως «μία νόσο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών, λόγω χρόνιας βρογχίτιδας ή εμφυσήματος. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι γενικά προοδευτική, μπορεί να συνοδεύεται από

υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και μπορεί να είναι εν μέρει αναστρέψιμη». Και οι δύο παραπάνω ορισμοί κάνουν σαφή διαχωρισμό του άσθματος από τη ΧΑΠ.

Ο πρόσφατος ορισμός της National Institute of Health (Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας), World Health Organization (Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας), Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, φαίνεται ότι είναι ο πιο κατάλληλος για να περιγράψει τη νόσο. Δηλώνει ότι «η ΧΑΠ είναι μία νόσος που χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι προοδευτική και συσχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια».

Το 2002, μία επιτροπή των ERS/ATS που ασχολήθηκε με τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της ΧΑΠ, συμφώνησε στον παρακάτω ορισμό: «η ΧΑΠ είναι μία νόσος που μπορεί να προληφθεί και να αντιμετωπιστεί και χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών, η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι συνήθως προοδευτική και συσχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια, που προέρχονται κυρίως από τον καπνό του τσιγάρου. Αν και η ΧΑΠ προσβάλλει τους πνεύμονες, συνοδεύεται από σημαντικές συστηματικές επιπτώσεις». <sup>10</sup>

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα που οφείλεται σε ενδογενή νόσο των αεραγωγών (π.χ. χρόνια βρογχίτιδα), βρογχόσπασμο και/ή εμφύσημα (π.χ. καταστροφή του παρεγχύματος με συνοδό απώλεια της ελαστικής τάσης επαναφοράς, που οδηγεί σε ελάττωση της διατακτικής λειτουργίας του πνευμονικού παρεγχύματος στους αεραγωγούς). Ο περιορισμός της ροής του αέρα είναι γενικά προοδευτικός, μπορεί να συνοδεύεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και μπορεί να είναι αναστρέψιμος σε κάποιο βαθμό. <sup>11,12</sup>

Η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται με κλινικό τρόπο, ως η παρουσία χρόνου παραγωγικού βήχα που παρουσιάζεται τις πιο πολλές ημέρες της εβδομάδας, τουλάχιστον 3 μήνες το χρόνο, για περισσότερο από δύο διαδοχικά χρόνια και ενώ απουσιάζουν άλλα ειδικά αίτια (π.χ. άσθμα, βρογχιεκτασίες, κυστική ίνωση). Είναι σημαντικό ότι οι περισσότεροι ασθενείς που έχουν μόνο χρόνια βρογχίτιδα, δεν έχουν οποιονδήποτε περιορισμό των αεραγωγών. Αυτοί δεν θα έπρεπε να καταταχθούν ως πάσχοντες από ΧΑΠ. Τα παθολογοανατομικά ευρήματα που σχετίζονται με κλινικό ιστορικό χρόνιας βρογχίτιδας περιλαμβάνουν οίδημα και φλεγμονή του βλεννογόνου και του υποβλεννογόνιου χώρου, με αύξηση στον αριθμό και μέγεθος των

υποβλεννογόνιων αδένων. Το παραπάνω αντιστοιχεί σε πάχυνση του αντίστοιχου βρογχικού τοιχώματος (π.χ. δείκτης Reid).

Το εμφύσημα ορίζεται παθολογοανατομικά ως η μόνιμη παθολογική διόγκωση των αεραγωγών που παρατηρείται περιφερικά από το τελικό βρογχιόλιο και περιλαμβάνει καταστροφή των κυψελιδικών διαφραγμάτων. Όταν η κατανομή του εμφυσήματος περιορίζεται στα αναπνευστικά βρογχιόλια, σε αντίθεση με τους πλέον τελικούς αεροχώρους, η νόσος χαρακτηρίζεται ως κεντρολοβιώδης. Όταν τόσο οι εγγύς όσο και οι περιφερικοί αεροχώροι συμπεριλαμβάνονται, η νόσος ταξινομείται ως πανλοβιώδης. Οι δύο αυτές κατανομές είναι δυνατόν να συνυπάρχουν.<sup>13</sup>

Το άσθμα είναι μία φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών που οδηγεί σε αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα. Πρόκειται για χρόνια φλεγμονώδη νόσο των αεραγωγών που προσβάλλει τόσο τα παιδιά όσο και τους ενήλικες κάθε ηλικίας. Για την εμφάνιση του άσθματος σημαντικός είναι ο ρόλος των γονιδίων αλλά και του περιβάλλοντος. Η έκθεση σε αλλεργιογόνα και επαγγελματικούς παράγοντες, οι διαιτητικές συνήθειες, το κάπνισμα και το μέγεθος της οικογένειας φαίνεται να είναι οι κυριότεροι ενοχοποιητικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες. Η διάγνωση του άσθματος δεν είναι πάντοτε εύκολη και νόσος γενικά υποδιαγιγνώσκεται. Λόγω της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε διάφορα ερεθίσματα οι πάσχοντες εμφανίζουν απόφραξη των αεραγωγών και συμπτώματα όπως βήχας, συρίττουσα αναπνοή, συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος και δύσπνοια. ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής βοηθά σημαντικά στη διάγνωση. Οι κυριότερες παράμετροι που χρησιμοποιούνται είναι ο βιαίως εκπνεόμενος όγκος σε 1sec (FEV1) και η βιαίως εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC).<sup>14</sup>

### **5.3 Επιδημιολογία**

Περίπου 14 εκατομμύρια άνθρωποι στις Η.Π.Α. έχουν ΧΑΠ και ο αριθμός αυτός έχει αυξηθεί κατά 42% από το 1982. Μολονότι η επίπτωση στους ενήλικους άντρες ποικίλει από 4 έως 6% ανάμεσα στο 1979 και το 1986 και από 1 έως 3% στις ενήλικες γυναίκες, η επίπτωση αυξήθηκε περισσότερο για τις γυναίκες από ότι για τους άνδρες σ' αυτή την περίοδο.

Το 1991, η ΧΑΠ ήταν η τέταρτη αιτία θανάτου στις Η.Π.Α. (85.544 άτομα) και ήταν η πιο γρήγορα αυξανόμενη αιτία θανάτου μεταξύ του 1979 και του 1991 (αύξηση

33%). Το ποσοστό θανάτου, διορθωμένο ανάλογα με την ηλικία, λόγω της ΧΑΠ αυξήθηκε κατά 72% μεταξύ του 1966 και του 1986 και κατά τη διάρκεια αυτή η θνητότητα από καρδιακά και αγγειακά εγκεφαλικά νοσήματα ελαττώθηκε κατά 45 και 85% αντίστοιχα.<sup>15</sup>

#### **5.4 Αιτιολογία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας**

Τα αίτια της χρόνιας βρογχίτιδας και του πνευμονικού εμφυσήματος δεν είναι ακριβώς γνωστά. Σήμερα, πολύ περισσότερα γνωρίζουμε για τις καταστάσεις που προκαλούν παρόξυνση της χρόνιας βρογχίτιδας και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας, παρά για τις αιτίες που τις προκαλούν.

Οι αιτιολογικοί παράγοντες ή καλύτερα οι συμβάλλοντες παράγοντες, που έχουν σημασία για την εμφάνιση της χρόνιας βρογχίτιδας και του πνευμονικού εμφυσήματος είναι:

- το κάπνισμα
- η ρύπανση της ατμόσφαιρας
- οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος
- επαγγελματικοί παράγοντες
- έλλειψη της  $\alpha_1$ -αντιθρυψίνης (Πιν.1)

<b>Συχνότεροι Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας</b>		
<b>ΒΕΒΑΙΑ</b>	<b>ΠΙΘΑΝΗ</b>	<b>ΔΥΝΑΤΗ</b>
1) Κάπνισμα 2) Έκθεση σε περιβαλλοντικές ουσίες (καπνός ξύλου) 3) Έλλειψη α1-αντιθρυψίνης	1) Μόλυνση του αέρα 2) Έκθεση στον καπνό κατά την παιδική ηλικία 3) Οινόπνευμα 4) Υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών	1) Χαμηλό βάρος γέννησης 2) Αναπνευστικές λοιμώξεις παιδικής ηλικίας 3) Ατοπία 4) Μη εκκριτική IgA ομάδα αίματος A

Πιν 1. Συχνότεροι παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ

#### **5.4.1 Η Καπνιστική Συνήθεια**

Υπάρχει κλινική, επιδημιολογική και παθοφυσιολογική απόδειξη, ότι το κάπνισμα δεν είναι μόνο παράγοντας επιδείνωσης, αλλά και προκλήσεως της χρόνιας βρογχίτιδας και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Η χρόνια φλεγμονή και η συνάθροιση λευκοκυττάρων και μακροφάγων που προκαλούνται από το κάπνισμα, επισκιάζουν τις αντιπροσταστικές δυνάμεις αυτοάμυνας του πνεύμονα, οπότε καταστρέφεται το πνευμονικό παρέγχυμα. Εκείνο που δεν είναι γνωστό είναι γιατί μερικοί μόνο από τους καπνιστές παρουσιάζουν χρόνια βρογχίτιδα, παρά το γεγονός ότι οι καπνιστικές τους συνήθειες είναι ίδιες. Πιθανολογείται, χωρίς αυτό να έχει αποδειχθεί, ότι σημαντικό ρόλο παίζουν κληρονομικοί ή γενικά παράγοντες



ιδιοσυγκρασίας, καθώς και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις στην παιδική ηλικία και η ατοπία.

Από στατιστικές μελέτες στη Βρετανία προέκυψε ότι ο αριθμός των θανάτων από χρόνια βρογχίτιδα ήταν σημαντικά υψηλότερος στους καπνιστές σε σχέση με τους μη καπνιστές και η αύξηση των θανάτων έβαινε παράλληλα με τον αριθμό των τσιγάρων που κατανάλωναν τα άτομα αυτά. Αλλά και στα άτομα που διέκοπταν το κάπνισμα για ιατρικούς λόγους, η θνητότητα μετά από μία πρώτη αύξηση, στα επόμενα 10 χρόνια υποχωρούσε σε σχέση με εκείνους που συνέχιζαν να καπνίζουν.

#### **5.4.2 Η Ρύπανση της Ατμόσφαιρας**

Πειστική συσχέτιση μεταξύ περιβάλλον και ΧΑΠ δεν υπάρχει. Επιδημιολογικές μελέτες έδειξαν ότι υπάρχει συσχέτιση της χρόνιας απλής βρογχίτιδας με την παραμονή σε κονιορτογόνες και κονιορτοβριθείς περιοχές.

