

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Αξιολόγηση της Λειτουργικής Ικανότητας μέσω της εξάλεπτης δοκιμασίας βάδισης σε ασθενείς με σοβαρή Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και σοβαρό Βρογχικό Άσθμα

Χριστόφορος Ν. Ευθυμίου

Πνευμονολόγος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΠΟΡΠΟΔΗΣ, Αν. Καθηγητής Πνευμονολογίας Α.Π.Θ, Επιβλέπων Καθηγητής

ΕΛΕΝΗ ΚΑΡΕΤΣΗ, Πνευμονολόγος, Διευθύντρια ΕΣΥ Πνευμονολογική Κλινική Π.Γ.Ν. Λάρισας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

ΑΦΡΟΔΙΤΗ ΜΠΟΥΤΟΥ, Πνευμονολόγος, Συντονίστρια Διευθύντρια Πνευμονολογική Κλινική Γ.Ν.Θ. Ιπποκράτειο, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2024



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ - ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ & ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ -
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ
Δ.Π.Μ.Σ. «Άσκηση, Εργοσπιρομετρία και Αποκατάσταση»



Evaluation of Functional Ability through the six-minute walk test in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease and severe bronchial asthma

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	7
1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ	7
1.1 Επιδημιολογία	8
1.2 Παθοφυσιολογία	9
1.3 Κλινική Εικόνα	11
1.4 Διάγνωση	11
1.5 Θεραπεία	15
2. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ	18
2.1 Αιτιολογία – Παράγοντες Επικινδυνότητας	19
2.2 Επιδημιολογία	20
2.3 Παθοφυσιολογία	20
2.4 Κλινική Εικόνα	21
2.5 Διάγνωση	22
2.6 Θεραπεία	22
3. ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ	24
4. Η ΕΞΑΛΕΠΤΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΑΛΙΣΗΣ (6MWT)	26
4.1 Η Κλίμακα Borg	27
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	28
5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	28
5.1 Σκοπός και Ερευνητικά ερωτήματα	28
5.2 Υλικά και Μέθοδοι	29
5.3 Ζητήματα Ηθικής και Δεοντολογίας	29
5.4 Στατιστική Ανάλυση Δεδομένων	30
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ	30
6.1 Περιγραφή του δείγματος	30
6.2 Περιγραφή των μέτρων έκβασης	32
6.3 Επαγωγική Στατιστική Ανάλυση	32
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	38
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	41
9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ	41

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το τεστ βάδισης 6 λεπτών (6MWT) είναι ένα απλό και αξιόπιστο τεστ που αξιολογεί τη φυσική απόδοση και την ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις, όπως η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και το σοβαρό βρογχικό άσθμα. Ωστόσο, στην πρόσφατη βιβλιογραφία, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που να συγκρίνουν την ικανότητα για άσκηση μεταξύ ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό βρογχικό άσθμα χρησιμοποιώντας το 6MWT.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σύγκριση της ικανότητας για άσκηση μεταξύ ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ (Ομάδα ΙΙΙ) και ασθενών με σοβαρό άσθμα (θεραπεία βήματος 4 και 5) κατά το 6MWT.

Μεθοδολογία: Πρόκειται για μια συγχρονική μελέτη στην οποία συμμετείχαν 100 ασθενείς (50 με σοβαρή ΧΑΠ και 50 με σοβαρό βρογχικό άσθμα) από το Ιατρείο Αποφρακτικών Νοσημάτων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ. Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης (6MWT), κατά την οποία καταγράφηκαν η αρτηριακή πίεση, οι σφύξεις, ο κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης (SpO₂), η διανυόμενη απόσταση και ο βαθμός δύσπνοιας (κλίμακα Borg) πριν και μετά τη δοκιμασία.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα διήνυσαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη απόσταση στη δοκιμασία 6MWT σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ($p<0,001$). Επίσης, οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη μείωση του SpO₂ ($p<0,001$), μεγαλύτερη αύξηση των σφύξεων ($p<0,001$) και υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg ($p<0,001$) μετά τη δοκιμασία σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κλίμακα Borg πριν τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,497$).

Συμπεράσματα: Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ έχουν σημαντικά μειωμένη ικανότητα για άσκηση σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα, όπως αποδεικνύεται από τη μικρότερη απόσταση που διανύουν στη δοκιμασία 6MWT και τις εντονότερες μεταβολές στις φυσιολογικές παραμέτρους μετά την άσκηση.

Λέξεις-κλειδιά: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, σοβαρό βρογχικό άσθμα, ικανότητα για άσκηση, εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης, κορεσμός οξυγόνου, κλίμακα Borg.

ABSTRACT

Introduction: The 6-minute walk test (6MWT) is a simple and reliable test that assesses physical performance and walking ability in patients with chronic respiratory diseases, such as chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and severe bronchial asthma. However, in the recent literature, there are a limited number of studies comparing exercise capacity between patients with severe COPD and severe bronchial asthma using the 6MWT.

Aim: The aim of this study was to compare exercise capacity between patients with severe COPD (Stage III) and patients with severe bronchial asthma (step 4 and 5 treatment) using 6MWT.

Methodology: This was a synchronous study involving 100 patients (50 with severe COPD and 50 with severe bronchial asthma) from the Obstructive Disease Clinic of the Pulmonology Clinic of PAPAGEORGIOU Hospital. Participants underwent a six-minute walk test (6MWT), during which pulse rate, blood pressure, oxygen saturation (SpO₂), distance walked and degree of dyspnea (Borg dyspnea scale) were recorded before and after the test.

Results: Patients with severe asthma travelled a statistically significantly greater distance in the 6MWT test compared to COPD patients ($p<0.001$). Also, COPD patients showed a statistically significantly greater decrease in SpO₂ ($p<0.001$), a greater increase in heart rate ($p<0.001$) and a higher Borg dyspnea scale score ($p<0.001$) after the test compared to patients with severe bronchial asthma. No statistically significant differences were observed in the pre-test Borg scale between the two groups ($p=0.497$).

Conclusions: The present study showed that patients with severe COPD have significantly reduced exercise capacity compared to patients with severe bronchial asthma, as evidenced by the shorter distance travelled in the 6MWT test and more pronounced changes in physiological parameters after exercise.

Keywords: Chronic obstructive pulmonary disease, severe bronchial asthma, exercise capacity, six-minute walk test, oxygen saturation, Borg dyspnea scale

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το τεστ βάδισης 6 λεπτών (6MWT – 6 Minute Walk Test) είναι ένα απλό και φθηνό τεστ που αξιολογεί τη φυσική απόδοση και την ικανότητα άσκησης (Enright, 2003, Roomi, 1996). Αναπτύχθηκε από την Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (ATS–American Thoracic Society και εισήχθη επίσημα το 2002, μαζί με μια ολοκληρωμένη κατευθυντήρια γραμμή (ATS, 2002). Το τεστ σχεδιάστηκε αρχικά για να βοηθήσει στην αξιολόγηση ασθενών με καρδιοαναπνευστικές παθήσεις. Σταδιακά εισήχθη και στην αξιολόγηση νοσημάτων όπως το βρογχικό άσθμα και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Το 6MWT αξιολογεί τη λειτουργική ικανότητα και παρέχει πολύτιμες πληροφορίες σχετικά με όλα τα συστήματα κατά τη διάρκεια της σωματικής δραστηριότητας, συμπεριλαμβανομένων του αναπνευστικού και καρδιαγγειακού συστήματος. Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας αυτής, σχετίζονται με την καθημερινή σωματική δραστηριότητα και μπορεί επίσης να θεωρηθεί ότι αντιπροσωπεύουν ένα έμμεσο μέτρο της εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών.

Οι δοκιμασίες βάδισης είναι κατάλληλες σε ασθενείς που διαφορετικά δυσκολεύονται να εκτελέσουν τυποποιημένες δοκιμασίες κόπωσης, ενώ αντίθετα, το 6MWT έχει χρησιμοποιηθεί κυρίως σε ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονικές παθήσεις (π.χ. ΧΑΠ, σαρκοείδωση, πνευμονική ίνωση, πνευμονική αρτηριακή υπέρταση) και παχυσαρκία για την αξιολόγηση της πρόγνωσης και της θεραπευτικής ανταπόκρισης (Dracup, 1992, Ekman, 2013, Arslan, 2007). Για παράδειγμα, σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η αρχική εφαρμογή του 6MWT ήταν προγνωστικός δείκτης της επιβίωσης. Πιο συγκεκριμένα, οι Dajczman et al., έδειξαν ότι η συνολική σε ορίζοντα τριετίας επιβίωση ήταν μόνο 58% ενώ ήταν ιδιαίτερα πιο μικρή (34%) σε ασθενείς με ΧΑΠ με χαμηλή (<150 m) αρχική απόσταση βάδισης (Dajczman, 2015). Κατά την εκτέλεση της δοκιμασίας, η αύξηση της απόστασης που διανύθηκε δείχνει βελτίωση της βασικής κινητικότητας. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, η πιο πρόσφατα ενημερωμένη ελάχιστη σημαντική διαφορά στις δοκιμασίες κοπώσεως είναι περίπου 25m, πράγμα που σημαίνει ότι στην αποκατάσταση των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ μετά την προπόνηση θα πρέπει να παρατηρηθεί διαφορά τουλάχιστον 25m για το 6MWT για να εξασφαλιστεί μια αρκετά σημαντική αλλαγή (Holland, 2010). Ωστόσο, το 6MWT δεν μπορεί να δώσει μια εικόνα για την παθοφυσιολογία των περιορισμών στην άσκηση των ασθενών ούτε να διαφοροδιαγνώσει με ασφάλεια την αιτία της δύσπνοιάς τους, σε αντίθεση με άλλες δοκιμασίες όπως η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κοπώσεως, η οποία είναι πιο χρονοβόρα και εκθέτει τους ασθενείς σε ορισμένους καρδιαγγειακούς κινδύνους.

Σε αντίθεση με άλλες ασθένειες που μελετήθηκαν χρησιμοποιώντας το 6MWT, δεν υπάρχουν πολλές μελέτες οι οποίες να αξιολογούν ειδικά τη χρησιμότητα αυτού του τεστ στην αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας σε ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα και σοβαρή ΧΑΠ. Περίπου το 5-10% των ασθενών με βρογχικό άσθμα θεωρείται ότι έχουν σοβαρή νόσο και το σοβαρό άσθμα αντιπροσωπεύει έως και το 50% των συνολικών δαπανών υγειονομικής περίθαλψης που σχετίζονται με το άσθμα στα συστήματα υγείας (Chung, 2014).

Το σοβαρό βρογχικό άσθμα μπορεί να χωριστεί σε διάφορους φαινότυπους, εκ των οποίων το σοβαρό ηωσινοφιλικό άσθμα είναι ο φαινότυπος ο οποίος έχει μελετηθεί εκτενέστερα στη βιβλιογραφία. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος, έχει μεγάλο αντίκτυπο στην ποιότητα ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Το μέγεθος αυτής της νοσηρότητας επηρεάζεται από διάφορους ατομικούς παράγοντες, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας του ασθενή. Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρό βρογχικό άσθμα έχουν κάποιες λειτουργικές ομοιότητες με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, παρουσιάζοντας συχνά μη αναστρέψιμη βρογχική απόφραξη (Byun, 2013). Σε σχέση με τη θεραπεία, η συχνή χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να οδηγήσει σε απώλεια μυϊκής μάζας και μειωμένη σωματική δραστηριότητα και λειτουργική ικανότητα. Αυτές οι ομοιότητες αντιπροσωπεύουν έτσι μια ορθολογική προσέγγιση για την πρόταση του 6MWT ως πρόσθετου εργαλείου για την αξιολόγηση της επίδρασης των βιολογικών παραγόντων στο σοβαρό άσθμα (Cucik, 2012).

Λαμβάνοντας υπ' όψιν το επιστημονικό κενό που έχει δημιουργηθεί στη σχετική βιβλιογραφία, ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και ασθενών με σοβαρό βρογχικό άσθμα μέσω της δοκιμασίας 6MWT εξετάζοντας πιθανές διαφορές στην ικανότητα για άσκηση.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια ετερογενής κατάσταση των πνευμόνων η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια συμπτώματα όπως δύσπνοια, βήχας, απόχρεμψη δυνατόν με παροξύνσεις λόγω ανωμαλιών των αεραγωγών (χρόνια βρογχίτιδα – βρογχιολίτιδα) ή και των κυψελίδων (εμφύσημα) και προκαλεί επίμονο, συχνά προοδευτικό, περιορισμό της ροής του αέρα (Venkatesan, 2024). Συνδέεται με δομικές αλλαγές των πνευμόνων λόγω χρόνιας φλεγμονής από παρατεταμένη έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια, συννηθέστερα στον καπνό του τσιγάρου. Η

χρόνια φλεγμονή προκαλεί διαφόρου βαθμού στένωση των αεραγωγών. Η κλινική εικόνα των ασθενών ποικίλει από ασυμπτωματική νόσο μέχρι και την εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας (Venkatesan, 2024).

Το κάπνισμα είναι μακράν ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την εκδήλωση ΧΑΠ. Είναι υπεύθυνο για το 40% έως 70% των περιπτώσεων ΧΑΠ και ασκεί την επίδρασή του προκαλώντας φλεγμονώδη αντίδραση, δυσλειτουργία των κροσσών των πνευμόνων μέσω οξειδωτικής βλάβης (Szalontai, 2021). Η ατμοσφαιρική ρύπανση, η καύση βιομάζας σε εσωτερικούς χώρους και η επαγγελματική έκθεση σε σκόνες, χημικούς παράγοντες και αναθυμιάσεις είναι επίσης σημαντικοί αιτιολογικοί παράγοντες (Peng, 2020). Η εισπνοή υψηλών δόσεων φυτοφαρμάκων συνδέεται επίσης με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ΧΑΠ, καθώς επίσης και η εισπνοή υψηλών επιπέδων σωματιδίων (Lytras, 2018, Shin, 2021). Το οξειδωτικό στρες και η ανισορροπία στις πρωτεάσες και τις αντιπρωτεάσες είναι επίσης σημαντικοί παράγοντες στην παθογένεση της ΧΑΠ, ειδικά σε ασθενείς με ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης (Eapen, 2019). Ο κίνδυνος ανάπτυξης ΧΑΠ μπορεί να αυξηθεί από διαδικασίες που επηρεάζουν τη βέλτιστη ανάπτυξη των πνευμόνων και επομένως την ομαλή λειτουργία τους (Lange, 2015). Αυτές οι διαδικασίες μπορεί να ξεκινήσουν ακόμη και από την κύηση, τη γέννηση, την παιδική ηλικία και την εφηβεία. Για παράδειγμα, υπάρχει θετική συσχέτιση μεταξύ του βάρους γέννησης και της εκδήλωσης ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή. Οι παράγοντες επικινδυνότητας ΧΑΠ οι οποίοι εκδηλώνονται στην παιδική ηλικία μπορεί να είναι εξίσου σημαντικοί με το βαρύ κάπνισμα στην πρόβλεψη της λειτουργίας των πνευμόνων στην ενήλικη ζωή (Lawlor, 2005).