Η σχέση μεταξύ ρύπανσης του περιβάλλοντος και της αυξημένης επίπτωσης των λοιμώξεων στις κατώτερες αναπνευστικές οδούς έχειδειχθεί και τεκμηριωθεί από μελέτες που έχουν γίνει στην Βρετανία σε παιδιά, τα οποία παρακολουθούνται από τη γέννησή τους έως την ηλικία των 17 ετών. Σε άλλες χώρες επίσης όπως η Ιαπωνία και η ΗΠΑ, έχουν γίνει μελέτες με τις οποίες έχει επιβεβαιωθεί η σχέση μεταξύ ατμοσφαιρικής ρύπανσης και συχνότητας εμφάνισης βρογχίτιδας. Στην Ιαπωνία, μετά από σοβαρή ατμοσφαιρική ρύπανση έχει περιγραφεί η εμφάνιση συμπτωμάτων αναπνευστικής δυσχέρειας, που μοιάζουν με εκείνα της οξείας βρογχίτιδας και τα οποία συνεχίστηκαν με τη μορφή της χρόνιας βρογχίτιδας.<sup>16</sup>

#### **5.4.3 Επαγγελματικοί Παράγοντες**

Διάφοροι επαγγελματικοί παράγοντες θεωρούνται υπεύθυνοι για την αυξημένη επίπτωση της χρόνιας αποφράξεως των αεραγωγών, και την αύξηση της θνητότητας από τη ΧΑΠ. Ο συνδυασμός του καπνίσματος και των αυξημένων ρύπων στο στενό επαγγελματικό περιβάλλον έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της συχνότητας της ΧΑΠ στους εργαζόμενους καπνιστές. Όταν η έκθεση είναι αρκετά έντονη και παρατεταμένη και αφορά σε εργασιακούς ρύπους, όπως σκόνη και χημικές ουσίες (ατμούς, καπνούς, άλλα ερεθιστικά), μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη ΧΑΠ ανεξάρτητα από το κάπνισμα.

#### **5.4.4 Η Υπεραντιδραστικότητα των Αεραγωγών**

Η μη ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών σε εισπνεόμενη ισταμίνη ή μεταχολίνη είναι συχνά αυξημένη σε καπνιστές και σε άτομα με ΧΑΠ, και συσχετίζεται με τη σοβαρότητα της φλεγμονής των αεραγωγών σε καπνιστές ακόμα και χωρίς την παρουσία ΧΑΠ. Πάντως η ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών θεωρείται απλώς ως ένας δείκτης της σοβαρότητας της φλεγμονής των αεραγωγών και δεν παίζει παθογενετικό ρόλο στην εμφάνιση της ΧΑΠ.

Η φλεγμονή των αεραγωγών στη ΧΑΠ είναι τελείως διαφορετική από εκείνη του αλλεργικού άσθματος, στο οποίο κυριαρχεί η ηωσινοφιλική διήθηση του τοιχώματος των αεραγωγών. Στους καπνιστές παρατηρείται στους μικρούς αεραγωγούς πενταπλάσιος αριθμός μαστοκυττάρων, σε σχέση με τους μη καπνιστές. Τα μαστοκύτταρα ενεργοποιούν τις κυτοκίνες, οι οποίες προκαλούν τη συσσώρευση ουδετερόφιλων, μονοκυττάρων και λεμφοκυττάρων εντός των αεραγωγών. Με αυτόν τον μηχανισμό, ενισχύεται η άποψη, ότι η ατοπία μπορεί να είναι ένας από τους συμβάλλοντες παράγοντες για την εμφάνιση της ΧΑΠ.<sup>17</sup>

#### **5.4.5 Οι Λοιμώξεις**

Είναι γνωστό ότι, οι λοιμώξεις κατά τη βρεφική ηλικία και ιδιαίτερα όταν οι γονείς καπνίζουν σε κλειστό χώρο του σπιτιού, μπορεί να προδιαθέσουν στην εμφάνιση χρόνιας βρογχίτιδος σε μεγαλύτερη ηλικία. Πραγματικά, τα βρέφη με συχνές λοιμώξεις παρουσιάζουν αργότερα χρόνια βήχα και απόφραξη των αεραγωγών. Το συχνότερο αίτιο λοιμώξεων στη βρεφική ηλικία, είναι ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός. Επίσης, τα βρέφη που νόσησαν από βρογχιολίτιδα, εμφάνισαν μετά από 10 χρόνια διαταραχές της λειτουργίας των μικρών αεραγωγών. Αυτό θεωρείται ως πρόδρομος κατάσταση της χρόνιας βρογχίτιδος, εφόσον προστεθεί και άλλος παράγοντας κινδύνου, όπως το κάπνισμα.

Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού θεωρούνται υπεύθυνες για τις περισσότερες από της παροξύνσεις της ΧΑΠ. Η παρόξυνση μίας νόσου υποδηλώνει επιδείνωση της υποκείμενης παθοφυσιολογικής διεργασίας που χαρακτηρίζει την κατάσταση αυτή. Οι παροξύνσεις των χρόνιων αποφρακτικών νοσημάτων εκδηλώνονται με αύξηση του βήχα και της αποχρέμψης, αλλά και πολλές φορές με συριγμό της αναπνοής, αν και

σε μερικούς καπνιστές, παρατηρείται προοδευτική μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας με ελάχιστο βήχα ή απόχρεμψη και χωρίς σημεία παρόξυνσης της νόσου. Το 30% των περιπτώσεων της παρόξυνσης της ΧΑΠ δεν προσδιορίζεται, γεγονός που σημαίνει, ότι η παρόξυνση μπορεί να είναι μία κυκλική εξέλιξη της ίδιας της νόσου, χωρίς να οφείλεται σε κάποια λοίμωξη ή τη μόλυνση του αέρα που θεωρούνται ως οι κυριότερες αιτίες παρόξυνσης της ΧΑΠ.<sup>17, 18</sup>

#### **5.4.6 Το Οινόπνευμα και άλλοι Διαιτητικοί Παράγοντες**

Τα τελευταία χρόνια έχει αναφερθεί, πιθανή συσχέτιση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα μετά από κατάχρηση αλκοόλ. Είναι γνωστό ωστόσο ότι, η κατανάλωση οινοπνεύματος οδηγεί σε καταστροφή στη βλεννοκροσωτή κάθαρση, στην παραγωγή επιφανειοδραστικής ουσίας, στη λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων και στην αντιβακτηριδιακή άμυνα του οργανισμού.

Άλλοι διαιτητικοί παράγοντες που σχετίζονται με την ΧΑΠ είναι η πλούσια σε βιταμίνη C και βιταμίνη E, δίαιτα. Οι παραπάνω βιταμίνες, φαίνεται να συνδυάζονται με σχετικά υψηλότερα επίπεδα των FEV1 και FVC .Επίσης, η βιταμίνη E, αναφέρεται ότι συνδυάζεται με μείωση των συμπτωμάτων της χρόνιας βρογχίτιδας. Η λήψη τροφής πλούσια σε ψάρια μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για εμφάνιση ΧΑΠ. Πιθανώς, αυτοί οι αντιοξειδωτικοί και αντιφλεγμονώδεις παράγοντες που προσλαμβάνονται με τη δίαιτα να επιδρούν θετικά ως προς την πρόληψη της ΧΑΠ.

#### **5.4.7.Γενετικοί Παράγοντες**

Ο βασικότερος γενετικός παράγοντας, είναι η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης, αλλά η διαταραχή αυτή ευθύνεται για λιγότερο από το 1% των ασθενών με ΧΑΠ. Ο μόνος παράγοντας του ξενιστή που υποτίθεται ότι οδηγεί σε ΧΑΠ, είναι η έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης. Αυτή η γλυκοπρωτεΐνη του ορού κωδικοποιείται από ένα μεμονωμένο γονίδιο που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 14, παράγεται στο ήπαρ και εμποδίζει τη δραστηριότητα της ελαστάσης των ουδετερόφιλων. Οι ασθενείς αυτοί αναπτύσσουν πρόωρο εμφύσημα, συχνά με χρόνια βρογχίτιδα, μη ειδική υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και μερικές φορές βρογχίτιδα. Δεν εμφανίζουν όμως όλοι οι ασθενείς με

έλλειψη α1-αντιθρυψίνης, εμφύσημα, ιδιαίτερα εφόσον δεν εκτίθενται σε κάπνισμα ή περιβαλλοντική μόλυνση.<sup>19</sup>

<b>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΟΝ ΕΛΕΓΧΟ ΤΗΣ ΠΙΘΑΝΗΣ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑΣ ΤΗΣ α1-ΑΝΤΙΘΡΥΨΙΝΗΣ ΣΤΟ ΑΙΜΑ</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Η χρόνια βρογχίτις με απόφραξη των αεραγωγών σε μη καπνιστή</li><li>• Οι βρογχιεκτασίες όταν ελλείπουν οι παράγοντες που την προκαλούνε συνήθως</li><li>• Πρώιμη εμφάνιση ΧΑΠ, με μετρίου ή σοβαρού βαθμού αναπνευστική ανεπάρκεια μέχρι την ηλικία των 50 ετών</li><li>• Η παρουσία εμφυσήματος που εντοπίζεται στα κάτω πνευμονικά πεδία (βάσεις)</li><li>• Η ανάπτυξη βρογχικού άσθματος που δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία, ιδίως σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών (ακόμα και αν υπάρχει ατοπία)</li><li>• Οικογενειακό ιστορικό έλλειψης της α1-αντιθρυψίνης ή εμφάνιση ΧΑΠ σε ηλικία κάτω των 50 ετών</li><li>• Κίρρωση του ήπατος χωρίς εμφανείς αιτιολογικούς παράγοντες</li></ul>

**Πιν. 2 Ενδείξεις για τον έλεγχο της πιθανής ανεπάρκειας της α1-αντιθρυψίνης στο αίμα**

## **6. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ ΤΗΣ ΧΑΠ**

Ασθενείς με ΧΑΠ με οξεία επιδείνωση παρουσιάζουν πιο έντονα συμπτώματα τα οποία προϋπήρχαν. Η δύσπνοια επιτείνεται. Παρουσιάζουν ταχύπνοια με επιπόλαιες αναπνοές, παράδοξη αναπνοή (εισολική επιγαστρίου κατά την εισπνοή), που είναι σημείο έκπτωσης της διαφραγματικής λειτουργίας του καμάτου των αναπνευστικών μυών. Η εναλλαγή παραδόξων αναπνευστικών κινήσεων με φυσιολογικές (εναλλασσόμενη αναπνοή), επισημαίνει σοβαρή έκπτωση της λειτουργίας των αναπνευστικών μυών. Η παρουσία σημείων από το ΚΝΣ (υπνηλία, απώλεια

προσανατολισμού, πτερυγοειδής τρόμος, κώμα) σχετίζονται με την πτώση του PH στο ENY. Η κύανωση με θερμά άκρα, ταχύπνοια και συχνά η αύξηση της αρτηριακής πίεσης οφείλονται στην υποξυγοναιμία.<sup>20</sup>

<b>ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ</b>	
<b>Αξιολόγηση</b>	<b>Συμπτώματα</b>
<b>Ιστορικό</b>	Θετικό ιστορικό καπνίσματος Οικογενειακό αναμνηστικό Βήχας, παραγωγή πτυέλων Δύσπνοια Περιορισμός στην άσκηση
<b>Κλινική εξέταση</b>	Αυξημένη αναπνευστική συχνότητα Αυξημένη προσθοπίσθια διάμετρος του θώρακα Χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών Εισολκή κατώτερου θωρακικού κλωβού Παράταση εκπνοής Βρογχόσπασμος Οίδημα Πνευμονική καρδιά (αυξημένη κεντρική φλεβική πίεση, οίδημα κάτω άκρων)
<b>Εργαστηριακά ευρήματα</b>	Ελαττωμένος δυναμικά εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) και ο λόγος FEV1/Δυναμική ζωτική χωρητικότητα (FVC) Ακτινολογικά στοιχεία εμφυσήματος Ελαττωμένη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων για μονοξείδιο του άνθρακα Υποξυγοναιμία και υπερκαπνία (αλλά τα αέρια του αρτηριακού αίματος μπορεί να πλησιάσουν το φυσιολογικό)

**Πιν.3 Κλινική αξιολόγηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας**

<b>ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ ΚΑΤΑ GOLD ΚΑΙ ATS/ERS</b>			
<b>Βαρύτητα</b>	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC μετά από βρογχοδιαστολή</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% προβλεπόμενης τιμής)</b>	<b>Συνήθη ευρήματα</b>
Στάδιο I Ήπια ΧΑΠ	<0.7	≤ 80%	- Ήπιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών - Τα συμπτώματα του χρόνιου βήχα και της απόχρεμψης είναι συνήθως παρόντα αλλά όχι πάντα
Στάδιο II Μέσης βαρύτητας ΧΑΠ	<0.7	80% > FEV <sub>1</sub> ≥ 50%	- Βαρύτερη απόφραξη των αεραγωγών - Τα συμπτώματα του χρόνιου βήχα και της απόχρεμψης είναι μερικές φορές παρόντα - Δύσπνοια κατά την άσκηση
Στάδιο III Βαριά ΧΑΠ	<0.7	50% > FEV <sub>1</sub> ≥ 30%	- Μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών - Εντονότερη δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση - Επανειλημμένες παροξύνσεις, οι οποίες επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής
Στάδιο IV Πολύ Βαριά ΧΑΠ	<0.7	FEV <sub>1</sub> <30% ή <50% σε συνδυασμό με αναπνευστική ανεπάρκεια	- Βαριά απόφραξη των αεραγωγών - Αναπνευστική ανεπάρκεια με ή χωρίς επιλοκές - Επηρεασμένη ποιότητα ζωής - Κάθε παρόξυνση μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή του ασθενούς

**Πιν.4 Σταδιοποίηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας κατά GOLD και ATS/ERS**

## **7. ΟΞΕΙΕΣ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ**

### **ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ**

#### **7.1 Ορισμός**

Αν και είναι γνωστό ότι οι οξείες παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΟΠΧΑΠ) συσχετίζονται με αύξηση της χρησιμοποίησης των υπηρεσιών υγείας, του αριθμού των νοσηλειών και της θνητότητας, δεν υπάρχει κανένας ευρέως αποδεκτός ορισμός αυτής της διαταραχής.

Στο τέλος του 1980, ο Anthonisen και οι συνεργάτες του όρισαν την ΟΠΧΑΠ ως την ύπαρξη οποιασδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις:

- Αύξηση του βήχα και του όγκου των πτυέλων
- Αύξηση των πυωδών πτυέλων
- Αύξηση της δύσπνοιας

Συνεπώς, επιδείνωση ενός από τα κύρια συμπτώματα της ΧΑΠ

Επιπρόσθετα οι συγγραφείς ταξινόμησαν τη βαρύτητα της οξείας παρόξυνσης ως:

- Τύπου 1 όταν οι ασθενείς με ΧΑΠ αναφέρουν επιδείνωση και των τριών συμπτωμάτων
- Τύπου 2 όταν αναφέρουν επιδείνωση των δύο από τα τρία συμπτώματα
- Τύπου 3 όταν έχουν επιδείνωση οποιουδήποτε από τα τρία συμπτώματα

Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν :

- Πυρετό
- Κακουχία
- Συμφόρηση των πνευμόνων

Μετά από αυτή την κλασική μελέτη, τα κλινικά συμπτώματα συμπεριλαμβάνονται σε όλους τους επακόλουθους ορισμούς.

Η ATS στην τελευταία δήλωση συναίνεσης της περιγράφει ότι << η οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ είναι δύσκολο να οριστεί και η παθογένειά της δεν είναι πλήρως κατανοητή. Η διαταραχή της λειτουργίας των πνευμόνων μπορεί να οδηγήσει σε

αναπνευστική ανεπάρκεια που χρειάζεται διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό>>, αποφεύγοντας να δώσει ακριβή ορισμό.

Ομοίως, η δήλωση συναίνεσης της ERS για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ προσπερνά τον ορισμό και αναφέρεται κατευθείαν στην αντιμετώπιση της κατάστασης αυτής. Ακόμα και η ποιο πρόσφατη GOLD, αν και αναγνωρίζει ότι οι παροξύνσεις των αναπνευστικών συμπτωμάτων που απαιτούν ιατρική παρέμβαση είναι σημαντικά κλινικά συμβάματα στη ΧΑΠ, δεν καταλήγει σε ακριβή ορισμό των ΟΠΧΑΠ.

Ο Σιαφάκας και ο Μπούρος προτείνουν έναν περιγραφικό ορισμό <<ένα οξύ, επεισόδιο επιδείνωσης, που εμφανίζεται επί σταθερής ΧΑΠ με αυξημένη δύσπνοια, μειωμένη καθημερινή δραστηριότητα, με ή χωρίς αλλαγές στον όγκο, στο χρώμα ή στο πυώδες περιεχόμενο των πτυέλων, στο βήχα ή στη θερμοκρασία του σώματος ή/και μεταβολές στη διανοητική κατάσταση >>.Στον ορισμό αυτό τα κύρια συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη βαρύτητα είναι η επιδείνωση της δύσπνοιας και η μεταβολή της διανοητικής κατάστασης. Ομοίως, άλλοι συγγραφείς δίνουν σημασία κυρίως στα συμπτώματα.<sup>21</sup>

## **7.2 Η Συχνότητα των Παροξύνσεων**

Υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία διαθέσιμα, που να βασίζονται στον πληθυσμό όσον αφορά τη συχνότητα των παροξύνσεων.

Ο αριθμός των παροξύνσεων και οι ημερολογιακές κάρτες χρησιμοποιούνται συχνά σε διάφορους τύπους κλινικών μελετών για την παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι περισσότερες μελέτες όμως ήταν πολύ μικρές για να μπορέσουν να δώσουν σημαντικά αποτελέσματα.

Διαδοχικές μελέτες όσον αφορά τη ΧΑΠ έχουν συμπεριλάβει τις παροξύνσεις της ΧΑΠ ως πρωτογενές ή δευτερογενές τελικό σημείο.<sup>21</sup>

## **7.3 Επιδημιολογία**

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας. Οδηγούν σε συχνές εισαγωγές στα νοσοκομεία και συμβάλλουν πολύ στο κόστος της θεραπείας των ασθενών με ΧΑΠ. Το 1986, σχεδόν 2 εκατομμύρια



Αμερικανοί νοσηλεύτηκαν για εξάρσεις της ΧΑΠ και αυτό αντιπροσώπευε την πέμπτη κατά σειρά πιο συχνή αιτία θανάτου.

Παρά το γεγονός ότι η φυσιολογία και η αιτιολογία των παροξύνσεων δεν είναι καλά κατανοητές, έχουν συνδυαστεί με κάποιους επιβαρυντικούς παράγοντες. Οι παράγοντες αυτοί παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

<b>Παράγοντες που προκαλούν παροξύνσεις της ΧΑΠ</b>	
<b>Τύπος</b>	<b>Παραδείγματα</b>
Βακτηρίδια	Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae Moraxella catarrhalis
Ιογενείς λοιμώξεις	Ρινοϊός, ιοί Influenzae Α και Β, αδενοϊοί
Ουσίες που μολύνουν την ατμόσφαιρα	Σωματιδιακή ύλη (διάμετρος < 10 μm και πολύ μικρά σωματίδια)
Θερμοκρασία	Πτώσεις της θερμοκρασίας εντός και εκτός της οικίας

#### **Πιν.5 Παράγοντες που προκαλούν παροξύνσεις της ΧΑΠ**

Ενδείξεις για νοσοκομειακή εκτίμηση ή και εισαγωγή ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ :

➤ Η σημαντική αύξηση της εντάσεως των συμπτωμάτων και κυρίως η δύσπνοια κατά την ηρεμία.

- Το ιστορικό σοβαρής ΧΑΠ
- Η εμφάνιση νέων συμπτωμάτων
- Μη ανταπόκριση της παρόξυνσης στην αρχική αγωγή
- Τα σοβαρά συνοδά συμπτώματα

- Πρόσφατη εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών
- Η μεγάλη ηλικία
- Η μη επαρκής οικογενειακή υποστήριξη
- Η αβεβαιότητα της διάγνωσης

Ενδείξεις για εισαγωγή στη ΜΕΘ ασθενών με ΧΑΠ σε παρόξυνση:

- Έντονη δύσπνοια η οποία δεν ανταποκρίνεται επαρκώς στην αρχική επείγουσα θεραπεία.
- Σύγχυση, λήθαργος, κώμα.
- Κόπωση των αναπνευστικών μυών (η οποία χαρακτηρίζεται από την παράδοξη κινητικότητα του κοιλιακού τοιχώματος).
- Εμμένουσα ή επιδεινούμενη υποξυγοναιμία ( $PaO_2 < 50\text{mmHg}$ ), παρά τη συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου.
- Σοβαρή ή επιδεινούμενη αναπνευστική οξέωση ( $PH < 7,30$ ).
- Απαιτείται μηχανικός αερισμός, είτε μέσω τραχειοσωλήνος, είτε μη επεμβατικός τρόπος (NIPPV)<sup>22</sup>

## **7.4 Αναπνευστική Υποστήριξη**

### **7.4.1 Ιστορικά στοιχεία**

Μηχανικός αερισμός θετικής πίεσης χρησιμοποιήθηκε μέσω τραχειοστομίας μετά την εποχή του σιδηρού πνεύμονα το 1950. Η ταχεία ανάπτυξη της τεχνολογίας των αναπνευστήρων έδωσε ώθηση στην εφαρμογή του σε διάφορες μορφές αναπνευστικής ανεπάρκειας, κυρίως από περιοριστικά σύνδρομα, όπως οι μυϊκές δυστροφίες, τα επακόλουθα φυματίωσης, η κυφοσκολίωση, αλλά και η ΧΑΠ. Η πρώτη προσπάθεια μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA) μέσω μάσκας προσώπου και αναπνευστήρα όγκου έγινε το 1960, αλλά εγκαταλείφθηκε γρήγορα λόγω απουσίας μασκών και της μεγάλης χρήσης της τραχειοστομίας για την εφαρμογή μηχανικού αερισμού. Το 1970 εκδηλώθηκε το πρώτο ενδιαφέρον για μη επεμβατικό αερισμό