1.1 Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί σημαντική παγκόσμια επιβάρυνση για τις δομές υγείας και η επιδημιολογία της ποικίλλει ευρέως μεταξύ διαφορετικών περιοχών και πληθυσμών. Σύμφωνα με τη μελέτη Global Burden of Disease (GBD), η ΧΑΠ επηρέασε περίπου 299 εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως το 2015, αντιπροσωπεύοντας αύξηση 44% από το 1990 (GBD, 2017). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφόρων περιοχών και χωρών. Μια συστηματική ανασκόπηση πληθυσμιακών μελετών σε 52 χώρες υπολόγισε παγκόσμιο επιπολασμό της ΧΑΠ 12%, που αντιστοιχεί σε 384 εκατομμύρια περιπτώσεις το 2010. Ο υψηλότερος επιπολασμός παρατηρήθηκε στην Αμερική (15%), ενώ ο χαμηλότερος ήταν στη Νοτιοανατολική Ασία (10%). Μεταξύ 1990 και 2010, η ποσοστιαία αύξηση των κρουσμάτων ΧΑΠ ήταν υψηλότερη στην περιοχή της ανατολικής Μεσογείου (119%) και στην περιοχή της Αφρικής (102%), ενώ η περιοχή της Ευρώπης κατέγραψε τη χαμηλότερη αύξηση (23%) (Adeloye, 2015).

Οι φυλετικές και εθνικές διαφορές στον επιπολασμό της ΧΑΠ είναι επίσης αξιοσημείωτες. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, ο προσαρμοσμένος στην ηλικία επιπολασμός της αυτοαναφερόμενης ΧΑΠ το 2017 διέφερε σημαντικά μεταξύ των φυλετικών ομάδων, με τα υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στους ιθαγενείς πληθυσμούς των Αμερικανών Ινδιάνων / Αλάσκας (11,9%) και τα χαμηλότερα ποσοστά μεταξύ των ασιατικών (1,7%) και των ιθαγενών πληθυσμών της Χαβάης / Νήσων του Ειρηνικού (3,3%) (Adeloye, 2015).

Το 2015, η ΧΑΠ ήταν υπεύθυνη για περισσότερους από 3 εκατομμύρια θανάτους παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας αύξηση 12% σε σύγκριση με το 1990. Τα τυποποιημένα έτη ζωής προσαρμοσμένα στην αναπηρία (DALYs–Disability Adjusted Life Years) που προκαλούνται από τη ΧΑΠ ήταν υψηλότερα (>2000 ανά 100.000 άτομα) σε χώρες όπως η Παπούα Νέα Γουινέα, η Ινδία, το Λεσότο και το Νεπάλ. Τα ποσοστά αυτά ήταν υψηλότερα σε χώρες με χαμηλό έως μεσαίο κοινωνικοδημογραφικό δείκτη (SDI – Social Demographic Index) πριν μειωθούν απότομα σε χώρες με υψηλό SDI (Ehteshami-Asfar, 2016).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η χρόνια νόσος του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (κυρίως ΧΑΠ) ήταν η τρίτη κύρια αιτία θανάτου το 2015 και η τέταρτη κύρια αιτία από το 2016 έως το 2018. Το προσαρμοσμένο ανάλογα με την ηλικία ποσοστό θνησιμότητας ανά 100.000 τυπικό πληθυσμό των ΗΠΑ ποικίλλει ανάλογα με τη φυλή, με τα υψηλότερα ποσοστά μεταξύ των λευκών (46%) και των ιθαγενών της Αμερικής / Αλάσκας (41%) και τα χαμηλότερα ποσοστά μεταξύ των ισπανόφωνων (17%) και ασιατικών (12%) πληθυσμών (Mehari, 2015).

Οι διακυμάνσεις στα ποσοστά του επιπολασμού και της θνησιμότητας παγκοσμίως, εξηγούνται σε μεγάλο βαθμό από τις διαφορές στους παράγοντες κινδύνου όπως το κάπνισμα, το παθητικό κάπνισμα, η εξωτερική και οικιακή ατμοσφαιρική ρύπανση, η επαγγελματική έκθεση και τα διαφορετικά ποσοστά υποδιάγνωσης της ΧΑΠ. Οι ανισότητες μεταξύ αγροτικών και αστικών περιοχών όσον αφορά τον επιπολασμό της ΧΑΠ και τη θνησιμότητα είναι επίσης εμφανείς, με υψηλότερα ποσοστά να παρατηρούνται στις αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τα αστικά κέντρα (Ruvuna, 2020). Συμπερασματικά, η επιδημιολογία της ΧΑΠ παρουσιάζει σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ διαφορετικών περιοχών, χωρών και πληθυσμών, που επηρεάζονται από παράγοντες όπως η έκθεση σε κίνδυνο, η κοινωνικοοικονομική κατάσταση και η πρόσβαση στην υγειονομική περίθαλψη. Η κατανόηση αυτών των διαφορών είναι ιδιαίτερα σημαντική για την ανάπτυξη στοχευμένων στρατηγικών πρόληψης και διαχείρισης για την αντιμετώπιση της παγκόσμιας επιβάρυνσης της ΧΑΠ (Ruvuna, 2020).

1.2 Παθοφυσιολογία

Η ΧΑΠ οφείλεται στην ανάπτυξη μιας φλεγμονώδους κατάστασης στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα. Η διαδικασία θεωρείται ότι βασίζεται στο οξειδωτικό στρες και στις ανισορροπίες μεταξύ πρωτεασών-αντιπρωτεασών (Stockley, 1999). Το εμφύσημα περιγράφει μία από τις δομικές αλλαγές που παρατηρούνται στη ΧΑΠ όπου υπάρχει καταστροφή των κυψελίδων (επιφάνειες ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες), η οποία τελικά οδηγεί στην ανάπτυξη της χαρακτηριστικής απόφραξης στη ροή του αέρα. Στο εμφύσημα, ένας παράγοντας ερεθίσματος (π.χ. κάπνισμα) προκαλεί φλεγμονώδη αντίδραση. Τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα στρατολογούνται από το ανοσοποιητικό σύστημα και απελευθερώνουν πολλαπλούς φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Στη συνέχεια, οξειδωτικά ένζυμα και περίσσεια πρωτεασών οδηγούν στην καταστροφή των κυψελίδων και δυσχεραίνουν τη διαδικασία ανταλλαγής αερίων. Η καταστροφή της ελαστικής με τη μεσολάβηση πρωτεάσης οδηγεί σε απώλεια ελαστικής επαναφοράς και οδηγεί σε δυσλειτουργία των αεραγωγών κατά την εκπνοή (Thompson, 2022).

Η ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης είναι μια σπάνια αιτία εμφυσήματος που περιλαμβάνει την έλλειψη αντιπρωτεασών και η ανισορροπία αυτή αφήνει το πνευμονικό παρέγχυμα έκθετο σε βλάβη από τις πρωτεάσες. Η ανεπάρκεια αυτή προκαλείται από λανθασμένη αναδίπλωση της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης που μπορεί να συσσωρευτεί στο ήπαρ. Θα πρέπει να υπάρχει υποψία ανεπάρκειας άλφα-1 αντιθρυψίνης σε ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν συνοδό ηπατική βλάβη. Σε αντίθεση με το εμφύσημα που σχετίζεται με το κάπνισμα, το εμφύσημα που σχετίζεται με ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης εκδηλώνεται κυρίως τους κάτω λοβούς των πνευμόνων (DaCosta, 2019).

Η παρατήρηση ότι η ΧΑΠ αναπτύσσεται μόνο σε ένα ποσοστό καπνιστών υποδηλώνει ένα ρόλο για γενετικούς και επιγενετικούς παράγοντες στην ευαισθησία του γενικού πληθυσμού στη συγκεκριμένη ασθένεια. Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν εντοπίσει αρκετούς γενετικούς τόπους που σχετίζονται με τη ΧΑΠ, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που σχετίζονται με τη λειτουργία των πνευμόνων, την πνευμονική ίνωση και την ανάπτυξη των εμβρυϊκών πνευμόνων, υποστηρίζοντας το ρόλο των πρώιμων συμβάντων στον κίνδυνο ασθένειας (Agusti, 2022). Επιγενετικές αλλαγές, όπως μεθυλίωση του DNA, αποακετυλίωση ιστόνης και αλλοιώσεις microRNA, έχουν επίσης παρατηρηθεί στη ΧΑΠ και μπορεί να συμβάλλουν στην ατομική ευαισθησία και εξέλιξη της νόσου (Zhang, 2020).

Η φλεγμονώδης απόκριση και η απόφραξη των αεραγωγών προκαλούν μείωση του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1^ο δευτερόλεπτο (FEV1) και η καταστροφή των ιστών οδηγεί σε περιορισμό της ροής του αέρα και μειωμένη ανταλλαγή αερίων (Wise, 2006). Η υπερδιάταση των πνευμόνων παρατηρείται συχνά σε μελέτες οι οποίες βασίζονται σε δεδομένα απεικονιστικών εξετάσεων και συμβαίνει λόγω παγίδευσης αέρα από δυσλειτουργία των αεραγωγών κατά την εκπνοή. Η αδυναμία πλήρους εκπνοής προκαλεί επίσης αυξήσεις στα επίπεδα διοξειδίου του άνθρακα (CO₂) (Yetkin, 2008). Καθώς η ασθένεια εξελίσσεται, παρατηρείται συχνά διαταραχή της ανταλλαγής αερίων. Η

μείωση του αερισμού ή η αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου οδηγεί σε κατακράτηση CO₂ (Yetkin, 2008). Επίσης, ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης μπορεί να παρατηρηθεί λόγω διάχυτης αγγειοσυστολής από υποξαιμία (Gredic, 2021).

1.3 Κλινική Εικόνα

Η ΧΑΠ συνήθως εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή και συχνά κατά τους χειμερινούς μήνες. Οι ασθενείς συνήθως εκφράζουν παράπονα χρόνιας και προοδευτικής δύσπνοιας, βήχα και παραγωγής πτυέλων. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν συριγμό και σφίξιμο στο στήθος (Ritchie, 2020). Ενώ το ιστορικό καπνίσματος είναι παρόν στις περισσότερες περιπτώσεις ασθενών με ΧΑΠ, εντούτοις υπάρχουν και πολλοί ασθενείς που δεν έχουν τέτοιου είδους ιστορικό. Οι ασθενείς αυτοί πιθανώς να συσχετίζονται με έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, την επαγγελματική και περιβαλλοντική έκθεση και το οικογενειακό ιστορικό (Salvi, 2020). Όσοι έχουν επιβεβαιωμένη διάγνωση ΧΑΠ θα πρέπει να εξεταστούν για προηγούμενες παροξύνσεις, νυχτερινές αφυπνίσεις, λήψη εισπνεόμενων φαρμάκων και οξυγονοθεραπείας και την επίδραση της νόσου στο επίπεδο της φυσικής τους δραστηριότητας. Οι ασθενείς θα πρέπει να επίσης να αξιολογηθούν σχετικά με το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό τους για άλλες ασθένειες όπως το άσθμα, αλλεργίες και λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος κατά την παιδική ηλικία. Εκείνοι με ηπατική νόσο, εμφύσημα, και οικογενειακό ιστορικό εμφυσήματος θα πρέπει να εγείρουν υποψίες για ανεπάρκεια άλφα-1 αντιθρυψίνης, όπως προαναφέρθηκε (Budwar, 2020). Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ συνήθως παρουσιάζονται με αυξημένη δύσπνοια, παραγωγικό βήχα και συριγμό (Baqudunes, 2021).

Οι σημαντικότερες κλινικές εκδηλώσεις στους ασθενείς με ΧΑΠ συμπεριλαμβάνουν:

- Γενικά
 - Σημαντική αναπνευστική δυσχέρεια σε παροξύνσεις
 - Απώλεια μυϊκής μάζας
- Πνεύμονες
 - Χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών
 - Παρατεταμένη εκπνοή
 - Συριγμό
 - Αναπνοή με σφιγμένα μισόκλειστα χείλη
- Στήθος
 - Αυξημένη διάμετρος πρόσθιου-οπίσθιου θωρακικού τοιχώματος (barrel chest)
- Δέρμα
 - Κεντρική κυάνωση όταν η αρτηριακή οξυγόνωση είναι χαμηλή
- Άκρα

- Οίδημα κάτω άκρων στη δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια

1.4 Διάγνωση

Η ΧΑΠ αξιολογείται συχνά σε ασθενείς με σχετικά συμπτώματα. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια σπιρομέτρησης. Άλλες δοκιμασίες που χρησιμοποιούνται για τη διάγνωση μπορεί να περιλαμβάνουν δοκιμασία βάρδιας 6 λεπτών, εργαστηριακές εξετάσεις και απεικονιστικό έλεγχο. Ο έλεγχος της πνευμονικής λειτουργίας είναι απαραίτητος για τη διάγνωση, τη σταδιοποίηση και την παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ. Η σπιρομέτρηση πραγματοποιείται πριν και μετά τη χορήγηση εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού. Τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά μπορεί να είναι β2-αγωνιστής βραχείας δράσης, βραχείας δράσης αντιχολινεργικό ή συνδυασμός και των δύο. Ένας λόγος του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1ο δευτερόλεπτο προς τη βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FEV1/FVC) μικρότερος από 0,7 μετά τη βρογχοδιαστολή επιβεβαιώνει τη διάγνωση της ΧΑΠ. Η οξυγόνωση των ασθενών με σημαντικά μειωμένο FEV1 και σημεία δύσπνοιας θα πρέπει να αξιολογείται με παλμική οξυμετρία ή ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος (Qaseem, 2011).

Η Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (GOLD - Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) είναι ένα πρόγραμμα που ξεκίνησε από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (NHLBI – National Heart, Lung, and Blood Institute). Το πρόγραμμα αναγνωρίζεται παγκοσμίως για την παροχή επικαιροποιημένων και λεπτομερών αναφορών σχετικά με τις συστάσεις για τη διάγνωση και τη διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ. Οι συστάσεις GOLD χρησιμοποιούνται συχνά για την αξιολόγηση της σοβαρότητας της νόσου και την επιλογή της κατάλληλης θεραπείας για τον ασθενή (Gomez, 2002).