μέσω επιστομίου στη ΧΑΠ αντί της χρόνιας οξυγονοθεραπείας. Το τέλος του 1970 παρουσιάστηκε η μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από το Βρετανικό Ερευνητικό Συμβούλιο που επιβεβαίωσε τα αρχικά αποτελέσματα από την ομάδα του Denver, ότι δηλ. στη ΧΑΠ επιτυγχάνεται σημαντική αύξηση της επιβίωσης με τη χρήση της χρόνιας 24ωρης οξυγονοθεραπείας (LTOT). Την ίδια εποχή, η παρουσίαση των αποτελεσμάτων της Αμερικανικής νυκτερινής χορήγησης οξυγόνου (NOTT), έδειξε υπεροχή της χρόνιας οξυγονοθεραπείας σε σχέση με τη νυκτερινή οξυγονοθεραπεία. Η χρόνια χρήση του οξυγόνου φάνηκε να δίδει τέλος στον δύσχηστο και καταναγκαστικό μηχανικό αερισμό για εφαρμογή στη ΧΑΠ, όπου ποτέ δεν υπήρξαν ενδείξεις. Όμως τη τελευταία δεκαετία οι πρόοδοι στην αναπνευστική φροντίδα και αποκατάσταση, οι καλύτερες υπηρεσίες φροντίδας στο σπίτι και η νέα γενιά των φορητών μικρού μεγέθους αναπνευστήρων με τις βελτιωμένες μάσκες, έδωσαν νέο ενδιαφέρον για μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το τέλος του 1980 αποδείχθηκε η αξία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού μέσω μάσκας προσώπου για την αντιμετώπιση της οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, όπως και για τα περιοριστικού τύπου νοσήματα, με αποτέλεσμα ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός να επαναξιολογηθεί σε ασταθείς αρρώστους με ΧΑΠ που παρουσιάζουν σοβαρή υποξαιμία, υπερκαπνία και που δεν ανταποκρίνονται καλά στη χορήγηση οξυγόνου.<sup>23</sup>

#### **7.4.2 Ορισμός**

Σύμφωνα με διεθνή θέση ομοφωνίας το 2001,μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός θετικής πίεσεως (MEMA-ΘΠ) ορίζεται ως οιαδήποτε μορφή υποστηρικτικού αερισμού χωρίς τη χρήση ενδοτραχειακού σωλήνα που περιλαμβάνει τη CPAP με ή χωρίς τη παρουσία εισπνευστικής υποστήριξης πίεσης, συστήματα που παρέχουν όγκο και πίεση, τον αναλογικό υποστηρικτικό αερισμό και τη χρήση αερίων μιγμάτων οξυγόνου-He (Heliox). Ο MEMA-ΘΠ αποτελεί ένα από το πιο σημαντικά επιτεύγματα στη Πνευμονολογία τα τελευταία 15 χρόνια και η χρήση του βαίνει διαρκώς αυξανόμενη (από 4.4% το 1998 σε 11.1% το 2004, όπως βρέθηκε σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη, όπου συμμετείχαν 349 ΜΕΘ από 23 χώρες).<sup>24</sup>

Πρόσφατα, η εφαρμογή του μη επεμβατικού αερισμού (MEMA) με τη χρήση ρινικών μασκών ή μασκών προσώπου έχει συμπεριληφθεί στις παρεμβάσεις για τη θεραπεία των παροξύνσεων. Μελέτες έδειξαν ότι ο MEMA μπορεί να προκαλέσει

σχετικά ταχεία βελτίωση του PH μέσα σε μία ώρα από την έναρξη του αερισμού. Αυτό μπορεί να δώσει τον απαραίτητο χρόνο για να δράσει κάποια άλλη συμβατική θεραπεία (π.χ. οξυγονοθεραπεία, βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά), αντιστρέφοντας έτσι την επιδείνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και ελαττώνοντας δυνητικά τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Με τον MEMA, παρουσιάζονται βελτιώσεις στον κατά λεπτό αερισμό, την αναπνευστική συχνότητα και τη δραστηριότητα του διαφράγματος.<sup>25</sup>

Οι ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (σταδίου IV κατά GOLD) εμφανίζουν συχνά οξείες και σοβαρές παροξύνσεις της νόσου που απαιτούν την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Τα σημαντικά αυτά γεγονότα στη φυσική πορεία της νόσου οδηγούν σε επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας και της ποιότητας ζωής, ενώ όταν συνοδεύονται από οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια συνεπάγονται χειρότερη πρόγνωση και ελάττωση του προσδόκιμου επιβίωσης. Μολονότι η συσχέτιση της συχνότητας των παροξύνσεων με το επίπεδο της διαταραχής της αναπνευστικής λειτουργίας δεν είναι ιδανική, ο επιπολασμός της οξείας σοβαρής παρόξυνσης αυξάνεται με τη βαρύτητα της νόσου και νέα δεδομένα δείχνουν ότι πιθανόν να συμμετέχουν εξωπνευμονικοί παράγοντες, διότι η συστηματική φλεγμονή από τον καπνό του τσιγάρου μπορεί να προκαλέσει χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, μεταβολικό σύνδρομο και διάφορες άλλες χρόνιες παθήσεις που με τη σειρά τους δυνατόν να επηρεάζουν τη φυσική πορεία της νόσου και να συμμετέχουν στις κλινικές εκδηλώσεις της.

Η αρχική αντιμετώπιση στο νοσοκομείο περιλαμβάνει εκτός από τη εκτίμηση της βαρύτητας και την αναγνώριση του αιτίου, τη φαρμακευτική θεραπεία, την ελεγχόμενη χορήγηση O<sub>2</sub> και/ή την πρώιμη μηχανική υποστήριξη με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (NIPPV).

Όταν το επεισόδιο της οξείας επί χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι αναστρέψιμο, τότε η φαρμακευτική θεραπεία έχει σκοπό να μεγιστοποιήσει την αναπνευστική λειτουργία και να αναστρέψει τον εκλυτικό παράγοντα, ενώ η μηχανική υποστήριξη κερδίζει χρόνο με το να ξεφορτώνει τους αναπνευστικούς μύες, να αυξάνει τον αερισμό (ελάττωση δύσπνοιας αριθμού αναπνοών), με αποτέλεσμα την βελτίωση της υποξυγοναιμίας, υπερκαπνίας και αναπνευστικής οξέωσης.

### **7.4.3 Επιπλοκές MEMA**

Ο επεμβατικός μηχανικός αερισμός μέσω ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ή τραχειοστομίας συνδέεται με αρκετές επιπλοκές (βαρότραυμα, ογκότραυμα, απώλεια αμυντικών μηχανισμών αεραγωγού), ενώ άλλες επιπλοκές δυνατόν να ακολουθούν την αποσωλήνωση ή να συνοδεύουν τη χρόνια τραχειοστομία. Οι διάφοροι τρόποι εφαρμογής του MEMA δυνατόν να αποφύγουν τις περισσότερες από τις παραπάνω επιπλοκές, παρουσιάζοντας περίπου παρόμοια αποαποτελεσματικότητα. Η πνευμονία από τον αναπνευστήρα και οι νοσοκομειακές λοιμώξεις ελαττώνονται με τον MEMA, διότι διατηρείται η ακεραιότητα του αεραγωγού και υπάρχει μικρότερη ανάγκη για επεμβατικό monitoring. Επί πλέον ελαττώνεται το κόστος νοσηλείας και το νοσηλευτικό έργο και δίδεται μεγαλύτερη άνεση στον άρρωστο, επιτρέποντας του την επικοινωνία, ομιλία, φαγητό, ποτό, βήχα, ενώ δεν απαιτείται η χρήση κατασταλτικών φαρμάκων. Διάφορες μέθοδοι εφαρμόστηκαν στο παρελθόν για την εφαρμογή του MEMA, όπως ο μη επεμβατικός αερισμός θετικής πίεσης (MEMA-ΘΠ) και ο διαλείπων αερισμός αρνητικής πίεσης, αλλά τα τελευταία χρόνια κυρίως χρησιμοποιείται ο πρώτος.<sup>26</sup>

### **7.4.4 Κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού ασθενών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, για εφαρμογή NIPPV:**

#### **A. Κριτήρια επιλογής (θα πρέπει να υπάρχουν τουλάχιστον δύο)**

- Μέτρια έως σοβαρή δύσπνοια, με χρησιμοποίηση των επικουρικών αναπνευστικών μυών και παράδοξη κοιλιακή αναπνοή.
- Μέτρια έως σοβαρή αναπνευστική οξέωση ( $P\text{H}<7,35$ ) και υπερκαπνία ( $P\text{aO}_2>45\text{mmHg}$ ).
- Συχνότητα των αναπνοών  $>25$  ανά λεπτό.

#### **B. Κριτήρια αποκλεισμού (ένα οποιοδήποτε από τα ακόλουθα)**

- Αναπνευστική παύση – Άπνοια

- Καρδιαγγειακή αστάθεια (υπόταση, αρρυθμίες, πρόσφατο έμφραγμα του μυοκαρδίου)
- Υπνηλία, διαταραχές του επιπέδου συνειδήσεως
- Μη συνεργάσιμος ασθενής
- Παχύρρευστες ή άφθονες βρογχικές εκκρίσεις, μείωση του ανατακλαστικού του βήχα
- Υψηλός κίνδυνος εισροφήσεως
- Η λήψη ηρεμιστικών ή κατασταλτικών φαρμάκων που επηρεάζουν τη συνεργασία του ασθενούς
- Πρόσφατη χειρουργική επέμβαση στο πρόσωπο ή στη γαστροοισοφαγική περιοχή
- Τραυματισμός του προσώπου ή του κρανίου
- Μόνιμες ρινοφαρυγγικές ανωμαλίες
- Υπερβολική παχυσαρκία<sup>27</sup>

### **Κριτήρια επιτυχίας MEMA-ΘΠ**

1. Σωστή επιλογή των ασθενών και η αποφυγή ασθενών με κριτήρια αποκλεισμού , διότι σε προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες οι καταστάσεις αυτές έχουν θεωρηθεί ως κριτήρια αποκλεισμού για εφαρμογή MEMA-ΘΠ.

2.Σωστή κλινική κρίση βοηθούμενη από προβλεπτικούς παράγοντες αποτελούν σημαντικά εργαλεία στην επιτυχία της αγωγής. Προβλεπτικοί παράγοντες επιτυχίας είναι η βελτίωση των αερίων αίματος και του επιπέδου συνείδησης σύμφωνα με μια κλίμακα που αναπτύχθηκε από τους Kelly και Matthay ή η απάντηση σε ένα συνδυασμό φυσιοπαθολογικών και κλινικών παραμέτρων μετά τη πρώτη ή δεύτερη ώρα αγωγής.