Η έκθεση GOLD του 2024 περιγράφει μια απλοποιημένη μέθοδο αξιολόγησης και επιλογής της αρχικής θεραπείας για ασθενείς με ΧΑΠ. Το εκλεπτυσμένο εργαλείο αξιολόγησης ABE καθοδηγεί τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης να προσδιορίσουν τη σοβαρότητα της νόσου και την ταξινόμηση των ασθενών με ΧΑΠ. Μόλις επιβεβαιωθεί η διάγνωση της ΧΑΠ με σπιρομέτρηση (FEV1/FVC <0,7), χρησιμοποιείται ο FEV1 για τον προσδιορισμό της σοβαρότητας (ταξινόμηση GOLD 1-4). Ασθενείς με ΧΑΠ και FEV1 (% predicted) $\geq 80\%$ ανήκουν στην ομάδα I με ήπια ΧΑΠ, 50-79% στην ομάδα II με μέτρια ΧΑΠ, 30-49% στην ομάδα III με σοβαρή ΧΑΠ και $\leq 30\%$ στην ομάδα IV με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (Εικόνα 1). Πρόκειται για ένα συνδυασμένο εργαλείο αξιολόγησης των ασθενών με ΧΑΠ το οποίο αναγνωρίζει την κλινική σημασία των παροξύνσεων ανεξάρτητα από το επίπεδο των συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΑΠ. (Venkatesan, 2024)

Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων αξιολογείται χρησιμοποιώντας το τροποποιημένο ερωτηματολόγιο του Βρετανικού Συμβουλίου Ιατρικής Έρευνας (mMRC) (Πίνακας 1) και το Τεστ Αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT) (Πίνακας 2). Το ερωτηματολόγιο mMRC αξιολογεί το βαθμό δύσπνοιας σε κλίμακα 0-4 με το 4 να είναι το πιο σοβαρό. Το τεστ αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT) παρέχει βαθμολογία σε οκτώ λειτουργικές παραμέτρους για τη μέτρηση των επιπτώσεων της νόσου στην καθημερινή ζωή του ασθενούς (Kim, 2013). Η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών εκτελείται συνήθως για την αξιολόγηση της υπομέγιστης λειτουργικής ικανότητας ενός ασθενούς. Αυτή η δοκιμασία εκτελείται σε εσωτερικούς χώρους σε επίπεδη και ευθεία επιφάνεια. Το μήκος του διαδρόμου είναι συνήθως 100 πόδια και η μετράται την απόσταση που περπατά ο ασθενής για μια περίοδο 6 λεπτών (ATS, 2002).

Πίνακας1 Modified MRC Dyspnea Scale

Βαθμός mMRC	Περιγραφή
0	Έχω δύσπνοια μόνο με έντονη άσκηση.
1	Παρουσιάζω δύσπνοια όταν βιάζομαι ή περπατώ σε μια μικρή ανηφόρα.
2	Περπατώ πιο αργά από άτομα της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος λόγω δύσπνοιας ή πρέπει να σταματήσω για να αναπνεύσω όταν περπατώ με το δικό μου ρυθμό σε επίπεδο έδαφος.
3	Σταματάω για ανάσα αφού περπατήσω περίπου 100 μέτρα ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος.
4	Έχω τόσο δύσπνοια που δεν μπορώ να βγω από το σπίτι ή δυσπνοώ όταν ντύνομαι ή ξεντύνομαι.

Πίνακας2 COPD Assessment Test (CAT)

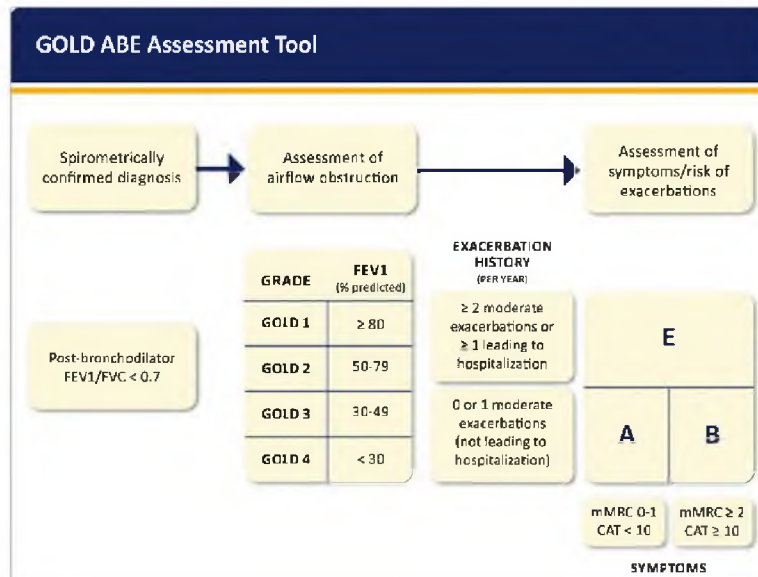
Example: I am very happy 0 1 2 3 4 5 I am very sad

SCORE

I never cough	0 1 2 3 4 5	I cough all the time	
I have no phlegm (mucus) in my chest at all	0 1 2 3 4 5	My chest is completely full of phlegm (mucus)	
My chest does not feel tight at all	0 1 2 3 4 5	My chest feels very tight	
When I walk up a hill or one flight of stairs I am not breathless	0 1 2 3 4 5	When I walk up a hill or one flight of stairs I am very breathless	
I am not limited doing any activities at home	0 1 2 3 4 5	I am very limited doing activities at home	
I am confident leaving my home despite my lung condition	0 1 2 3 4 5	I am not at all confident leaving my home because of my lung condition	
I sleep soundly	0 1 2 3 4 5	I don't sleep soundly because of my lung condition	
I have lots of energy	0 1 2 3 4 5	I have no energy at all	
TOTAL SCORE			

COPD Assessment Test and CAT logo is a trademark of the GlaxoSmithKline group of companies. © 2008 GlaxoSmithKline. All rights reserved.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ επιπλέον χωρίζονται σε 3 ομάδες. Η ομάδα Α περιλαμβάνει τους ασθενείς με 0 ή 1 μέτρια παρόξυνση κατά έτος που δεν οδήγησε σε νοσηλεία στο νοσοκομείο, mMRC 0-1 και CAT score <10. Η ομάδα Β περιλαμβάνει τους ασθενείς με 0 ή 1 μέτρια παρόξυνση κατά έτος που δεν οδήγησε σε νοσηλεία στο νοσοκομείο, mMRC ≥ 2 και CAT score ≥ 10 . Η ομάδα 3 περιλαμβάνει τους ασθενείς με ≥ 2 μέτριες παροξύνσεις κατά έτος ή ≥ 1 παρόξυνση που οδήγησε σε νοσηλεία. (Εικόνα 1)



Εικόνα 1 Το σύστημα αξιολόγησης της ΧΑΠ κατά GOLD

Οι εργαστηριακές εξετάσεις συχνά περιλαμβάνουν γενική εξέταση αίματος για την αξιολόγηση της φλεγμονής, της αναιμίας ή της πολυκυτταραιμίας. Τα επίπεδα άλφα-1 αντιθρυψίνης θα πρέπει να ελέγχονται για την αιτιολόγηση της ΧΑΠ. Ο απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνει ακτινογραφία θώρακος και αξονική τομογραφία (CT). Οι ακτινογραφίες θώρακος μπορεί να δείξουν υπερδιάταση, επιπέδωση των διαφραγμάτων ή και αυξημένη πρόσθια-οπίσθια διάμετρο του θωρακικού κλωβού. Σε περιπτώσεις χρόνιας βρογχίτιδας, μπορεί να υπάρχει πάχυνση του βρογχικού τοιχώματος. Η αξονική τομογραφία μπορεί να είναι χρήσιμη σε ασθενείς με βρογχεκτασίες, κακοήθεια ή εάν προγραμματίζονται χειρουργικές επεμβάσεις. Η αξονική τομογραφία του θώρακα σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να διαγνώσει το πανλοβιακό εμφύσημα (Washko, 2017). Επίσης, σημαντικό είναι το γεγονός ότι δεν απαιτείται βιοψία για τη διάγνωση της ΧΑΠ. Ωστόσο, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα περιλαμβάνουν αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων, δομικές αλλαγές και λεμφοειδή θυλάκια (Berg, 2016).

Η παρόξυνση της ΧΑΠ είναι μια οξεία επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων. Η αξιολόγηση της σοβαρότητας βασίζεται συχνά στο μοντέλο που αναπτύχθηκε από τον Anthonisen και

τους συνεργάτες του, το οποίο ταξινομεί τη σοβαρότητα από την παρουσία επιδείνωσης της δύσπνοιας, του όγκου των πτυέλων και της παρουσίας πύου (Ko, 2016). Οι ήπιες εξάρσεις ορίζονται από την παρουσία ενός από αυτά τα συμπτώματα εκτός από ένα από τα ακόλουθα: αυξημένο συριγμό, αυξημένο βήχα, πυρετό χωρίς άλλη αιτία, λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού εντός 5 ημερών ή αύξηση του καρδιακού ρυθμού ή του αναπνευστικού ρυθμού από την αρχική τιμή του ασθενούς. Οι μέτριες και σοβαρές εξάρσεις ορίζονται από την παρουσία 2 ή και των 3 συμπτωμάτων αντίστοιχα. Οι ασθενείς μπορεί να έχουν οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και φυσικά ευρήματα υποξαιμίας ή και υπερκαπνίας. Επίσης, ενδείκνυται η ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος, η απεικόνιση του θώρακα και η παλμική οξυμετρία (Dewan, 2000).

1.5 Θεραπεία

Οι πρωταρχικοί στόχοι της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η μείωση των παροξύνσεων και της θνησιμότητας. Οι μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις συμπληρώνουν τη φαρμακολογική θεραπεία και αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της διαχείρισης της ΧΑΠ. (Venkatesan, 2024). Τα βασικά στοιχεία περιλαμβάνουν:

- Διακοπή καπνίσματος: Η έμφαση στη σημασία ενός περιβάλλοντος χωρίς καπνό είναι ζωτικής σημασίας για όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ.
- Πνευμονική αποκατάσταση: Αυτή η ολοκληρωμένη παρέμβαση είναι ιδιαίτερα ευεργετική για ασθενείς με πληθώρα συμπτωμάτων και αυξημένο κίνδυνο παρόξυνσης. Τα προγράμματα διαρκούν συνήθως 6-8 εβδομάδες και περιλαμβάνουν ασκήσεις βελτίωσης της φυσικής κατάστασης, εκπαίδευση και παρεμβάσεις αυτοδιαχείρισης. (Pavlov, 2018, Kerkhof, 2020)
- Εκπαίδευση και αυτοδιαχείριση: Οι παρεμβάσεις αυτές στοχεύουν στην ενδυνάμωση των ασθενών με γνώσεις και δεξιότητες για την καλύτερη διαχείριση της πάθησής τους. Τα θέματα περιλαμβάνουν την κατάλληλη τεχνική αναπνοής, την έγκαιρη αναγνώριση των παροξύνσεων και τη λήψη αποφάσεων κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων.
- Οξυγονοθεραπεία: Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (>15 ώρες την ημέρα) ενδείκνυται για ασθενείς με σοβαρή υποξαιμία ηρεμίας ($PaO_2 \leq 55$ mmHg ή $SaO_2 \leq 88\%$).
- Αναπνευστική υποστήριξη: Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός (NIV – Non Invasive Ventilation) μπορεί να εξεταστεί σε επιλεγμένους ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ, ιδιαίτερα εκείνους με υπερκαπνία κατά τη διάρκεια της ημέρας και πρόσφατη νοσηλεία. Για ασθενείς τόσο με ΧΑΠ όσο και με Σύνδρομο

αποφρακτικών απνοιών ύπνου, η εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσης στους αεραγωγούς (CPAP) έχει σαφή οφέλη.

Ο ετήσιος εμβολιασμός κατά της γρίπης συνιστάται σε όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ. (Decramer, 2010) Το εμβόλιο της γρίπης είναι ιδιαίτερα σημαντικό για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Έχει αποδειχθεί ότι μπορεί να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο σοβαρών ασθενειών, όπως λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού που απαιτούν νοσηλεία, καθώς και τη θνησιμότητα. Επιπλέον, μελέτες έχουν δείξει σημαντική μείωση στο συνολικό αριθμό των παροξύνσεων της ΧΑΠ στους εμβολιασμένους ασθενείς. Τα εμβόλια που περιέχουν είτε αδρανοποιημένους είτε ζωντανούς εξασθενημένους ιούς συνιστώνται, καθώς είναι πιο αποτελεσματικά στους ηλικιωμένους ασθενείς με ΧΑΠ (GOLD, 2024). Τα εμβόλια για τον πνευμονιόκοκκο είναι επίσης πολύ σημαντικά για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Το συζευγμένο εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο (PCV20 ή PCV15) και το πολυσακχαριδικό εμβόλιο για τον πνευμονιόκοκκο (PPSV23) συνιστώνται για ενήλικες άνω των 65 ετών και για ενήλικες 19-64 ετών με υποκείμενα νοσήματα, συμπεριλαμβανομένης της ΧΑΠ. Παρόλο που τα ειδικά δεδομένα για την αποτελεσματικότητα αυτών των εμβολίων στη ΧΑΠ είναι περιορισμένα, μια συστηματική ανασκόπηση έδειξε ότι ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου παρέχει σημαντική προστασία κατά της πνευμονίας της κοινότητας και μειώνει την πιθανότητα παρόξυνσης της ΧΑΠ (Kobayashi, 2023). Πρόσφατα, το εμβόλιο κατά του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV – Respiratory Syncytial Virus) έχει προστεθεί στις συστάσεις για άτομα άνω των 60 ετών, ιδιαίτερα για εκείνους με χρόνιες καρδιακές ή πνευμονικές παθήσεις. Ο RSV εκτιμάται ότι προκαλεί ετησίως περίπου 60.000-160.000 νοσηλείες και 6.000-10.000 θανάτους μεταξύ των ηλικιωμένων ενηλίκων (GOLD, 2024). Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (WHO) και το Αμερικανικό Κέντρο για τον Έλεγχο και την Πρόληψη Νοσημάτων (CDC) συστήνουν σε ασθενείς με ΧΑΠ τον εμβολιασμό έναντι του ιού SARS-CoV-2

Οι κατηγορίες των φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη ΧΑΠ περιλαμβάνουν βρογχοδιασταλτικά (βήτα2-αγωνιστές, αντιμουςκαρινικά, μεθυλξανθίνες), εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS – Inhaled Corticosteroids), συστηματικά γλυκοκορτικοειδή, αναστολείς φωσφοδιεστεράσης-4 (PDE4) και αντιβιοτικά. Οι βήτα2-αγωνιστές λειτουργούν χαλαρώνοντας το λείο μυ στους αεραγωγούς. Οι βραχείας δράσης β2-αγωνιστές (SABA – Short-acting b2 agonists) και οι μακράς δράσης β2-αγωνιστές (LABA Long-acting b2 agonists) χρησιμοποιούνται συνήθως στη θεραπεία. Οι αντιμουςκαρινικοί αγωνιστές βραχείας δράσης SAMA (Short-acting antimuscarinic agents) χρησιμοποιούνται όπως απαιτείται για την παροχή άμεσης ανακούφισης. Τα LABA χρησιμοποιούνται συνήθως για θεραπεία συντήρησης (Melani, 2016). Τα αντιμουςκαρινικά δρουν αναστέλλοντας τους μουςκαρινικούς υποδοχείς M3 στο λείο μυ και επομένως αποτρέπουν τη βρογχοσυστολή. Οι SAMA όπως και οι SABA παρέχουν ταχεία έναρξη δράσης και χρησιμοποιούνται

ανάλογα με τις ανάγκες. Οι μακράς δράσης αντιμουςκαρινικοί παράγοντες (LAMA - Long-acting antimuscarinic agents), όπως τα LABA, χρησιμοποιούνται ως θεραπεία συντήρησης (Melani, 2015).