3.Αποφυγή εποικισμού των αεραγωγών με Gram αρνητικά non-fermenting βακτηρίδια, η οποία σχετίζεται ισχυρά με αποτυχία του MEMA. <sup>28</sup>

### **Κριτήρια εξόδου από το νοσοκομείο ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ**

- Η θεραπεία με εισπνεόμενα φάρμακα ( $\beta_2$ -διεγέρτες) δεν απαιτείται για χρονικό διάστημα μικρότερο από 4 ώρες
- Αν ο ασθενής ήταν περιπατητικός πριν την παρόξυνση, είναι ικανός να περπατά κατά μήκος του δωματίου.
- Ο ασθενής μπορεί να τρώει και να κοιμάται, χωρίς να υποχρεώνεται να ξυπνάει συχνά από τη δύσπνοια
- Ο ασθενής είναι σταθερός κλινικά και εργαστηριακά (αέρια αρτηριακού αίματος) τουλάχιστον για 24 ώρες.
- Ο ασθενής (ή το οικείο περιβάλλον) κατανοεί πλήρως την ορθή χρήση των φαρμάκων.
- Η κατ' οίκον φροντίδα και παρακολούθηση έχουν διευθετηθεί (παροχή οξυγόνου κ.τ.λ).<sup>29</sup>

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## **8. ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

### **8.1 Σκοπός της μελέτης**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των παθήσεων που οδηγούν τους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I και τύπου II, σε επιδείνωση της κατάστασής τους, με επακόλουθο την απασχόληση της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε στην αξιολόγηση των ασθενών με ιστορικό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας, καθώς τα τελευταία χρόνια, η νόσος αποτελεί την τέταρτη αιτία θνητότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως.

Επιπρόσθετος στόχος της μελέτης αυτής, είναι η συσχέτιση της χρησιμοποίησης του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού κατά τη νοσηλεία και της έκβασης των ασθενών.

### **8.2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ**

Μελετήθηκαν 70 άτομα με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I και τύπου II, τα οποία νοσηλεύθηκαν στην πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, από 29/10/2010 μέχρι 29/5/2011. Η συλλογή των πληροφοριών έγινε από το ατομικό ιστορικό των ασθενών, από τον εργαστηριακό έλεγχο που διενεργήθηκε κατά την εισαγωγή τους στην πνευμονολογική κλινική και τέλος από τα στοιχεία που προέκυψαν από τη νοσηλεία τους. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, όπως και τα αέρια αίματος εισόδου και εξόδου.

Από το ατομικό ιστορικό των ασθενών, καταγράφηκαν πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι παθήσεων από το αναπνευστικό σύστημα, στοιχεία για την εξέλιξη της νόσου, καταγραφή των παραγόντων επιδείνωσης, την θεραπευτική προσέγγιση και την έκβαση των ασθενών. Μελετήσαμε την σημασία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στην έκβαση των ασθενών. Ως τελικά σημεία ορίσαμε τη έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, την μεταφορά τους σε μονάδα εντατικής θεραπείας ή το θάνατο.

Όλοι οι ασθενείς πληροφορήθηκαν για την φύση και τον σκοπό της μελέτης και έδωσαν την συγκατάθεσή τους για την συμμετοχή τους σε αυτήν.

### **Αέρια αίματος**

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξέταση των αερίων του αίματος. Η εξέταση έγινε με ηπαρισμένη σύριγγα μέσω παρακέντησης της κερκιδικής ή βραχιονίου αρτηρίας και υπολογίστηκαν τα PH, PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, HCO<sub>3</sub>, SatO<sub>2</sub>, GLUC. Αναλόγως με τις τιμές εισόδου των PaO<sub>2</sub> και PaCO<sub>2</sub> οι ασθενείς χωρίστηκαν σε 2 ομάδες: ασθενείς με *τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια* και ασθενείς με *τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια*.

Ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I είχαν υποξαιμία (PaO<sub>2</sub><60mmHg) ενώ ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II είχαν υποξαιμία (PaO<sub>2</sub><60mmHg) και υπερκαπνία (PaCO<sub>2</sub> >45mmHg)

### **8.3. Στατιστική ανάλυση**

Για την ανάλυση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS, εκδοχή 18.0. Για την οργάνωση και παρουσίαση των δεδομένων χρησιμοποιήθηκαν πίνακες και διαγράμματα.

Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν για όλες τις μεταβλητές που περιλαμβάνονται στο πρωτόκολλο. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν με τη μέγιστη, ελάχιστη, μέση τιμή, και τυπική απόκλιση (s) (standard deviation), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές με τη μορφή απόλυτων και σχετικών συχνοτήτων.

Χρησιμοποιήθηκαν : το t-test για ανεξάρτητα δείγματα και Chi-Square Test, για να ελεγχθεί η σχέση ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές.

Chi-square δοκιμές αρχικά εφαρμόστηκαν για να αξιολογηθούν πιθανοί στατιστικά σημαντικοί παράγοντες κινδύνου σε  $p < 0.20$ . Αυτά στη συνέχεια χρησιμοποιήθηκαν σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης. Αλληλεπιδράσεις όλων των στατιστικά σημαντικών παράγοντες σε  $p < 0.10$  εξετάστηκαν στη συνέχεια. Όλοι

οι παράγοντες που εγγράφονται στο τελικό μοντέλο είχαν ένα επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0.05$

#### **8.4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ**

Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών (φύλο, ηλικία), τα αέρια εισόδου, ημέρες νοσηλείας και η έκβαση τους καταγράφονται στον Πίν 6. Ο πληθυσμός της μελέτης μας αποτελούσαν από 43 άνδρες (61,42%) και 27 γυναίκες (38,57%). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν 71 ετών με μέσο όρο νοσηλείας 8 ημέρες. Από τα 70 άτομα τα οποία νοσηλεύτηκαν στην πνευμονολογική κλινική, περίπου οι μισοί αντιμετωπίστηκαν με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (Bipap), 6 μεταφέρθηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας σε βαριά κατάσταση, ενώ 12 άτομα κατέληξαν.

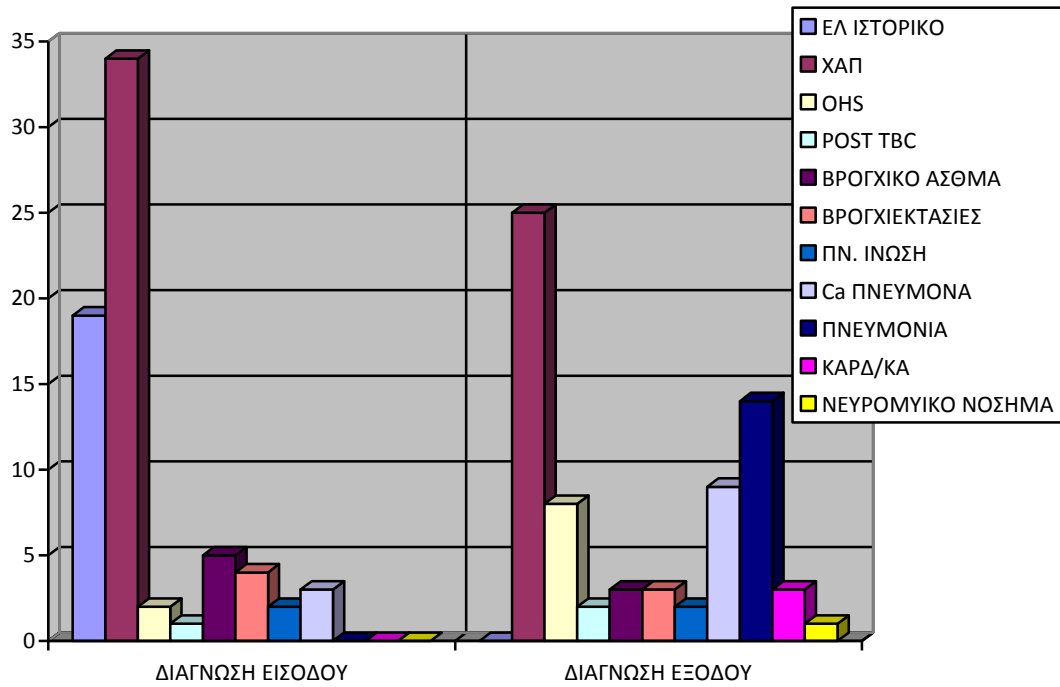
Οι ασθενείς όπως προαναφέρθηκε, χωρίστηκαν σε δύο ομάδες : σε τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια και τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς των δύο αυτών ομάδων, έχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ως προς τα αέρια αίματος εισόδου όπου στην τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια τα αέρια των ασθενών βρίσκονται σε χαμηλότερα επίπεδα. Τα επίπεδα σακχάρου των ασθενών δεν παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικές διαφορές, όπως επίσης δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ως προς την ηλικία και τις ημέρες νοσηλείας.

Στο γράφημα 1 καταγράφονται οι διαγνώσεις εισόδου των ασθενών σύμφωνα με το ατομικό τους ιστορικό και οι διαγνώσεις εξόδου που προέκυψαν από τα στοιχεία κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους. Από τους 34 ασθενείς με προηγηθείσα διάγνωση ΧΑΠ, μόνο οι 25 εξέρχονται από το νοσοκομείο με πιστοποιημένη διάγνωση ΧΑΠ, στους 2 από αυτούς ήταν νέα διάγνωση. Από αυτούς οι 8 ασθενείς είχαν τύπου I και οι 17 τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια. Φαίνεται ότι υπάρχει μια υπερδιάγνωση της ΧΑΠ (48%) ως αιτία εισόδου στο νοσοκομείο. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών είναι αρκετά υψηλό, και από τον έλεγχο τόσο μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ τύπου I και τύπου II όσο και με τους υπόλοιπους ασθενείς, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ τους.

	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ I</b>	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ II</b>	<b>P value</b>
<b>No</b>	32	38	
<b>ΗΛΙΚΙΑ (Mean, SD)</b>	70 (10)	71 (11)	NS
<b>ΓΥΝΑΙΚΕΣ (%)</b>	12 (37%)	15 (39%)	
<b>ΧΑΠ (%)</b>	8 (25%)	17 (45%)	
<b>Bipap (%)</b>	10 (31%)	29 (76%)	
<b>ΗΜΕΡΕΣ ΝΟΣΗΛΕΙΑΣ</b>	9,7 (7,30)	6,6 (5,12)	NS
<b>ΜΕΘ (%)</b>	5 (15%)	1 (2%)	
<b>ΘΑΝΑΤΟΣ (%)</b>	9 (28%)	3 (8%)	
<b>PH</b>	7.43 (0.6)	7.36 (0.08)	0.00
<b>PO2</b>	52.56 (8.4)	57.9 (10.5)	0.03
<b>PCO2</b>	32.96 (5.4)	47.3 (9.9)	0.00
<b>HCO3</b>	22.4 (4.1)	32.1 (5.8)	0.00
<b>GLU</b>	125 (27)	140 (62)	NS

**Πίνακας 6: Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης**

Mean – Μέση Τιμή, SD – Τυπική Απόκλιση, ΧΑΠ- Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Bipap- Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός, ΜΕΘ- Μονάδα Εντατικής Θεραπείας



**Γραφ1. Διαγνώσεις στο σύνολο των ασθενών**

Το 27,14% των ασθενών που εισήχθησαν στην πνευμονολογική κλινική, είχαν ελεύθερο ιστορικό από το αναπνευστικό σύστημα. Στον Πίν 7 αναγράφεται η τελική διάγνωση των ασθενών αυτών.