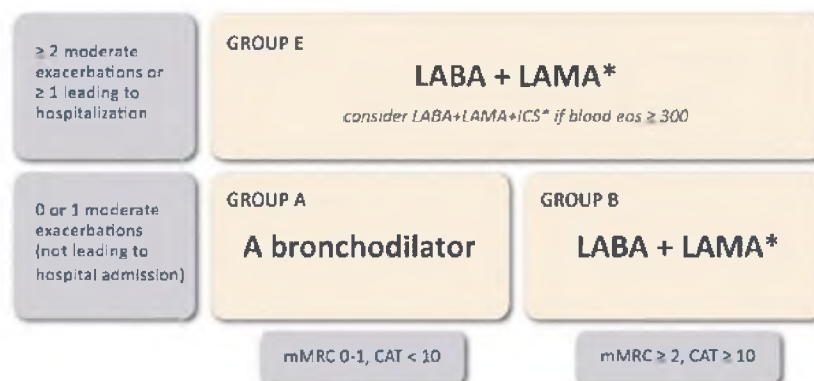
Οι μεθυλξανθίνες χρησιμοποιούνται επίσης στη θεραπεία συντήρησης, συνήθως μετά από θεραπεία με LABA ή LAMA ως πρόσθετη ανακούφιση. Οι μεθυλξανθίνες λειτουργούν χαλαρώνοντας το λείο μυ στους αεραγωγούς προκαλώντας ήπια βρογχοδιαστολή. Ο μηχανισμός δράσης είναι άγνωστος, ωστόσο, μπορεί να οφείλεται στην αναστολή της φωσφοδιεστεράσης (PDE) III και IV. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται συχνά σε συνδυασμό με LABA και LAMA για τη μείωση της φλεγμονής. Οι γιατροί και οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας όταν αντιμετωπίζονται με ICS. Τα από του στόματος γλυκοκορτικοειδή δεν ενδείκνυνται για μακροχρόνια χρήση και μπορεί να έχουν πολλαπλές παρενέργειες. Αντίθετα, τα από του στόματος γλυκοκορτικοειδή, θα πρέπει να προορίζονται για τη διαχείριση των παροξύνσεων (Nannni, 2012).

Οι αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4 δρουν αναστέλλοντας τη διάσπαση του ενδοκυτταρικού κυκλικού AMP και με τον τρόπο αυτό μειώνουν τη φλεγμονή. Η ροφλουμιλάστη είναι ένας αναστολέας PDE4 που χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή νόσο και έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον αριθμό των παροξύνσεων σε αυτόν τον συγκεκριμένο πληθυσμό ασθενών (Calverley, 2009). Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι η χρήση της αζιθρομυκίνης μπορεί να μειώσει τον αριθμό των παροξύνσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η αζιθρομυκίνη συνήθως συνταγογραφείται ως 250mg/ημέρα ή 500mg τρεις φορές την εβδομάδα για ένα έτος. Οι επαγγελματίες υγείας, ωστόσο, θα πρέπει να είναι προσεκτικοί, καθώς αυτή η πρακτική μπορεί να προωθήσει τη βακτηριακή αντοχή. Οι ασθενείς θα πρέπει επίσης να παρακολουθούνται για παράταση του διαστήματος QTc και μειωμένη ακοή (Albert, 2011).

Ο σκοπός της θεραπείας των ασθενών με ΧΑΠ είναι τόσο η μείωση των συμπτωμάτων και η βελτίωση της ικανότητας για άσκηση όσο και η πρόληψη της προόδου της νόσου και των παροξύνσεων αλλά και η μείωση της θνητότητας. Προτείνεται μια εξατομικευμένη θεραπεία των ασθενών η οποία βασίζεται στο επίπεδο των συμπτωμάτων και στον κίνδυνο των παροξύνσεων.

Η κατάταξη των ασθενών με ΧΑΠ σε ομάδες αποτελεί κριτήριο για την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. (Εικόνα 2) Έτσι, στους ασθενείς της ομάδας Α προτείνεται η χορήγηση είτε βραχείας είτε μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών με τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης να προτιμώνται σε ασθενείς με περιστασιακά επεισόδια δύσπνοιας. Στους ασθενείς της ομάδας Β προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού μακράς δράσης β2-αγωνιστών και μακράς δράσης αντιχολινεργικών προτιμότερα σε μία συσκευή με στόχο τη βέλτιστη συμμόρφωση του ασθενούς. Και στους ασθενείς της ομάδας Ε προτείνεται η χορήγηση μακράς δράσης β2-αγωνιστών και μακράς δράσης αντιχολινεργικών με την προσθήκη εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς να αποτελεί επιλογή

κυρίως αν προκύπτει τιμή ηωσινόφιλων περιφερικού αίματος >300 cells/ μ l. Βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά θα πρέπει να συνταγογραφούνται στους ασθενείς όλως των ομάδων ως φάρμακα άμεσης ανακούφισης οξέων συμπτωμάτων.



Exacerbation history refers to exacerbations suffered the previous year. *: single inhaler therapy may be more convenient and effective than multiple inhalers. mMRC: modified Medical Research Dyspnoea Questionnaire. CAT: COPD Assessment Test. LAMA: long-acting anti-muscarinic antagonist; LABA: long-acting β 2 receptor agonist; ICS: inhaled corticosteroid; eos: eosinophils.

Εικόνα 2 Αρχική Φαρμακολογική προσέγγιση της ΧΑΠ κατά GOLD

Ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή νόσο μπορεί να απαιτούν χειρουργική επέμβαση, συμπεριλαμβανομένης της επέμβασης εκτομής, της χειρουργικής επέμβασης μείωσης του όγκου των πνευμόνων ή της μεταμόσχευσης πνευμόνων. Η χειρουργική επέμβαση ενδείκνυται σε σοβαρές καταστάσεις όπου τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με φαρμακευτική αγωγή και μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής.

Συμπερασματικά, η διαχείριση της ΧΑΠ απαιτεί μια εξατομικευμένη, ολοκληρωμένη προσέγγιση και περιλαμβάνει τόσο φαρμακολογικές όσο και μη φαρμακολογικές παρεμβάσεις. Η τακτική αξιολόγηση και προσαρμογή των στρατηγικών θεραπείας είναι ζωτικής σημασίας για τη βελτιστοποίηση των αποτελεσμάτων για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Καθώς οι γνώσεις μας για τη ΧΑΠ συνεχίζουν να εξελίσσονται, οι στρατηγικές διαχείρισης πιθανότατα θα βελτιωθούν για να παρέχουν πιο στοχευμένες και αποτελεσματικές παρεμβάσεις για αυτή τη σύνθετη χρόνια νόσο.

2. ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Το βρογχικό άσθμα είναι μια διαδεδομένη χρόνια φλεγμονώδης αναπνευστική πάθηση που επηρεάζει εκατομμύρια ανθρώπους παγκοσμίως και παρουσιάζει σημαντικές προκλήσεις τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία της. Το άσθμα είναι μια ετερογενής νόσος η οποία χαρακτηρίζεται

από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και ορίζεται από την εμφάνιση συμπτωμάτων όπως βήχας, συριγμός, δύσπνοια και σφίξιμο στο στήθος που ποικίλουν σε ένταση και συνοδεύονται από διαφόρου βαθμού περιορισμό της εκπνευστικής ροής του αέρα. (Rajvanshi, 2024) Ο επιπολασμός και η σοβαρότητα του άσθματος καθορίζονται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Παρά τις προόδους στη θεραπεία, εξακολουθούν να υπάρχουν προβλήματα σχετικά με την αντιμετώπιση του άσθματος, όπως για παράδειγμα είναι η περιορισμένη πρόσβαση στη διάγνωση, τη θεραπεία και την εκπαίδευση ασθενών με διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά (Ceyhertas, 2020).

Η ανάπτυξη του άσθματος, που συχνά εμφανίζεται στην παιδική ηλικία, συνδέεται και με άλλα ατοπικά χαρακτηριστικά, όπως το έκζεμα και η αλλεργική ρινίτιδα (Zuianni, 2020). Η σοβαρότητα ποικίλλει από διαλείποντα συμπτώματα έως απόφραξη των αεραγωγών η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Οι επαγγελματίες υγείας μπορούν να θέσουν οριστική διάγνωση μέσω του ιστορικού του ασθενούς, της φυσικής εξέτασης, του ελέγχου της πνευμονικής λειτουργίας και των κατάλληλων εργαστηριακών εξετάσεων. Οι βασικότερες διαγνωστικές εξετάσεις είναι η σπιρομέτρηση με αξιολόγηση της ανταπόκρισης μετά από βρογχοδιαστολή (BDR - post-bronchodilator response). Η θεραπεία επικεντρώνεται στην παροχή συνεχούς εκπαίδευσης του ασθενή, στην αξιολόγηση των συμπτωμάτων ρουτίνας, στη λήψη βρογχοδιασταλτικών ταχείας δράσης και στα κατάλληλα φάρμακα ελέγχου των συμπτωμάτων τα οποία είναι προσαρμοσμένα στη σοβαρότητα της νόσου (Sackrider, 2020).

2.1 Αιτιολογία – Παράγοντες επικινδυνότητας

Το άσθμα είναι μια πολύπλοκη νόσος που επηρεάζεται από μια αντίστοιχα περίπλοκη αλληλεπίδραση μεταξύ γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων. Μελέτες συσχέτισης σε όλο το γονιδίωμα έχουν συνδέσει το παιδικό άσθμα με δείκτες κοντά στα γονίδια ORMDL sphingolipid biosynthesis regulator 3 (ORMDL3) και gasdermin B (GSDMB) στο χρωμόσωμα 17q21, καθώς και γονίδια όπως η ιντερλευκίνη-33 (IL33), ο υποδοχέας IL1R1 και ένας νέος τύπος ευαισθησίας στο γονίδιο IF-επαγωγίμης πρωτεΐνης X (PYHIN1), επηρεάζοντας ιδιαίτερα άτομα αφρικανικής καταγωγής (El-Husseini, 2020). Άλλοι γενετικοί τόποι που εμπλέκονται στο άσθμα περιλαμβάνουν μείζον σύμπλεγμα ιστοσυμβατότητας κατηγορίας II DQ α1 (HLA-DQA1), HLA-DQB1 αντινοσηματικό RNA 1 (HLA-DQB1), υποδοχέα τύπου Toll 1 (TLR1), υποδοχέα IL-6 (IL6R), πρωτεΐνη δέσμευσης διαφανούς ζώνης 2 (ZPBP2) και gasdermin A (GSDMA) (Ntotsi, 2021).

Ωστόσο, εκτός από τους γενετικούς - επιγενετικούς παράγοντες, σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του άσθματος παίζουν και οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ο πιο σημαντικός γνωστός παράγοντας κινδύνου είναι η ατοπία, που χαρακτηρίζεται από τη γενετική τάση παραγωγής ειδικών

αντισωμάτων ανοσοσφαιρίνης E (IgE) ως απόκριση σε κοινά περιβαλλοντικά αλλεργιογόνα (Spergel, 2010). Προγεννητικοί και περιγεννητικοί παράγοντες, όπως η προωρότητα, το κάπνισμα της μητέρας κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η ηλικία της μητέρας και η διατροφή της, μπορούν επίσης να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος στους απογόνους (Wang, 2023). Οι παράγοντες της παιδικής ηλικίας όπως οι ιογενείς λοιμώξεις, η έκθεση στην ατμοσφαιρική ρύπανση, η παχυσαρκία και η πρόωμη εφηβεία αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος (Stern, 2020). Στην ενήλικη ζωή, ο καπνός του τσιγάρου, η επαγγελματική έκθεση σε αλλεργιογόνα και παράγοντες επιβάρυνσης του αναπνευστικού συστήματος, καθώς επίσης και η παρουσία ρινίτιδας ή ατοπίας αποτελούν σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση άσθματος στους ενήλικες (Stern, 2020).

2.2 Επιδημιολογία

Η παγκόσμια συχνότητα εμφάνισης βρογχικού άσθματος εκτιμάται ότι επηρεάζει περίπου 260 εκατομμύρια άτομα. Ο επιπολασμός του άσθματος ποικίλλει μεταξύ των διαφόρων χωρών, κυμαινόμενος από 3,4% έως 6% σε χώρες όπως η Ινδία, η Ταϊβάν, το Κοσσυφοπέδιο, η Νιγηρία και η Ρωσία, έως υψηλότερα ποσοστά 17% έως 33% στην Ονδούρα, την Κόστα Ρίκα, τη Βραζιλία και τη Νέα Ζηλανδία. Παρά τη μείωση του ποσοστού θνησιμότητας μεταξύ 2001 και 2015, το άσθμα εξακολουθεί να είναι υπεύθυνο για περίπου 420.000 θανάτους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο. Στην Ευρώπη ο επιπολασμός της νόσου είναι 8,2% στους ενήλικες και 9,4% στα παιδιά, με τη Σουηδία και την Πορτογαλία να είναι οι χώρες με το μεγαλύτερο ποσοστά επιπολασμού του άσθματος (Asher, 2020).

Στις Ηνωμένες Πολιτείες το CDC εκτιμά ότι περίπου 25 εκατομμύρια Αμερικανοί επηρεάζονται στη σύγχρονη κλινική πρακτική από άσθμα. Ο επιπολασμός του άσθματος διαφέρει μεταξύ των δημογραφικών ομάδων, με υψηλότερο επιπολασμό μεταξύ των αγοριών σε σύγκριση με τα κορίτσια ηλικίας κάτω των 18 ετών και υψηλότερο επιπολασμό μεταξύ των γυναικών σε σύγκριση με τους άνδρες στους ενήλικες (Johnson, 2021). Επιπλέον, ο επιπολασμός του άσθματος είναι σημαντικά υψηλότερος μεταξύ των Αφροαμερικανών (10,1%) σε σύγκριση με τους Καυκάσιους (8,1%) και τους ισπανόφωνους Αμερικανούς (6,4%, εκτός από εκείνους από το Πουέρτο Ρίκο με επιπολασμό 12,8%). Οι υποεκπροσωπούμενες μειονότητες και τα άτομα που ζουν κάτω από το όριο της φτώχειας βιώνουν την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης άσθματος, μαζί με αυξημένα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με το άσθμα (Johnson, 2021).

2.3 Παθοφυσιολογία

Το άσθμα είναι ένα σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από ποικίλους υποκείμενους μηχανισμούς που περιλαμβάνουν περίπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ φλεγμονωδών κυττάρων και των κυττάρων των αεραγωγών. Αυτοί οι μηχανισμοί οδηγούν σε φλεγμονή των αεραγωγών, διαλείπουσα απόφραξη της ροής του αέρα και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η φλεγμονή των αεραγωγών αποτελεί βασικό συστατικό της παθοφυσιολογίας του άσθματος. Μετά την εισπνοή αλλεργιογόνων, οι ασθενείς παράγουν ειδικά αντισώματα IgE λόγω υπερέκφρασης του υποσυνόλου T-helper2 (Th2) των λεμφοκυττάρων σε σχέση με το Th1. Οι κυτοκίνες που παράγονται από τα λεμφοκύτταρα Th2, συμπεριλαμβανομένων των IL-4, IL-5 και IL-13, προάγουν την IgE και τις ηωσινοφιλικές αποκρίσεις στην ατοπία. Αυτά τα ειδικά αντισώματα IgE δεσμεύονται σε υποδοχείς μαστοκυττάρων και βασεόφιλων, οδηγώντας στην αποκοκκίωση τους και στην απελευθέρωση μεσολαβητών όπως η ισταμίνη, η προσταγλανδίνη D2 (PGD2) και τα λευκοτριένια κυστεϊνιλίου κατά την επακόλουθη έκθεση σε αλλεργιογόνα. Αυτό προκαλεί συστολή των λείων μυών των αεραγωγών και εισροή φλεγμονωδών κυττάρων, συμβάλλοντας στη βρογχοσυστολή (Hogh, 2020).

Η απόφραξη της ροής του αέρα προκαλείται από τη στένωση του αυλού των αεραγωγών λόγω συστολής των λείων μυών, πάχυνσης του τοιχώματος των αεραγωγών, παραγωγής βλέννας και αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών. Μεσολαβητές όπως η ισταμίνη και τα λευκοτριένια προκαλούν συστολή των λείων μυών, ενώ η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών περιλαμβάνει πάχυνση της βασικής μεμβράνης, εναπόθεση κολλαγόνου και αποβολή επιθηλιακών κυττάρων, οδηγώντας σε μη αναστρέψιμες αλλαγές στους αεραγωγούς (Graff, 2020). Η αναπνευστική νόσος που επιδεινώνεται από ασπιρίνη (AERD) χαρακτηρίζεται από απορρυθμισμένο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος, προκαλώντας μειωμένη παραγωγή PGE2 και απώλεια ελέγχου της παραγωγής λευκοτριενίων, συμβάλλοντας στη βρογχοσυστολή (Lee, 2023, Haque, 2021).

2.4 Κλινική Εικόνα

Τα βασικά συμπτώματα του άσθματος περιλαμβάνουν συριγμό, βήχα (συνχνά εντονότερο κατά τη νύχτα), δύσπνοια και σφίξιμο στο στήθος. Τα συμπτώματα του άσθματος εμφανίζονται συνήθως κατά διαστήματα και μπορεί να προκληθούν από άσκηση, έκθεση σε κρύο αέρα ή έκθεση σε αλλεργιογόνα (Sackider, 2020). Οι ασθενείς μπορεί επίσης να έχουν ιστορικό άλλων ατοπικών καταστάσεων όπως έκζεμα και αλλεργική ρινίτιδα (Ravnborg, 2021). Κατά τη διάρκεια της φυσικής εξέτασης, οι συρίττοντες είναι ένα χαρακτηριστικό εύρημα που σχετίζεται με το άσθμα, αν και ο συριγμός μπορεί να απουσιάζει μεταξύ των εξάρσεων. Τα ευρήματα που υποδηλώνουν σοβαρή επιδείνωση του άσθματος περιλαμβάνουν ταχύπνοια, ταχυκαρδία, παρατεταμένη εκπνευστική φάση, παγίδευση του αέρα, δυσκολία στην ομιλία όταν εκφέρονται πλήρεις προτάσεις, δυσφορία όταν ο ασθενής βρίσκεται στην ύπτια θέση και χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών.

Εξωπνευμονικά ευρήματα όπως χλωμός ρινικός βλεννογόνος, οπίσθιο φαρυγγικό επιθήλιο με πλακώδη μορφή, ρινικοί πολύποδες και ατοπική δερματίτιδα είναι κλινικά ευρήματα τα οποία μπορεί να αξιολογηθούν στην τελική διάγνωση του άσθματος (Nanda, 2020).

2.5 Διάγνωση

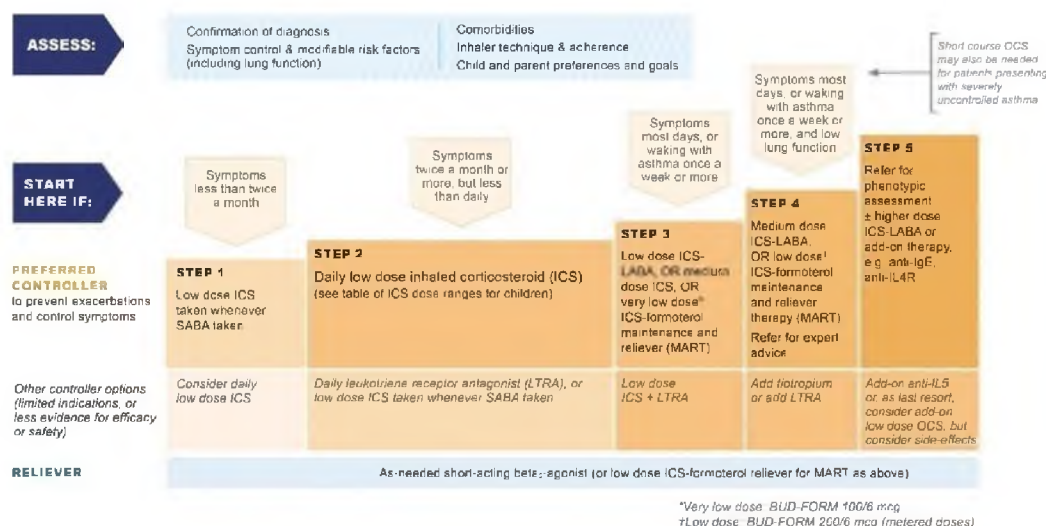
Η βασική μέθοδος για την αξιολόγηση του άσθματος είναι η σπιρομέτρηση. Η σπιρομέτρηση είναι στην ουσία η εκτίμηση του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1 – Forced Expiratory Volume in 1 second) και της βίαια εκπνεόμενης ζωτικής χωρητικότητας (FVC – Forced Vital Capacity). Το άσθμα δυνατόν να παρουσιαστεί με αποφρακτικό πρότυπο στη σπιρομέτρηση, κάτι το οποίο υποδεικνύεται από λόγο $FEV1/FVC < 0,7$ και κοίλη εμφάνιση στο εκπνεόμενο τμήμα της καμπύλης ροής-όγκου (Louis, 2022). Επίσης, η βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών, αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα του άσθματος. Ο έλεγχος της αναστρεψιμότητας γίνεται με τη δοκιμασία βρογχοδιαστολής δηλαδή την αύξηση του FEV1 ή της PEF (Peak Expiratory Flow – μέγιστης εκπνευστικής ροής) λίγα λεπτά μετά την εισπνοή ενός ταχείας δράσης β2-διεγέρτη. Αύξηση στον FEV1 κατά 12% και 200ml επιβεβαιώνει τη διάγνωση του άσθματος. (Lee, 2022) Ο έλεγχος βρογχικής πρόκλησης, που περιλαμβάνει την πρόκληση βρογχοσυστολής χρησιμοποιώντας εισπνεόμενους παράγοντες όπως η μεταχολίνη ή η άσκηση, μπορεί να είναι χρήσιμη για ασθενείς με άτυπα συμπτώματα ή μεμονωμένο βήχα. Οι μετρήσεις μέγιστης ροής μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι έχουν διαγνωστεί με άσθμα, ενώ τα επίπεδα του εκπνεόμενου μονοξειδίου του αζώτου είναι ενδεικτικά παρουσίας φλεγμονής στους αεραγωγούς και μπορούν να βοηθήσουν στη διάγνωση του άσθματος (Haughney, 2021). Η ακτινογραφία θώρακος τις περισσότερες φορές είναι φυσιολογική στους ασθενείς με άσθμα, αλλά μπορεί να αποκαλύψει παθολογίες όπως υπερδιάταση κατά τη διάρκεια παροξύνσεων (Niedbalski, 2022). Τέλος, πρόσθετες απεικονιστικές ή εργαστηριακές εξετάσεις μπορεί επίσης να είναι απαραίτητες για να αποκλειστούν εναλλακτικές διαγνώσεις ή να εντοπιστούν συννοσηρότητες.

2.6 Θεραπεία

Η εκπαίδευση των ασθενών είναι η σημαντικότερη παράμετρος στη θεραπεία του άσθματος, συμπεριλαμβανομένης της κατανόησης του μηχανισμού της ασθένειας, του εντοπισμού των αιτιών, της σωστής χρήσης εισπνευστικών συσκευών και της ανάπτυξης ενός εξατομικευμένου σχεδίου δράσης. Η θεραπεία καθορίζεται από τη σοβαρότητα του άσθματος, δηλαδή από τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την αναπνευστική δυσλειτουργία και τον κίνδυνο μελλοντικών

παροξύνσεων (Pari, 2020). Κάθε ασθενής θα πρέπει να μπορεί να χρησιμοποιεί ως ανακουφιστικό φάρμακο εισπνεόμενα φάρμακα με βρογχοδιασταλτική δράση ταχείας έναρξης όπως οι β-αγωνιστές βραχείας δράσης (SABA - Short-acting β-agonists) ή συνδυασμό γλυκοκορτικοειδούς/φορμοτερόλης χαμηλής δόσης. Οι επιλογές περιλαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS – Inhaled Corticosteroids), μακράς δράσης β-αγωνιστές (LABA - Long-Acting β-agonists), ανταγωνιστές υποδοχέων λευκοτριενίων (LTRA – Leukotriene Receptor Antagonists) και συνδυασμούς αυτών (Casale, 2022, Park, 2022). Για το σοβαρό άσθμα, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μουςκαρινικοί ανταγωνιστές μακράς δράσης (LAMA) και βιολογικές θεραπείες όπως αντι-IgE, anti-IL-5, υποδοχέας αντι-IL-5 ή μονοκλωνικά αντισώματα υποδοχέα αντι-IL-4 (Khan, 2022, Walsh, 2023).

Ειδικότερα, η θεραπεία των ασθενών με άσθμα περιγράφεται σε 5 βήματα τα οποία κατατάσσουν τους ασθενείς ανάλογα με τα συμπτώματά τους. (Εικόνα 3) Τα φάρμακα που χορηγούνται διακρίνονται σε δύο αδρές κατηγορίες. Φάρμακα ελέγχου και ανακουφιστικά φάρμακα. Στα βήματα 1-2 ανήκουν οι ασθενείς με ήπιο άσθμα με συμπτώματα λιγότερες από 4-5 ημέρες την εβδομάδα για τους οποίους προτείνεται η χορήγηση χαμηλής δόσης ICS-φορμοτερόλης όταν χρειάζεται. Στο βήμα 3 ανήκουν οι ασθενείς με μέτριο άσθμα με συμπτώματα τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας ή που αφυπνίζονται από συμπτώματα του άσθματος μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα για τους οποίους προτείνεται χαμηλή δόση συντήρησης ICS-φορμοτερόλης. Στα βήματα 4 και 5 ανήκουν οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα με καθημερινά συμπτώματα, αφυπνίσεις από συμπτώματα του άσθματος μία ή περισσότερες φορές την εβδομάδα και φτωχή αναπνευστική λειτουργία. Στους ασθενείς του βήματος 4 προτείνεται η χορήγηση μέτριας δόσης συντήρησης ICS-φορμοτερόλης. Στους ασθενείς του βήματος 5 με μη ελεγχόμενα συμπτώματα και συχνές παροξύνσεις προτείνεται η χορήγηση υψηλών δόσεων ICS-φορμοτερόλης, η προσθήκη LAMA και η χορήγηση βραχύτερων ή μεγαλύτερων σχημάτων από του στόματος κορτικοστεροειδών (OCS) και στο τέλος η προσθήκη βιολογικού παράγοντα αφού πρώτα γίνει η σωστή φαινοτύπισή τους. Οι βασικές κατηγορίες βιολογικών παραγόντων είναι οι anti-IgE (omalizumab) για το σοβαρό αλλεργικό άσθμα, οι anti-IL5 (mepolizumab ή reslizumab) ή anti-IL5R (benralizumab) ή anti-IL4R (dupilumab) για το σοβαρό ηωσινοφιλικό τύπου 2 άσθμα και οι anti-TSLP (tezepelumab) για το σοβαρό άσθμα. Σε όλα τα βήματα προτείνεται ως ανακουφιστικό φάρμακο των συμπτωμάτων η χορήγηση χαμηλής δόσης ICS-φορμοτερόλης όποτε χρειαστεί. (Rajvanshi, 2024)



Εικόνα 3 Θεραπευτική Προσέγγιση Ασθενών με Άσθμα κατά GINA

Οι παροξύνσεις της νόσου μπορεί να αντιμετωπιστούν στο σπίτι, ωστόσο σε μερικές περιπτώσεις απαιτούν επείγουσα ιατρική φροντίδα, ανάλογα με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων (Hasegawa, 2021). Η θεραπεία περιλαμβάνει βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης, όπως συνδυασμούς σαλβουταμόλης ή ICS-φορμοτερόλης, και από του στόματος γλυκοκορτικοειδή. Στο τμήμα επειγόντων περιστατικών, συνιστάται η νεφελοποίηση με SABA και βραχείας δράσης μουσκαρινικό ανταγωνιστή (SAMA), μαζί με συστηματικά γλυκοκορτικοειδή. Η ενδοφλέβια χορήγηση θεικού μαγνησίου μπορεί να επίσης να αποτελέσει θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς οι οποίοι δεν ανταποκρίνονται στην αρχική θεραπεία. Η διασωλήνωση ή ο μη επεμβατικός αερισμός μπορεί να είναι απαραίτητος σε σοβαρές περιπτώσεις (Menzier-Gow, 2021). Η τακτική παρακολούθηση και οι προσαρμογές της θεραπείας είναι ιδιαίτερα σημαντικοί παράγοντες για τη διασφάλιση επαρκούς διαχείρισης των συμπτωμάτων και την πρόληψη των παροξύνσεων. Η τήρηση της θεραπείας που αφορά τα φάρμακα ελέγχου των συμπτωμάτων και οι στρατηγικές αποφυγής διέγερσης των παροξύνσεων, αποτελούν βασικά συστατικά της αποτελεσματικής διαχείρισης του άσθματος (Chongmelaxme, 2020).