Τα αποτελέσματα των εργαστηριακών εξετάσεων εισόδου στο σύνολο του πληθυσμού μεταξύ ατόμων με ΧΑΠ και χωρίς, ανεξαρτήτου τύπου αναπνευστικής ανεπάρκειας καταγράφονται στο πίνακα 8 ενώ στο πίνακα 9 τα αποτελέσματα των ασθενών με ΧΑΠ χωρισμένοι ανάλογα με τον τύπο της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει μόνο μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια στο  $PCO_2$  και  $HCO_3$ .

ΕΛΕΥΘΕΡΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ	
ΣΥΝΟΛΟ	19 (27,14%)
ΤΥΠΟΥ I	13 (68,42%)
ΤΥΠΟΥ II	6 (31,57%)
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	11 (57,89%)
ΧΑΠ	2 (10,52%)
Ca ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	3 (15,78)
ΝΕΥΡΟΜΥΙΚΟ ΝΟΣΗΜΑ	1(1,42%)
ΚΑΡΔ/ΚΟ	2 (10,52%)

**Πιν 7. Τελική διάγνωση των ασθενών με ελεύθερο ιστορικό**

	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ I και II χωρίς ΧΑΠ (Mean, SD)</b>	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ I και II με ΧΑΠ (Mean, SD)</b>	<b>P value</b>
<b>No</b>	45	25	
<b>Ηλικία</b>	71(11,4)	69 (9)	NS
<b>PH</b>	7.4 (0.09)	7.38 (0.06)	NS
<b>PO<sub>2</sub></b>	48.7 (9.8)	51.5 (8.8)	NS
<b>PCO<sub>2</sub></b>	44.8 (15.1)	49.5 (15)	NS
<b>HCO<sub>3</sub></b>	27 (7.5)	28.8 (6.2)	NS
<b>GLU</b>	155 (44)	130 (58)	NS
<b>Ημέρες Νοσηλείας</b>	8(6.5)	7(4.2)	NS

**Πιν 8 . Αποτελέσματα εξετάσεων ασθενών με ΧΑΠ και χωρίς**

	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ I (Mean, SD)</b>	<b>ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΗ ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΤΥΠΟΥ II (Mean, SD)</b>	<b>P value</b>
<b>No</b>	8 (32%)	17 (68%)	
<b>Ηλικία</b>	66,75 (12,11)	70,53 (8,98)	NS
<b>PO<sub>2</sub></b>	53 (5,78)	50,88 (10)	NS
<b>PCO<sub>2</sub></b>	33 (5,78)	57,35 (11,07)	<0.01
<b>PH</b>	7,42 (0,03)	7,37 (0,07)	NS
<b>HCO<sub>3</sub></b>	21,75 (40,54)	32,25 (36,90)	<0.01
<b>GLU</b>	144 (39,2)	123,9 (65,9)	NS
<b>Ημέρες Νοσηλείας</b>	5 (4.8)	7 (4.1)	NS

**Πίν 9. Αποτελέσματα εξετάσεων ασθενών με ΧΑΠ**

Το 68% των ασθενών με ΧΑΠ νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο λόγω λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος. Οι παράγοντες επιδείνωσης των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζονται στον πίνακα 10.

ΧΑΠ	ΤΥΠΟΥ I	ΤΥΠΟΥ II	I,II
ΑΠΛΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ	2 (25%)	4 (23,52%)	6 (24%)
ΛΟΙΜΩΞΗ	5 (62,5%)	12 (70,58%)	17 (68%)
ΠΝΕΥΜΟΝΙΑ	1 (12,5%)	0%	1 (4%)
ΦΑΡΜΑΚΑ	0%	1 (5,88%)	1 (4%)

**Πιν 10. Παράγοντες επιδείνωσης ασθενών με ΧΑΠ**

Από το σύνολο των ασθενών το 76% είχε καλή έκβαση. Στατιστικά σημαντική διαφορά για την έκβαση των ασθενών έχει το PCO<sub>2</sub> εισόδου. Οι ασθενείς με κακή έκβαση είχαν χαμηλότερο PCO<sub>2</sub> ( $p= 0.01$ ) (πιν 11)

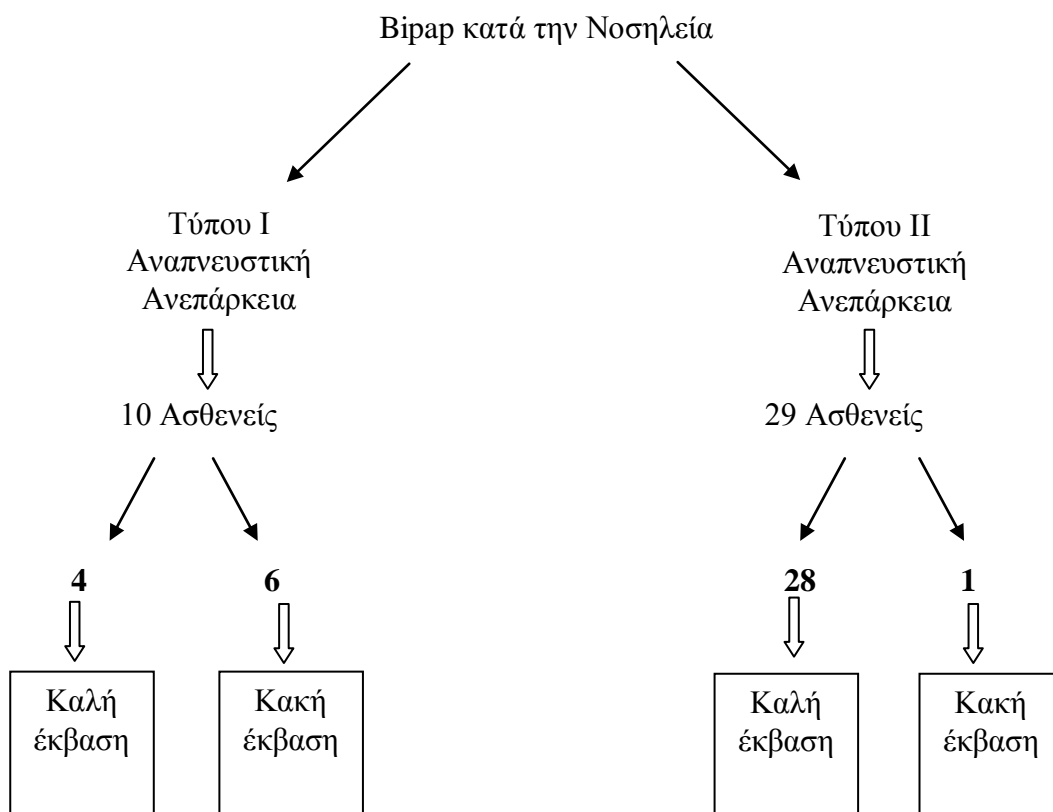
	ΚΑΛΗ ΕΚΒΑΣΗ	ΚΑΚΗ ΕΚΒΑΣΗ	p- value
<b>No</b>	53 (75.71%)	17 (24.28%)	
<b>ΗΛΙΚΙΑ</b>	69.86	72.58	NS
<b>PO2</b>	49.22	51.29	NS
<b>PCO2</b>	49.45	37.47	0,01
<b>PH</b>	7.38	7.42	NS
<b>GLUC</b>	134.87	130	NS
<b>HCO3</b>	27.1	28.5	NS

**Πιν 11. Έκβαση ασθενών**



Κατά τη διάρκεια της νοσηλείας τους ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών αντιμετωπίστηκε με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Το 31% των ασθενών με τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια χρειάστηκε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, έναντι του 76% των ασθενών με τύπου II. Η έκβαση των ασθενών ανάλογα με την χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού περιγράφεται στον σχήμα 2. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει μόνο σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II σε σχέση με την επιβίωση ( $p= 0.001$ ).

**Σχ 2. Έκβαση ασθενών ανάλογα με την χρήση BiPAP**



## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η ΧΑΠ είναι μία από τις πιο συχνές παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος που απασχολούν το εθνικό σύστημα υγείας, καθώς οι συχνές παροξύνσεις των ασθενών απαιτούν νοσοκομειακή φροντίδα. Σημαντικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι οι εμφάνιση συχνών οξέων παροξύνσεων, με αποτέλεσμα οι ασθενείς αυτοί να απασχολούν συχνά τόσο την πρωτοβάθμια, όσο και τη δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας. Οι συχνές παροξύνσεις της νόσου συνδέονται άμεσα με σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό φορτίο, καθώς η διαχείρισή τους συχνά περιλαμβάνει εκτός από τη νοσοκομειακή νοσηλεία, περιστασιακά εισαγωγή των ασθενών σε μονάδα εντατικής θεραπείας και μακροχρόνια κατ'οίκον συνέχιση της θεραπείας. Η παγκόσμια κοινωνική επιβάρυνση από την ΧΑΠ η οποία εκφράζεται με τις ημέρες που χάνονται λόγω αναπηρίας, αναμένεται να ανέλθει από την δωδέκατη στην πέμπτη θέση μεταξύ άλλων χρόνιων νόσων από το 1990 μέχρι το 2020.<sup>30</sup>

Οι πηγές που αφορούν τις παροξύνσεις της ΧΑΠ στο γενικό πληθυσμό είναι πενιχρές. Η απουσία μεγάλων πολυκεντρικών μελέτων γύρω από το θέμα των παραγόντων επιδείνωσης των ασθενών με ΧΑΠ, οδηγεί σε περιορισμό των δεδομένων σε σχέση με τις παροξύνσεις της νόσου. Για το λόγο αυτό συνήθως χρησιμοποιούνται στοιχεία, από μελέτες που αφορούν τις οξείες εισαγωγές των ασθενών αυτών στο νοσοκομείο. Σύμφωνα με την GOLD στις Ηνωμένες πολιτείες σημειώθηκαν 448.000 νοσηλείες το 1997, με τη διάγνωση ΧΑΠ να αποτελεί την πρωταρχική διάγνωση.<sup>31</sup> Στο Ηνωμένο Βασίλειο ο αριθμός των εισαγωγών με ΧΑΠ το έτος 1999/2000 ήταν 107.000.<sup>32</sup> Στη Δανία ο αριθμός των εισαγωγών ασθενών με ΧΑΠ ήταν 21.000 το έτος 1997.<sup>33</sup>

Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πήραν μέρος στην παρούσα μελέτη πάσχει από ΧΑΠ. Οι δύο συχνότεροι παράγοντες επιδείνωσης που εμφανίζονται στον υπό μελέτη πληθυσμό μας, είναι η λοίμωξη του αναπνευστικού συστήματος και η παρόξυνση της ΧΑΠ.