3. ΟΜΟΙΟΤΗΤΕΣ ΚΑΙ ΔΙΑΦΟΡΕΣ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ ΚΑΙ ΑΣΘΜΑ

Οι ασθενείς με άσθμα και οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν σημαντικές ομοιότητες και διαφορές. Και οι δύο είναι χρόνιες φλεγμονώδεις νόσοι με συμμετοχή των μικρών αεραγωγών και προκαλούν περιορισμό της ροής του αέρα, ενώ και οι δύο προκύπτουν από αλληλεπιδράσεις γονιδίων και περιβάλλοντος και χαρακτηρίζονται συνήθως από παραγωγή βλέννας και βρογχοσυστολή (Busse,

2000, Barnes, 2000). Σημαντικό είναι επίσης ότι στα δύο νοσήματα εμπλέκονται διαφορετικές ανατομικές θέσεις. Η ΧΑΠ επηρεάζει τόσο τους αεραγωγούς όσο και το παρέγχυμα, ενώ το άσθμα επηρεάζει μόνο τους αεραγωγούς. Τόσο το άσθμα όσο και η ΧΑΠ αφορούν τους μικρούς αεραγωγούς και οι δομικές αλλαγές στους μικρούς αεραγωγούς είναι υπεύθυνες για μεγάλο μέρος των βλαβών που εμφανίζονται σε αυτές τις ασθένειες (Wiggs, 1990).

Ίσως η πιο σημαντική διαφορά μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ είναι η φύση της φλεγμονής, η οποία είναι κυρίως ηωσινοφιλική και CD4-καθοδηγούμενη στο άσθμα, και ουδετεροφιλική και CD8-καθοδηγούμενη στη ΧΑΠ (Dey, 2022). Αυτή είναι μια πολύ σημαντική διάκριση επειδή η φύση της φλεγμονής επηρεάζει την απόκριση σε φαρμακολογικούς παράγοντες. Υπάρχουν πλέον αρκετές ενδείξεις ότι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι αποτελεσματικά έναντι της ηωσινοφιλικής φλεγμονής στο άσθμα, αλλά είναι σε μεγάλο βαθμό αναποτελεσματικά έναντι της κυρίως ουδετεροφιλικής φλεγμονής που παρατηρείται στη ΧΑΠ (Singanayagam, 2020). Ένα γεγονός που δεν φαίνεται από τους ορισμούς των ασθενειών είναι ότι η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών μπορεί να συμβεί σε μακροχρόνιο άσθμα και οδηγεί σε μερικώς αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα. Επομένως, σε πολλούς (αλλά όχι σε όλους) ασθενείς με μακροχρόνιο άσθμα υπάρχει μια συνιστώσα χρόνιας μη αναστρέψιμης απόφραξης της ροής του αέρα με μειωμένη πνευμονική λειτουργία και ατελή ανταπόκριση σε βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης ή σε από του στόματος ή εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Αυτό καθιστά τη διάγνωση του άσθματος μερικές φορές δύσκολη σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας και απαιτεί την προσαρμογή των στόχων της θεραπείας σε σχέση με την ηλικία του ασθενούς, καθώς η διατήρηση της φυσιολογικής λειτουργίας των πνευμόνων δεν μπορεί σε αυτές τις περιπτώσεις να αποτελεί ρεαλιστικό στόχο της θεραπείας (Cusack, 2020).

Επίσης, δεν αναγνωρίζεται συχνά ότι και οι δύο ασθένειες συχνά συνυπάρχουν σε ένα άτομο, οπότε δεν είναι ασυνήθιστο σε μια κλινική εξέταση να εμφανιστούν τα χαρακτηριστικά και των δύο ασθενειών. Ως εκ τούτου, είναι συχνά δύσκολο για τον κλινικό ιατρό να γνωρίζει ποια ασθένεια έχει ένας ασθενής ή ποιο συνδυασμό ασθενειών, δεδομένου ότι η ΧΑΠ δεν είναι μία ασθένεια αλλά μάλλον ένα φάσμα ασθενειών που αφορούν τόσο τους αεραγωγούς όσο και το παρέγχυμα (Raftery, 2020). Λόγω των διαφορών στα κύτταρα που εμπλέκονται στο άσθμα και τη ΧΑΠ και της σχετικής έλλειψης αποτελεσματικότητας των φαρμακευτικών παραγόντων που μπορούν να μεταβάλουν την εξέλιξη της ΧΑΠ (τροποποίηση της νόσου), η προσέγγιση στη θεραπεία του άσθματος και της ΧΑΠ είναι διαφορετική. Η ουσιαστική διαφορά είναι ότι η θεραπεία του άσθματος καθοδηγείται από την ανάγκη καταστολής της χρόνιας φλεγμονής, ενώ στη ΧΑΠ, η θεραπεία καθοδηγείται από την ανάγκη μείωσης των συμπτωμάτων. Ο αλγόριθμος θεραπείας βασίζεται στη σοβαρότητα τόσο για το άσθμα όσο και για τη ΧΑΠ. Για το άσθμα, η σοβαρότητα βασίζεται στη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων, την πνευμονική λειτουργία και τη χρήση των

δομών υγείας. Για τη ΧΑΠ, τα στάδια βαρύτητας ορίζονται από την ίδια την πνευμονική λειτουργία (Raftery, 2020).

4. Η ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΒΑΔΙΣΗΣ 6 ΛΕΠΤΩΝ (6MWT)

Το τεστ βάδισης έξι λεπτών (6MWT) είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο, απλό και φθηνό τεστ άσκησης υπομέγιστης προσπάθειας, το οποίο μετρά την απόσταση που μπορεί να περπατήσει ένα άτομο σε μια επίπεδη, σκληρή επιφάνεια σε έξι λεπτά (Agarwala, 2020). Αποτελεί πολύτιμο εργαλείο για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας άσκησης και την αξιολόγηση της ανταπόκρισης σε διάφορες παρεμβάσεις σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστικές και μυοσκελετικές παθήσεις (Agarwala, 2020). Το 6MWT εκτελείται δίνοντας οδηγίες στον ασθενή να περπατήσει όσο το δυνατόν περισσότερο εμπρός και πίσω κατά μήκος ενός επίπεδου, ίσιου και κλειστού διαδρόμου για έξι λεπτά. Το κύριο μέτρο αποτελέσματος είναι η συνολική απόσταση που διανύθηκε κατά τη διάρκεια του καθορισμένου χρόνου, γνωστή ως απόσταση έξι λεπτών με τα πόδια (6MWD). Ορισμένες επιπλέον παράμετροι, όπως ο κορεσμός οξυγόνου της αιμοσφαιρίνης, ο καρδιακός ρυθμός, η αρτηριακή πίεση και οι υποκειμενικές μετρήσεις δύσπνοιας και κόπωσης χρησιμοποιώντας την κλίμακα Borg, μπορούν επίσης να καταγραφούν πριν και μετά τη δοκιμασία (Παπαθανασίου, 2013).

Η δοκιμασία είναι σχετικά απλή στην εφαρμογή της, απαιτεί ελάχιστο εξοπλισμό (χρονόμετρο, συσκευή μέτρησης και καρέκλες για ανάπαυση εάν χρειάζεται ο ασθενής) ενώ δεν απαιτεί ιδιαίτερη εκπαίδευση για τους επαγγελματίες υγείας οι οποίοι το εφαρμόζουν. Είναι μία καλά ανεκτή δοκιμασία από τους περισσότερους ασθενείς και αντικατοπτρίζει καλύτερα τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής σε σύγκριση με άλλες δοκιμές βάδισης ή μέγιστης άσκησης (Παπαθανασίου, 2013). Το 6MWT ενδείκνυται για διάφορους σκοπούς, συμπεριλαμβανομένης της αξιολόγησης της ανταπόκρισης σε ιατρικές παρεμβάσεις σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή καρδιακή ή πνευμονική νόσο, της αξιολόγησης της λειτουργικής κατάστασης ως εφάπαξ μέτρησης και της πρόβλεψης νοσηρότητας και θνησιμότητας σε καταστάσεις όπως η ΧΑΠ, η καρδιακή ανεπάρκεια και η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση (Pereira, 2015, Mylious, 2016).

Η Αμερικανική Θωρακική Εταιρεία (ATS–American Thoracic Society) έχει δημοσιεύσει κατευθυντήριες οδηγίες για την τυποποίηση του πρωτοκόλλου 6MWT, οι οποίες περιλαμβάνουν συστάσεις για την προετοιμασία του ασθενούς, οδηγίες δοκιμών, φράσεις ενθάρρυνσης και θέματα ασφάλειας. Η αυστηρή τήρηση αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών είναι ιδιαίτερα σημαντικές για τη διασφάλιση αναπαραγώγιμων και αξιόπιστων αποτελεσμάτων. Διάφοροι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν τα αποτελέσματα του 6MWT, συμπεριλαμβανομένης της ηλικίας, του ύψους, του βάρους, του φύλου, της γνωστικής λειτουργίας, του μήκους του διαδρόμου και της παρουσίας υποκείμενων καρδιοπνευμονικών, μυοσκελετικών ή νευρολογικών διαταραχών. Παράγοντες όπως η

χορήγηση συμπληρωματικού οξυγόνου, τα φάρμακα και η χρήση βοηθημάτων βάδισης θα πρέπει να τεκμηριώνονται και να διατηρούνται σταθεροί σε όλες τις επαναλαμβανόμενες δοκιμασίες για μεμονωμένους ασθενείς (Mylious, 2016).

Η ερμηνεία του 6MWT μπορεί να βασιστεί σε απόλυτες τιμές, ποσοστιαίες μεταβολές ή αλλαγές στο ποσοστό των προβλεπόμενων τιμών. Μια αλλαγή άνω των 25 μέτρων στην 6MWD μετά από παρέμβαση θεωρείται γενικά κλινικά σημαντική για άτομα με ΧΑΠ. Οι εξισώσεις αναφοράς από δείγματα υγιών πληθυσμών χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδους 6MWT δεν είναι ακόμη καθιερωμένες, ωστόσο, ορισμένες μελέτες έχουν αναφέρει μέση τιμή 6MWD περίπου 580 μέτρων για υγιείς άνδρες και 500 μέτρων για υγιείς γυναίκες. Εκτός από την 6MWD, άλλοι δείκτες, όπως το προϊόν απόστασης-αποκορεσμού (DSP – Distance-Desaturation Product) και η περιοχή αποκορεσμού, έχουν μελετηθεί και μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικοί δείκτες σε διάφορες αναπνευστικές ασθένειες. Το DSP, έχει αποδειχθεί ότι προβλέπει καλύτερα τη θνησιμότητα από ότι η 6MWD ή το SpO₂ μόνο σε ασθενείς με ΧΑΠ και ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση (Mylious, 2016).

Συνολικά, το 6MWT έχει αποδειχθεί ότι είναι ένα αξιόπιστο, ασφαλές και καλά ανεκτό τεστ για την αξιολόγηση της λειτουργικής ικανότητας άσκησης σε διάφορους κλινικούς πληθυσμούς. Παρέχει πολύτιμες πληροφορίες οι οποίες μπορεί να είναι συμπληρωματικές σε άλλες δοκιμασίες κόπωσης ενώ μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παρακολούθηση της απόκρισης των ασθενών σε θεραπευτικές παρεμβάσεις, την πρόβλεψη κλινικών αποτελεσμάτων και την καθοδήγηση της λήψης αποφάσεων στη διαχείριση ασθενών (Mylions, 2016, Agarwala, 2020, Παπαθανασίου, 2013).

4.1 Η κλίμακα Borg

Η κλίμακα Borg, γνωστή και ως κλίμακα αξιολόγησης της αντιληπτής άσκησης (RPE–Rate of Perceived Exertion), είναι ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο και αξιόπιστο εργαλείο για την παρακολούθηση και την καθοδήγηση της έντασης της άσκησης. Αναπτύχθηκε από τον Gunnar Borg, η κλίμακα επιτρέπει στα άτομα να αξιολογούν υποκειμενικά το επίπεδο δύσπνοιάς τους κατά τη διάρκεια άσκησης. Η κλίμακα Borg είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν ο καρδιακός ρυθμός υπόκειται σε έλεγχο με φάρμακα, όπως σε ασθενείς που λαμβάνουν φάρμακα βήτα αναστολέα, καθώς καταγράφει την αντιληπτή άσκηση από τις λειτουργίες του κεντρικού καρδιαγγειακού, αναπνευστικού και κεντρικού νευρικού συστήματος (Borg, 1998).

Δύο κλίμακες RPE χρησιμοποιούνται συνήθως στην κλινική πρακτική: η αρχική κλίμακα Borg (κλίμακα κατηγοριών) και η αναθεωρημένη κλίμακα αναλογίας κατηγοριών. Η αρχική κλίμακα Borg κυμαίνεται από 6 έως 20, με κάθε αριθμό να αντιστοιχεί σε ένα συγκεκριμένο επίπεδο άσκησης. Για παράδειγμα, μια βαθμολογία 6 αντιπροσωπεύει "πολύ, πολύ ελαφριά" άσκηση, ενώ μια

βαθμολογία 20 δείχνει "πολύ, πολύ σκληρή" άσκηση. Αυτή η κλίμακα αναπτύχθηκε σε υγιή άτομα για να συσχετιστεί με τους καρδιακούς παλμούς της άσκησης, όπου μια βαθμολογία 15 θα προσέγγιζε έναν καρδιακό ρυθμό 150 παλμών ανά λεπτό. Η αναθεωρημένη κλίμακα αναλογίας κατηγοριών, γνωστή και ως κλίμακα 0-10, αναπτύχθηκε αργότερα και έκτοτε τροποποιήθηκε για να καταγράψει πιο συγκεκριμένα τη συμπτωματική δύσπνοια (Τροποποιημένη Κλίμακα Δύσπνοιας Borg). Αυτή η κλίμακα κυμαίνεται από 0 έως 10, με το 0 να αντιπροσωπεύει "τίποτα απολύτως" και το 10 να υποδεικνύει "εξαιρετικά ισχυρή" ή "μέγιστη" άσκηση. Η τροποποιημένη κλίμακα δύσπνοιας Borg χρησιμοποιείται πιο συχνά για την αξιολόγηση των συμπτωμάτων της δύσπνοιας (Wilson, 1989).