Παρά το γεγονός ότι η ΧΑΠ είναι μία από τις συχνότερες παθήσεις του αναπνευστικού συστήματος, στον υπό μελέτη πληθυσμό μας, εμφανίζεται μία υπερδιάγνωση της ΧΑΠ με ποσοστό περίπου 38%. Από τους 34 ασθενείς με προηγηθείσα διάγνωση ΧΑΠ οι 25 εξέρχονται από το νοσοκομείο με πιστοποιημένη ΧΑΠ. Το γεγονός αυτό παραπέμπει σε πιθανή κακή χρήση των διαγνωστικών μεθόδων

τόσο από την πρωτοβάθμια όσο και την δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας, καθώς μέθοδος εκλογής για τη διάγνωση της ΧΑΠ αποτελεί η σπιρομέτρηση .

Τα τελευταία χρόνια έχουν γίνει προσπάθειες από την πανεπιστημιακή πνευμονολογική κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας, για μαζικό έλεγχο ασθενών με σπιρομέτρηση, στα διάφορα κέντρα υγείας της περιοχής με σκοπό την ευρεία πληροφόρηση του πληθυσμού, όσον αφορά τη ΧΑΠ, αλλά και τη διάγνωση και θεραπεία των ασθενών αυτών, σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας.

Ασθενείς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ πιθανόν να χρειάζονται μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, προκειμένου να μειώσουν την εκτεταμένη δύσπνοια, να βελτιώσουν την ανταλλαγή αερίων, να διατηρήσουν τον αερισμό των κυψελίδων και να αποφορτίσουν τους αναπνευστικούς μύες. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός χρησιμοποιείται κυρίως στο Σύνδρομο Αποφρακτικής Άπνοιας στον Ύπνο (ΣΑΑΥ) ενώ στην οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I, σε ορισμένες μόνο περιπτώσεις. Σε ασθενείς με οξεία αναπνευστική δυσχέρεια και βαριά υποξαιμία, είναι αναγκαίο εξαρχής να εφαρμοστεί υψηλότερη πίεση με συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης των αεραγωγών (CPAP) ώστε να διορθωθεί γρήγορα η υποξαιμία. Στο CPAP εφαρμόζεται σταθερή θετική πίεση καθ 'όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου (εισπνοή, εκπνοή), ενώ ο ασθενής αναπνέει αυτόματα .Ο γιατρός επιλέγει μόνο το επίπεδο της πίεσης .Ο αναπνεόμενος όγκος ( $V_t$ ) και η αναπνευστική συχνότητα ελέγχονται από τον ασθενή.

Η πρόβλεψη της έκβασης του μηχανικά αεριζόμενου ασθενούς με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ είναι υποχρεωτική για τη λήψη αποφάσεων, καθώς και για την ενημέρωση του ασθενούς και της οικογένειάς τους. Πιστεύεται ότι ο μηχανικός αερισμός σε αυτή την ομάδα ασθενών σχετίζεται με μία αβέβαιη πρόγνωση.<sup>34</sup> Κάποιοι ερευνητές επίσης, πιστεύουν ότι ο μηχανικός αερισμός στην οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ, συνδέεται με προβλήματα από την παρατεταμένη εξάρτηση και παραμονή στη ΜΕΘ.<sup>35</sup> Πρόσφατες έρευνες, ωστόσο, δείχνουν ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με οξεία παρόξυνση, τόσο η παραμονή τους στη ΜΕΘ, όσο και η θνησιμότητά τους δεν διαφέρουν από τους υπόλοιπους ασθενείς που αερίζονται μηχανικά για λόγους άλλους εκτός από την ΧΑΠ.<sup>36</sup>

Οι ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (στάδιο VI κατά GOLD) εμφανίζουν συχνά οξείες και σοβαρές παροξύνσεις της νόσου που απαιτούν την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Όταν το επεισόδιο της οξείας επί χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι αναστρέψιμο , τότε η φαρμακευτική θεραπεία έχει σκοπό να μεγιστοποιήσει την

αναπνευστική λειτουργία και να αναστρέψει τον εκλυτικό παράγοντα, ενώ η μηχανική υποστήριξη κερδίζει χρόνο με το να ξεφορτώνει τους αναπνευστικούς μύες, να αυξάνει τον αερισμό (ελάττωση δύσπνοιας – αριθμού αναπνοών ), με τελικό αποτέλεσμα τη βελτίωση της υποξυγοναιμίας, υπερκαπνίας και αναπνευστικής οξέωσης.<sup>37</sup>

Στη μελέτη μας 39 άτομα χρειάστηκε να υποστηριχθούν θεραπευτικά με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Από αυτούς οι 10 είχαν τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια και οι 29 τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια. Στους ασθενείς με τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια φαίνεται ότι η έκβαση τους παρά την μηχανική υποστήριξη δεν επηρεάζεται θετικά. Ωστόσο στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την επιβίωση ( $p=0.001$ ), φαίνεται να υπάρχει στους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II στους οποίους επηρεάζεται θετικά η έκβασή τους, με την χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Οι ασθενείς με τύπου II αναπνευστική ανεπάρκεια που έγινε χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού είχαν καλύτερη επιβίωση.

Η παχυσαρκία μπορεί να οδηγήσει σε σημαντικές επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος. Οι αναπνευστικές αλλαγές που συνδέονται με την παχυσαρκία εκτείνονται από μια απλή αλλαγή της αναπνευστικής λειτουργίας, χωρίς επίδραση στην ανταλλαγή αερίων, έως το χαρακτηριστικό σύνδρομο υποαερισμού της παχυσαρκίας που χαρακτηρίζεται από υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Ο υποαερισμός στους παχύσαρκους είναι αποτέλεσμα περίπλοκων αλληλεπιδράσεων που αφορούν αλλαγές στις αναπνευστική μηχανική και ανωμαλίες στον έλεγχο της αναπνοής. Δύο άλλες παθήσεις όπως η ΧΑΠ και το ΣΑΑΥ που παρουσιάζονται συχνά σε παχύσαρκους ασθενείς, μπορούν να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν διαταραχές στον αερισμό. Το σύνδρομο υποαερισμού στους παχύσαρκους υποεκτιμάται και η διάγνωση γίνεται συνήθως κατά τη διάρκεια έξαρσης της νόσου, ή όταν ο ασθενής έχει μελετηθεί λόγω υποψίας του ΣΑΑΥ.<sup>38</sup> Το γεγονός αυτό προκύπτει και στην παρούσα μελέτη καθώς υπάρχει μία υποδιάγνωση του OHS, της τάξεως περίπου 13,3%. Αυτό αφενός φανερώνει ότι οι κλινικοί ιατροί αδυνατούν να εκλάβουν την παχυσαρκία ως ξεχωριστή οντότητα στην κλινική πράξη και αφετέρου στην ελλιπή γνώση γύρω από το θέμα της παχυσαρκίας και τις σοβαρές συνέπειες της.

Η αναπνευστική διαχείριση των ασθενών αυτών περιλαμβάνει είτε CPAP είτε MEMA. Η επιλογή του ενός ή του άλλου θα εξαρτηθεί από την υποκείμενη κλινική κατάσταση του ασθενούς και τις συνοδές παθήσεις. Τόσο το MEMA και το CPAP απέδειξαν την αποτελεσματικότητά τους όχι μόνο για τον έλεγχο της ανταλλαγής

αερίων, αλλά και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και την επιβίωση αυτών των ασθενών.<sup>38</sup>

Τέλος, ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, όπως προκύπτει από την παρούσα μελέτη, κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο είχαν ελεύθερο ιστορικό από το αναπνευστικό σύστημα. Το μεγαλύτερο ποσοστό από αυτούς τους ασθενείς νοσηλεύτηκαν λόγω πνευμονίας.

## ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι επιδημιολογικές μελέτες αναφέρουν ότι η ΧΑΠ είναι ένα συχνό νόσημα στο γενικό πληθυσμό με την συχνότητά της να αυξάνεται συνεχώς τα τελευταία χρόνια. Στη μελέτη μας η ΧΑΠ φαίνεται να είναι ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας εισόδου των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια στο νοσοκομείο με κυριότερους παράγοντες επιδείνωσης την απλή παρόξυνση και την λοίμωξη. Ωστόσο φαίνεται να υπάρχει μια υπερδιάγνωση της ΧΑΠ ως αιτία εισόδου στο νοσοκομείο σε σχέση με την πραγματική αιτία.

Ασθενείς με ΧΑΠ και τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια είχαν χαμηλότερα επίπεδα στη  $PCO_2$  και  $HCO_3$ . Η θέση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια συνδέεται με υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης. Αντίθετα ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και χαμηλά επίπεδα  $PCO_2$  κατά την είσοδό τους έχουν χειρότερη πρόγνωση.

Ιδιαίτερα σημαντικές επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα έχει η παχυσαρκία. Αρκετοί από τους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια που συμμετείχαν στην μελέτη μας ήταν παχύσαρκοι.

Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να έχουν σημαντικές επιπτώσεις στην διαχείριση της αναπνευστικής ανεπάρκειας αλλά μεγαλύτερες μελέτες χρειάζονται για πιο ασφαλή συμπεράσματα.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή- Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η αξιολόγηση των παθήσεων που οδηγούν τους ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I και II, σε επιδείνωση της κατάστασής τους. Ιδιαίτερη έμφαση δόθηκε σε ασθενείς με ιστορικό Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

Υλικό- Μέθοδος: Μελετήθηκαν 32 ασθενείς (20 άνδρες, μ.ο ηλικίας  $70 \pm 10$ ) με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου I και 38 ασθενείς (23 άνδρες, μ.ο. ηλικίας  $71 \pm 10$ ) με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II, τα οποία νοσηλεύθηκαν στην πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, από 29/10/2010 μέχρι 29/5/2011. Η συλλογή των πληροφοριών έγινε από το ατομικό ιστορικό και από τον εργαστηριακό έλεγχο των ασθενών. Καταγράφηκαν τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, τα αέρια αίματος εισόδου και εξόδου, πληροφορίες σχετικά με την ύπαρξη ή όχι παθήσεων από το αναπνευστικό σύστημα, στοιχεία για την εξέλιξη της νόσου, τους παράγοντες επιδείνωσης, την θεραπευτική προσέγγιση και την έκβαση των ασθενών. Επιπρόσθετα μελετήσαμε την σημασία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στην έκβαση των ασθενών.