Για να διασφαλιστεί η ακριβής και αποτελεσματική χρήση της κλίμακας Borg, είναι σημαντικό για τους κλινικούς ιατρούς να εκπαιδεύουν τους ασθενείς και να διασφαλίζουν την κατανόησή τους για την κλίμακα πριν από τη χρήση. Οι οδηγίες του ασθενούς για την κλίμακα δύσπνοιας Borg περιλαμβάνουν την εξήγηση ότι η κλίμακα ζητά από το άτομο να βαθμολογήσει τη δυσκολία της αναπνοής του, ξεκινώντας από το 0 (καμία δυσκολία) και προχωρώντας στο 10 (μέγιστη δυσκολία). Στη συνέχεια, ζητείται από τον ασθενή να αξιολογήσει την τρέχουσα δυσκολία αναπνοής του χρησιμοποιώντας πάλι την κλίμακα. Παρά το γεγονός ότι είναι ένα υποκειμενικό μέτρο της έντασης της άσκησης, η κλίμακα Borg παρέχει πολύτιμες πληροφορίες όταν χρησιμοποιείται σωστά (Wilson, 1989). Είναι ένα απλό αλλά ισχυρό εργαλείο που μπορεί να βοηθήσει τους επαγγελματίες υγείας και τα άτομα να παρακολουθούν και να προσαρμόζουν την ένταση της άσκησης για να εξασφαλίσουν ασφαλή και αποτελεσματική σωματική δραστηριότητα. Η ευελιξία και η αξιοπιστία της κλίμακας Borg την καθιστούν απαραίτητο εργαλείο σε διάφορα περιβάλλοντα, από την κλινική πρακτική έως την αθλητική προπόνηση και αποκατάσταση (Eakin, 1995).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

5. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

5.1 Σκοπός και ερευνητικά ερωτήματα

Ο σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη των διαφορών στην ικανότητα για άσκηση σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ (Ομάδα ΙΙΙ) σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα (θεραπεία βήματος 4 και 5). Τα ερευνητικά ερωτήματα που θα απαντηθούν μετά από τη στατιστική ανάλυση των κλινικών δεδομένων είναι τα εξής:

1. Υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη δοκιμασία 6MWT μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα;

2. Υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις μεταβολές του SpO₂, των BPM και της βαθμολογίας στην κλίμακα Borg μετά τη δοκιμασία 6MWT μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα;
3. Η δοκιμασία 6MWT έχει διαφορετικό αντίκτυπο στην ικανότητα για άσκηση στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, όπως αυτή αξιολογείται από τις μεταβολές στο SpO₂, στους BPM και στη βαθμολογία της κλίμακας Borg;

5.2 Υλικά και Μέθοδοι

Οι ασθενείς θα προέρχονται από το Ιατρείο Αποφρακτικών Νοσημάτων της Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ. Τα κριτήρια συμπερίληψης των ασθενών ήταν τα εξής:

- Ηλικία μεγαλύτερη των 18 ετών
- Διάγνωση Σοβαρής ΧΑΠ (Ομάδα III)
- Διάγνωση σοβαρού άσθματος (Step 4 και Step 5)
- Ικανότητα για άσκηση
- Συμπλήρωση του έντυπου συγκατάθεσης

Από την άλλη πλευρά τα κριτήρια απόρριψης για τη συμμετοχή στη μελέτη ήταν τα εξής:

- Ηλικία μικρότερη των 18 ετών
- Οποιαδήποτε χρόνια ή οξεία πνευμονική νόσος εκτός από βρογχικό άσθμα και ΧΑΠ.
- Οξεία παρόξυνση άσθματος ή ΧΑΠ σε διάστημα μικρότερο του 1 μήνα πριν από τη μελέτη.
- Ασθενείς με βρογχικό άσθμα καπνιστές >10 pack years [Number of pack-years = (packs smoked per day) × (years as a smoker)]
- Οξείες ή χρόνιες νευρολογικές παθήσεις
- Καρδιακή ανεπάρκεια

Συνολικά πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης στη μελέτη 100 ασθενείς, εκ των οποίων οι 50 είχαν σοβαρή ΧΑΠ και οι 50 είχαν σοβαρό άσθμα.

Οι συμμετέχοντες υποβλήθηκαν σε εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης. Η εξάλεπτη δοκιμασία βάδισης έγινε σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Θωρακικής Εταιρείας σε διάδρομο 30 μέτρων. Πριν την έναρξη και στο τέλος του τεστ καταγράφηκαν οι σφύξεις, η αρτηριακή πίεση και το SpO₂ ενώ παράλληλα με τη μέτρηση της διανυόμενης απόστασης σε μέτρα καθορίστηκε ο βαθμός της δύσπνοιας σύμφωνα με την κλίμακα του Borg.

5.3 Ζητήματα ηθικής και δεοντολογίας

Η παρούσα μελέτη έλαβε χώρα μετά από λήψη των σχετικών αδειών μετά από αίτημα του βασικού ερευνητή στο επιστημονικό συμβούλιο του Νοσοκομείου ΠΑΠΑΓΕΩΡΓΙΟΥ, καθώς και μετά από έγκριση από το συμβούλιο ηθικής και δεοντολογίας. Κατά την εξέλιξη της μελέτης, λήφθηκαν όλα τα απαραίτητα μέτρα ώστε να διασφαλιστεί η εμπιστευτικότητα και η ανωνυμία των δεδομένων των συμμετεχόντων, σύμφωνα με τις αρχές του GDPR (Γενικός Κανόνας για την Προστασία των Δεδομένων). Επιπρόσθετα, όλοι οι συμμετέχοντες ενημερώθηκαν σχετικά με το σκοπό της μελέτης, καθώς και την εθελοντική τους συμμετοχή σε αυτή, ενώ για να λάβουν μέρος στη μελέτη, απαραίτητη ήταν η γραπτή συγκατάθεση. Τέλος, τα αποτελέσματα που θα προκύψουν από τη στατιστική επεξεργασία των δεδομένων της μελέτης, θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης και όποια πιθανή δημοσίευση προκύψει από αυτή.

5.4 Στατιστική ανάλυση δεδομένων

Η ανάλυση των κλινικών δεδομένων από τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη έγινε με τη χρήση του λογισμικού IBMSPSS (Statistical Package for Social Sciences) V. 25. Με τη χρήση του λογισμικού έγινε η χρήση μέτρων περιγραφικής στατιστικής, δηλαδή συχνότητα, ποσοστιαία κατανομή, μέση τιμή και τυπική απόκλιση. Επίσης, έγινε ο έλεγχος των κατανομών των μεταβλητών και η δοκιμασία t-test για την εύρεση στατιστικής σημασίας στη διαφορά των μετρούμενων παραμέτρων ανάμεσα στις δύο κατηγορίες ασθενών.

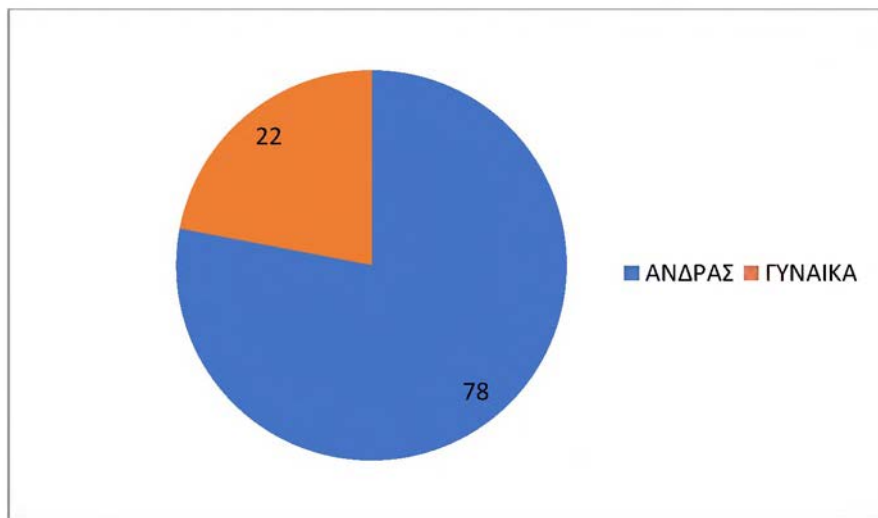
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ ΜΕΛΕΤΗΣ

6.1 Περιγραφή του δείγματος

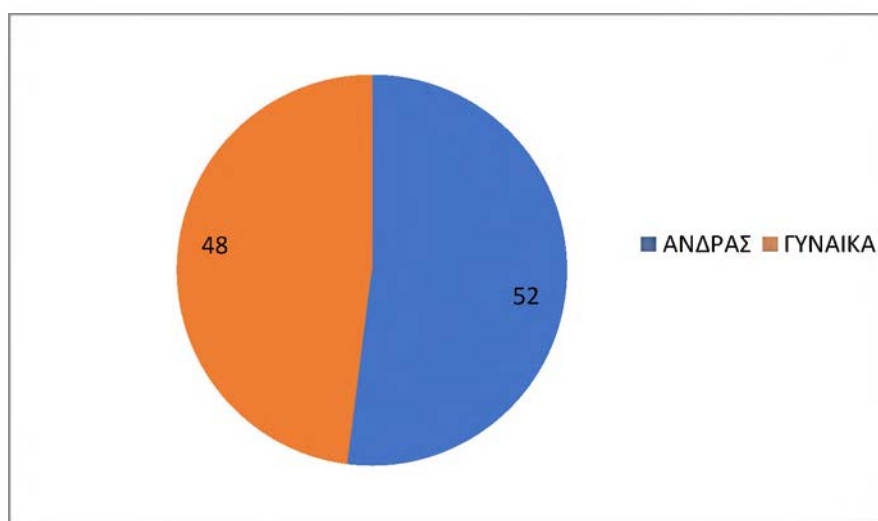
Στον Πίνακα 3 και στις Εικόνες 4 και 5, παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά (φύλο και ηλικία για τις δύο κατηγορίες συμμετεχόντων. Αναλυτικότερα, στην ομάδα των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ, η πλειοψηφία ήταν άντρες (78%, N=39), ενώ οι γυναίκες αποτελούσαν το 22% (N=11). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ ήταν 63,8 έτη (τυπική απόκλιση 6,50 έτη). Αντίθετα, στην ομάδα των ασθενών με σοβαρό άσθμα, η κατανομή μεταξύ αντρών και γυναικών ήταν πιο ισορροπημένη, με τους άντρες να αποτελούν το 52% (N=26) και τις γυναίκες το 48% (N=24). Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών με σοβαρό άσθμα ήταν 57,46 έτη (τυπική απόκλιση 5,86 έτη). Συνολικά, οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ ήταν κυρίως άντρες και είχαν υψηλότερο μέσο όρο ηλικίας σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, των οποίων η αναλογία φύλου ήταν πιο ισορροπημένη και ο μέσος όρος ηλικίας χαμηλότερος.

Πίνακας 3. Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Χαρακτηριστικό	Ασθενείς με ΧΑΠ	Ασθενείς με άσθμα
Φύλο		
• Άντρας	78% (N=39)	52% (N=26)
• Γυναίκα	22% (N=11)	48% (N=24)
Ηλικία (μέσος όρος, τυπική απόκλιση)	63,8 (6,50)	57,46 (5,86)



Εικόνα 4 Κατανομή φύλου ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ



Εικόνα 5 Κατανομή φύλου ασθενών με σοβαρό άσθμα

6.2 Περιγραφή των μέτρων έκβασης

Αναφορικά με την περιγραφική στατιστική για τα μετρούμενα μέτρα έκβασης, από τα δεδομένα του Πίνακα 4., οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ είχαν μέσο όρο απόστασης βάρδισης 343,9 μέτρα (τυπική απόκλιση 62,32 μέτρα), ενώ οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα είχαν μέσο όρο 442,5 μέτρα (τυπική απόκλιση 51,6 μέτρα). Ο κορεσμός οξυγόνου (SpO₂) πριν τη δοκιμασία ήταν 94,34% (τυπική απόκλιση 1,68%) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και 95,56% (τυπική απόκλιση 1,43%) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Μετά τη δοκιμασία, ο SpO₂ μειώθηκε στο 90,8% (τυπική απόκλιση 2,65%) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και στο 94,6% (τυπική απόκλιση 1,72%) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Οι καρδιακοί παλμοί (bpm) πριν τη δοκιμασία ήταν παρόμοιοι και για τις δύο ομάδες, με 77 παλμούς/λεπτό (τυπική απόκλιση 3,96) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και 76,3 παλμούς/λεπτό (τυπική απόκλιση 3,69) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Μετά τη δοκιμασία, οι καρδιακοί παλμοί αυξήθηκαν στους 96,86 παλμούς/λεπτό (τυπική απόκλιση 7,55) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και στους 106,18 παλμούς/λεπτό (τυπική απόκλιση 9,57) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Η κλίμακα δύσπνοιας Borg πριν τη δοκιμασία ήταν 0,16 (τυπική απόκλιση 0,27) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και 0,13 (τυπική απόκλιση 0,22) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Μετά τη δοκιμασία, η κλίμακα Borg αυξήθηκε στο 2,0 (τυπική απόκλιση 1,35) για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και στο 1,16 (τυπική απόκλιση 0,81) για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Πίνακας 4 Περιγραφική στατιστική μέτρων έκβασης για τους ασθενείς της μελέτης

Μέτρα έκβασης	Ασθενείς με ΧΑΠ (Μέσος όρος/τυπική απόκλιση)	Ασθενείς με άσθμα (Μέσος όρος/τυπική απόκλιση)
6MWT (m)	343, 9 ± 62,32	442,5 ± 51,6
SpO ₂ (πριν τη δοκιμασία)	94,34 ± 1,68	95,56 ± 1,43
SpO ₂ (Μετά τη δοκιμασία)	90,8 ± 2,65	94,6 ± 1,72
Bpm (πριν τη δοκιμασία)	77 ± 3,96	76,3 ± 3,69
Bpm (μετά τη δοκιμασία)	96,86 ± 7,55	106,18 ± 9,57
Borg (πριν τη δοκιμασία)	0,16 ± 0,27	0,13 ± 0,22
Borg (μετά τη δοκιμασία)	2,0 ± 1,35	1,16 ± 0,81

6.3 Επαγωγική στατιστική ανάλυση

Αρχικά έγινε δοκιμασία ελέγχου της κανονικότητας των κατανομών μέσω του τεστ Kolmogorov-Smirnov, όπου το επίπεδο σημαντικότητας ήταν μεγαλύτερο από 0,005, συνεπώς εκλαμβάνεται ως σωστή η υπόθεση ότι τα δεδομένα των μεταβλητών του δείγματος ακολουθούν κανονική κατανομή. Στη συνέχεια, για την εύρεση τυχόν στατιστικής σημαντικότητας ανάμεσα στη διαφορά των μέτρων έκβασης πριν και μετά τη δοκιμασία (εντός κάθε ομάδας συμμετεχόντων), πραγματοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία του paired t-test. Από τα δεδομένα του Πίνακα 5 φαίνεται ότι:

Πίνακας 5 Αποτελέσματα paired t -test για τη διαφορά των μειρούμενων παραμέτρων πριν και μετά τη δοκιμασία 6MWT στους ασθενείς με ΧΑΠ.