Αποτελέσματα: Ο μέσος όρος νοσηλείας των ασθενών ήταν 8 ημέρες. Οι μισοί περίπου ασθενείς αντιμετωπίστηκαν με μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό (Bipap), 6 μεταφέρθηκαν στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ενώ 12 άτομα κατέληξαν. Στην τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια τα αέρια αίματος εισόδου των ασθενών βρίσκονταν σε χαμηλότερα επίπεδα. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια στη  $PCO_2$  και  $HCO_3$ . Το 27,14% των ασθενών είχαν ελεύθερο ιστορικό από το αναπνευστικό σύστημα. Από τους 34 ασθενείς με προηγηθείσα διάγνωση ΧΑΠ, μόνο οι 25 εξέρχονται από το νοσοκομείο με πιστοποιημένη διάγνωση ΧΑΠ, στους 2 από αυτούς ήταν νέα διάγνωση. Το 68% των ασθενών με ΧΑΠ νοσηλεύτηκε στο νοσοκομείο λόγω λοίμωξης του αναπνευστικού συστήματος. Το ποσοστό επιβίωσης των ασθενών ήταν αρκετά υψηλό. Το 31% των ασθενών με τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια χρειάστηκε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, έναντι του 76% των ασθενών με τύπου II. Στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει μόνο σε ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II σε σχέση με την επιβίωση και την χρήση μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού ( $p= 0.001$ ). Το 76%

των ασθενών είχε καλή έκβαση ενώ οι ασθενείς με χαμηλότερο  $PCO_2$  εισόδου είχαν κακή έκβαση ( $p=0.01$ ).

Συμπεράσματα: Στη μελέτη μας η ΧΑΠ φαίνεται να είναι ο πιο συχνός αιτιολογικός παράγοντας εισόδου των ασθενών με αναπνευστική ανεπάρκεια στο νοσοκομείο με κυριότερους παράγοντες επιδείνωσης την απλή παρόξυνση και την λοίμωξη. Ωστόσο φαίνεται να υπάρχει μια υπερδιάγνωση της ΧΑΠ ως αιτία εισόδου στο νοσοκομείο σε σχέση με την πραγματική αιτία. Ασθενείς με ΧΑΠ και τύπου I αναπνευστική ανεπάρκεια είχαν χαμηλότερα επίπεδα στη  $PCO_2$  και  $HCO_3$ . Η θέση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού σε ασθενείς με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια συνδέεται με υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης. Αντίθετα ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια και χαμηλά επίπεδα  $PCO_2$  κατά την είσοδό τους έχουν χειρότερη πρόγνωση. Ιδιαίτερα σημαντικές επιπτώσεις στο αναπνευστικό σύστημα έχει η παχυσαρκία.

## ABSTRACT

Introduction - Aim: The purpose of our study is to evaluate the conditions that lead patients with respiratory failure type I and type II, a worsening of their condition. Emphasis was given to patients with a history of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD)

Methods-Materials: Thirty-two patients (20 men, age  $70\pm 10$ ) with respiratory deficiency type I and thirty-eight (23 men, age  $70\pm 10$ ) with respiratory deficiency type II, hospitalized in the pulmonary clinic of University Hospital of Larissa, from 29/10/2010 until 29/5/2011 were included. Data were taken from the personal history and laboratory testing of the patients. Patients demographics, arterial blood gases, respiratory system diseases, progression, deterioration factors, therapeutic approach and outcome of patients were recorded. In addition, importance of noninvasive mechanical ventilation on patient outcomes was studied.

Results: Mean hospitalization was 8 days. Half of the patients were treated with noninvasive mechanical ventilation (Bipap), 6 were transferred to the intensive care, while 12 died. In patients with type I respiratory failure, arterial blood gases were worsened. There is a statistically significant difference between patients with COPD and type I respiratory failure in  $PCO_2$  and  $HCO_3$ . Twenty seven percent of the patients had no pulmonary diseases. Of the 34 patients with a previous diagnosis of COPD, only 25 out them had certified diagnosis of COPD and 2 of them were newly diagnosed. Sixty-eight percent of patients with COPD admitted to our hospital due to respiratory infection. The survival rate of patients was quite high in both groups. In only 31% of the patients with type I respiratory failure a non-invasive mechanical ventilation was applied, compared to 76% of patients with type II. Overall survival in patients with use of noninvasive ventilation was significant only in type II respiratory failure ( $p = 0.001$ ). 76% of patients had good outcome while patients with lower  $CO_2$  had poor outcome ( $p = 0.01$ ).

Conclusions: In our study, COPD seems to be the most common agent for hospitalization in patients with respiratory failure with simple exacerbation and infection the main aggregation factors. However there seems to be an overdiagnosis of COPD as a cause of hospitalization in relation to the actual one. Patients with COPD and type I respiratory failure had lower levels of  $PCO_2$  and  $HCO_3$ . Non-invasive ventilation in patients with type II respiratory failure is associated with a higher



survival rate. Unlike patients with low  $\text{PCO}_2$  have poor outcome. Obesity has significant effects on the respiratory system.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- 1) Πολυζωγόπουλος Δ. Αναπνευστική Ανεπάρκεια σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Γ Β' Έκδοση 2005; 35:2791-2796
- 2) Πολυζωγόπουλος Δ. Φυσιολογία του αναπνευστικού σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Α Β' Έκδοση 2005;6: 119-135
- 3) Πατάκας Δ. Αναπνευστική Ανεπάρκεια. Αναπνευστικό σύστημα σε Εσωτερική παθολογία .Παπαδημητρίου Μ. 1998; 4:561-563
- 4) Ρούσος Χ, Γουργουλιάνης Κ, Κωστίκας Κ. Επείγουσα πνευμονολογία. Αναπνευστική ανεπάρκεια 8: 55-64
- 5) Ρίγγος Δ. Αναπνευστική Ανεπάρκεια. Αναπνευστικό σύστημα σε Εσωτερική παθολογία Παπαδημητρίου Μ 1998; 4 : 563-568
- 6) Πολυζωγόπουλος Δ. Αναπνευστική Ανεπάρκεια σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Γ Β' Έκδοση 2005; 35:2796-2800
- 7) Πατάκας Δ. Αναπνευστικό σύστημα Αναπνευστική Ανεπάρκεια σε Εσωτερική παθολογία. Παπαδημητρίου Μ. 1998; 4:568-574
- 8) R.A.L.Brewis. Πνευμονοπάθειες που προκαλούνται από φάρμακα σε Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος. 1996; 30: 320-324
- 9) Ρούσος Χ. Φάρμακα και πνεύμονας σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 20(77):1065-1076
- 10) Σιαφάκας Ν. Ορισμοί των Οξέων Παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε Οξείες Παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Σιαφάκας Ν, Γεωργόπουλος Δ, Anthonisen Ν.2006; 1:1-3.
- 11) European Respiratory Society. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J. 1995; 1398-1420.
- 12) American Thoracic Society. Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med. 1995; 152:78-121
- 13) Ρούσος Χ. Παθήσεις των Αεραγωγών. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 7 ( 37 ): 545-546
- 14) Μπιτσάκου-Κατσιφώτη Χ. Άσθμα σε Ιατρική 2006; 89(1):25-46
- 15) Ρούσος Χ. Παθήσεις Αεραγωγών. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 7(37):546

- 16) Πολυζωγόπουλος Δ. Αναπνευστική Ανεπάρκεια σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Γ Β' Έκδοση 2005; 35:2053-2058
- 17) Σιαφάκας Ν. Φλεγμονή στις Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε Οξείες Παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Σιαφάκας Ν, Γεωργόπουλος Δ, Anthonisen Ν.2006; 5: 31-33
- 18) Stephen J.McPhee, Maxine A.Papadakis. Λοιμώξεις των πνευμόνων σε Σύγχρονη Διαγνωστική και Θεραπευτική. 2007; 9:262-266
- 19) Ρούσος Χ. Παθήσεις Αεραγωγών. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 7(37):547
- 20) Πατάκας Δ. Αναπνευστικό σύστημα Αναπνευστική Ανεπάρκεια σε Εσωτερική παθολογία. Παπαδημητρίου Μ. 1998; 4:568-574
- 21) Σιαφάκας Ν. Ορισμοί της Οξείας παρόξυνσης της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε Οξείες Παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Σιαφάκας Ν, Γεωργόπουλος Δ, Anthonisen Ν.2006; 1: 2-3
- 22) Ρούσος Χ. Αντιμετώπιση Παροξύνσεων Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 7(38):581
- 23) Παναγιώτου. Π. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός στην οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ σε Πνεύμων. 2009;39-40
- 24) Esteban A, Ferguson ND, Meade MO, et al. Evolution of mechanical ventilation response to clinical research. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 170-177
- 25) Ρούσος Χ. Αντιμετώπιση Παροξύνσεων Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας σε Κλινική πνευμονολογία 2004; 7(38):587
- 26) Παναγιώτου. Π. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός στην οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ σε Πνεύμων. 2009;39-40
- 27) Πολυζωγόπουλος Δ. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Γ Β' Έκδοση 2005; 21:2150-2151
- 28) Παναγιώτου. Π. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός στην οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ σε Πνεύμων. 2009;40-43
- 29) Πολυζωγόπουλος Δ. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε Κλινική Πνευμονολογία Τόμος Γ Β' Έκδοση 2005; 21:2150-2151
- 30) Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. Chest 2000; 117(2 suppl): 5S-9S
- 31) Pauwels R, Buist A, Carverley P, Jenkins C, Kurd S, Global strategy for the diagnosis management prevention for chronic obstructive pulmonary

- disease.NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. Am J Respir Crit bCare Med 2001; 163:1256-1276
- 32) British Thoracic society. The Burden of Lung Disease. London British Thoracic society, 2001.
- 33) The Danish National Board of Health, Accessed December 10,2001.
- 34) Seneff MG, Wanger DP, Wanger RP, Zimmerman J, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patientw admitted to intensive care units with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. JAMA 1995; 274:1852-1857
- 35)Moran J, Green J, Homan S, Leeson J, Leppard P. Acute exacerbations of COPD and mechanical ventilation : a reevaluation. Crit Care Med 1998; 26:71-78
- 36)Nevins ML, Epstein SK, Predictor of outcome for patients with COPD requiring invasive mechanical ventilation. Chest 2001; 119 (6):1840-1849
- 37) Τάσση Σ, Παπαγεωργίου Χ, Πουλάκης Ν. Μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός σε χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια, λόγω σταθερής ΧΑΠ. Πνεύμων. 2009;16-18
- 38)Claudio Rabec, Pilar de Lucas Ramos,Daniel Veale, Daniel Veale.Respiratory Complications of Obesity.Arch Bronconeumol. 2011 May;47(5):252-61. Epub 2011 Apr 1