	Διαφορές					t	df	Sig. (2-tailed)
	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό Σφάλμα Μέσος όρος	95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς				
				Lower	Upper			
SPO2_PRO_XAP - SPO2_META_XAP	3,54000	1,50116	,21230	3,11338	3,96662	16,675	49	,000
BPM_PRO_XAP - BPM_META_XAP	-21,18000	7,99921	1,13126	-23,45335	-18,90665	-18,723	49	,000
BORG_PRO_XAP - BORG_META_XAP	-1,84000	1,16251	,16440	-2,17038	-1,50962	-11,192	49	,000

Η μέση διαφορά μεταξύ του SpO2 πριν και μετά τη δοκιμασία είναι 3,54%, με τυπική απόκλιση 1,50%. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από 3,11% έως 3,97%. Η τιμή t είναι 16,675 με 49 βαθμούς ελευθερίας (df), και το p-value (Sig. 2-tailed) είναι < 0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση του SpO2 μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ. Η μέση διαφορά μεταξύ των BPM πριν και μετά τη δοκιμασία είναι -21,18 παλμοί/λεπτό, με τυπική απόκλιση 7,99 παλμούς/λεπτό. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -23,45 έως -18,91 παλμούς/λεπτό. Η τιμή t είναι -18,723 με 49 df, και το p-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των BPM μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ. Η μέση διαφορά μεταξύ της κλίμακας Borg πριν και μετά τη δοκιμασία είναι -1,84, με τυπική απόκλιση 1,16. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -2,17 έως -1,51. Η τιμή t είναι -11,192 με 49 df, και το p-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση της δύσπνοιας (όπως μετράται με την κλίμακα Borg) μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών έχει σημαντικό αντίκτυπο στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, προκαλώντας μείωση του SpO₂, αύξηση των BPM και αύξηση της δύσπνοιας, όπως μετράται με την κλίμακα Borg.

Αντίστοιχα για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, από τα δεδομένα του Πίνακα 6 φαίνεται ότι, η μέση διαφορά μεταξύ του SpO₂ πριν και μετά τη δοκιμασία είναι 0,92%, με τυπική απόκλιση 1,08%. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από 0,61% έως 1,23%. Η τιμή t είναι 5,996 με 49 βαθμούς ελευθερίας (df), και το p-value (Sig. 2-tailed) είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση του SpO₂ μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Επίσης, η μέση διαφορά μεταξύ των BPM πριν και μετά τη δοκιμασία είναι -29,88 παλμοί/λεπτό, με τυπική απόκλιση 10,41 παλμούς/λεπτό. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -32,84 έως -26,92 παλμούς/λεπτό. Η τιμή t είναι -20,298 με 49 df, και το p-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση των BPM μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Η μέση διαφορά μεταξύ της κλίμακας Borg πριν και μετά τη δοκιμασία είναι -1,03, με τυπική απόκλιση 0,75. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -1,24 έως -0,82. Η τιμή t είναι -9,686 με 49 df, και το p-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση της δύσπνοιας (όπως μετράται με την κλίμακα Borg) μετά τη δοκιμασία για τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Συνολικά, τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η δοκιμασία βάδισης 6 λεπτών έχει επίσης σημαντικό αντίκτυπο στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, προκαλώντας μείωση του SpO₂, αύξηση των BPM και αύξηση της δύσπνοιας, όπως μετράται με την κλίμακα Borg. Αυτά τα ευρήματα είναι παρόμοια με εκείνα που παρατηρήθηκαν στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Πίνακας 6 Αποτελέσματα paired t -test για τη διαφορά των μετρούμενων παραμέτρων πριν και μετά τη δοκιμασία 6MWT στους ασθενείς με άσθμα.

		Διαφορές					t	df	Sig. (2-tailed)
		Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό Σφάλμα Μέσος όρος	95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς				
					Lower	Upper			
Pair 1	SPO2_PRO_AST - SPO2_META_AST	,92000	1,08496	,15344	,61166	1,22834	5,996	49	,000
Pair 2	BPM_PRO_AST - BPM_META_AST	-29,88000	10,40926	1,47209	-32,83828	-26,92172	-20,298	49	,000
Pair 3	BORG_PRO_AST - BORG_META_AST	-1,03000	,75194	,10634	-1,24370	-,81630	-9,686	49	,000

Για τη σύγκριση των μέτρων έκβασης ανάμεσα στις δύο διαφορετικές κατηγορίες ασθενών πριν και μετά την δοκιμασία, αλλά και για τη σύγκριση των αποτελεσμάτων της δοκιμασίας 6MWT πραγματοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασίας του t-test το οποίο χρησιμοποιείται για ανεξάρτητα δείγματα, που στην προκειμένη περίπτωση είναι οι δύο διαφορετικές ομάδες ασθενών.

Από τα αποτελέσματα του Πίνακα 7 φαίνεται ότι, για τις τιμές πριν τη δοκιμασία, φαίνεται ότι μέση διαφορά του SpO₂ πριν τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι -1,22%, με τυπική απόκλιση 1,56%. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -1,66% έως -0,78%. Η τιμή t είναι -5,545 με 49 βαθμούς ελευθερίας (df), και το p-value (Sig. 2-tailed) είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο SpO₂ πριν τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα να έχουν υψηλότερο SpO₂ σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Αντίστοιχα, η μέση διαφορά των BPM πριν τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι -0,62 παλμοί/λεπτό, με τυπική απόκλιση 1,32 παλμούς/λεπτό. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -1,00 έως -0,24 παλμούς/λεπτό. Η τιμή t είναι -3,313 με 49 df, και το p-value είναι 0,002. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους BPM πριν τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα να έχουν ελαφρώς χαμηλότερους BPM σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Τέλος, η μέση διαφορά της κλίμακας Borg πριν τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι 0,03, με τυπική απόκλιση 0,31. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -0,06 έως 0,12. Η τιμή t είναι 0,685 με 49 df, και το p-value είναι 0,497. Αυτό σημαίνει ότι δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλίμακα Borg πριν τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων.

Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι πριν τη δοκιμασία του 6MWT, οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα είχαν υψηλότερο SpO₂ και ελαφρώς χαμηλότερους BPM σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, ενώ δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στην κλίμακα Borg μεταξύ των δύο ομάδων.

Πίνακας 7 Αποτελέσματα *t*-test για τη διαφορά των μετρούμενων παραμέτρων πριν τη δοκιμασία 6MWT στους ασθενείς με ΧΑΠ & άσθμα.

		Διαφορές					t	df	Sig. (2-tailed)
		Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό Σφάλμα Μέσος όρος	95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς				
					Lower	Upper			
Pair 1	SPO2_PRO_XAP - SPO2_PRO_AST	-1,22000	1,55563	,22000	-1,66211	-,77789	-5,545	49	,000
Pair 2	BPM_PRO_XAP - BPM_PRO_AST	-,62000	1,32311	,18712	-,99602	-,24398	-3,313	49	,002
Pair 3	BORG_PRO_XAP - BORG_PRO_AST	,03000	,30987	,04382	-,05806	,11806	,685	49	,497

Για τη δοκιμασία του 6MWT, καθώς επίσης και για τις διαφορές στα μέτρα έκβασης μετά από τη δοκιμασία άσκησης στους ασθενείς, από τον Πίνακα 8 φαίνεται ότι, η μέση διαφορά της απόστασης που διανύθηκε κατά τη δοκιμασία 6MWT μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι -102,10 μέτρα, με τυπική απόκλιση 68,00 μέτρα. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -121,43 έως -82,77 μέτρα. Η τιμή *t* είναι -10,616 με 49 βαθμούς ελευθερίας (*df*), και το *p*-value (Sig. 2-tailed) είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην απόσταση που διανύθηκε κατά τη δοκιμασία 6MWT μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα να έχουν μεγαλύτερη απόσταση σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Επίσης, η μέση διαφορά του SpO2 μετά τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι -3,84%, με τυπική απόκλιση 2,64%. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -4,59% έως -3,09%. Η τιμή *t* είναι -10,267 με 49 *df*, και το *p*-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στο SpO2 μετά τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα να έχουν υψηλότερο SpO2 σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Όσον αφορά τη μέση διαφορά των BPM μετά τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι -9,32 παλμοί/λεπτό, με τυπική απόκλιση 8,02 παλμούς/λεπτό. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από -11,60 έως -7,04 παλμούς/λεπτό. Η τιμή *t* είναι -8,218 με 49 *df*, και το *p*-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους BPM μετά τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων, με τους

ασθενείς με σοβαρό άσθμα να έχουν υψηλότερους BPM σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Τέλος, η μέση διαφορά της κλίμακας Borg μετά τη δοκιμασία μεταξύ των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και των ασθενών με σοβαρό άσθμα είναι 0,84, με τυπική απόκλιση 1,35. Το 95% διάστημα εμπιστοσύνης για τη διαφορά κυμαίνεται από 0,46 έως 1,22. Η τιμή t είναι 4,402 με 49 df, και το p-value είναι <0,001. Αυτό σημαίνει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στην κλίμακα Borg μετά τη δοκιμασία μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ να έχουν υψηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg (δηλαδή μεγαλύτερη δύσπνοια) σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα.

Συνολικά, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα είχαν καλύτερη απόδοση στη δοκιμασία 6MWT, με μεγαλύτερη απόσταση βάδισης, υψηλότερο SpO₂, υψηλότερους BPM και χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg (λιγότερη δύσπνοια) μετά τη δοκιμασία σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ.

Πίνακας 8 Αποτελέσματα t-test για τη διαφορά των μειρούμενων παραμέτρων μετά τη δοκιμασία 6MWT στους ασθενείς με ΧΑΠ & άσθμα.

		Διαφορές					t	df	Sig. (2-tailed)
		Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Τυπικό Σφάλμα Μέσος όρος	95% διάστημα εμπιστοσύνης της διαφοράς				
					Lower	Upper			
	6MWT_XAP - 6MWT_AST	-102,10000	68,00428	9,61726	-121,42660	-82,77340	-10,616	49	,000
	SPO2_META_XAP - SPO2_META_AST	-3,84000	2,64467	,37401	-4,59161	-3,08839	-10,267	49	,000
	BPM_META_XAP - BPM_META_AST	-9,32000	8,01896	1,13405	-11,59896	-7,04104	-8,218	49	,000
	BORG_META_XAP - BORG_META_AST	,84000	1,34938	,19083	,45651	1,22349	4,402	49	,000

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στη βιβλιογραφία, αρκετές μελέτες έχουν χρησιμοποιήσει το 6MWT τόσο σε ασθενείς με άσθμα όσο και σε ασθενείς με ΧΑΠ. Αναλυτικότερα, σε πρόσφατη μελέτη, οι Pitzner-Fabricius et al με στόχο τον προσδιορισμό των χαρακτηριστικών που επηρεάζουν την ικανότητα άσκησης σε ενήλικες με σοβαρό άσθμα, διαπίστωσαν ότι τα συμπτώματα του άσθματος, όπως μετρήθηκαν από το ερωτηματολόγιο ελέγχου άσθματος (ACQ) και ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) συσχετίστηκαν σημαντικά με την ικανότητα άσκησης. Όταν αναλύθηκαν ανά φύλο, ο έλεγχος του άσθματος και ο ΔΜΣ βρέθηκε ότι είχαν στατιστικά σημαντική συσχέτιση συνδεδεμένοι με την απόσταση που διάνυσαν στο 6MWT οι γυναίκες αλλά όχι οι άνδρες. Οι συγγραφείς πρότειναν ότι οι παράμετροι που μετρήθηκαν, μπορούν να ληφθούν υπόψη στο σχεδιασμό της θεραπείας των ασθενών, με απώτερο σκοπό την ενίσχυση της ικανότητας των ασθενών για άσκηση (Pitzner–Fabricius, 2022).

Από την άλλη πλευρά, οι Lombardi et al., διερεύνησαν τον ρόλο του 6MWT στο σοβαρό άσθμα. Διαπίστωσαν ότι μετά από 12 μήνες και μετά από θεραπεία με μεπολιζουμάμπη οι ασθενείς έδειξαν σημαντική βελτίωση στις δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας, στις κλινικές εργαστηριακές παραμέτρους και στην 6MWD σε σύγκριση με την ομάδα συμβατικής θεραπείας. Η 6MWT έδειξε σημαντικές άμεσες συσχετίσεις με το Τεστ Ελέγχου Άσθματος (ACT), το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής Άσθματος (AQLQ) και την δυναμικά εκπνεόμενη ροή στο 50% της FVC (FEF25-75%) (Lombardi, 2023). Σε παλαιότερη μελέτη από τους Enright et al., διερευνήθηκαν οι παράγοντες που σχετίζονται με την 6MWD σε ηλικιωμένους ενήλικες. Διαπίστωσαν ότι ένας χαμηλότερος βίαια εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο (FEV1) ήταν ένας ισχυρός, ανεξάρτητος προγνωστικός δείκτης χαμηλότερης ικανότητας 6MWT στους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Η μελέτη εντόπισε επίσης άλλους παράγοντες που σχετίζονται ανεξάρτητα με την 6MWD, όπως συμπτώματα κατάθλιψης, ψυχική κατάσταση, περιορισμοί των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής (ADL), αυτοαναφερόμενη γενική υγεία και δύναμη λαβής (Enright, 2003).

Οι Jenkins et al., εξέτασαν τις κλινικές εφαρμογές του 6MWT στην πνευμονική αποκατάσταση σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι συγγραφείς τονίζουν ότι το 6MWT έχει αποδείξει εγκυρότητα, αξιοπιστία και ικανότητα ανίχνευσης αλλαγών μετά την πνευμονική αποκατάσταση. Επιπλέον, το 6MWT μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να ποσοτικοποιήσει το μέγεθος της αναπηρίας ενός ασθενούς, να καθοδηγήσει τη δημιουργία ενός προγράμματος άσκησης που βασίζεται στη βάδιση, να εντοπίσει τους ασθενείς που είναι πιθανό να επωφεληθούν και να προσδιορίσει την παρουσία υποξαιμίας που προκαλείται από άσκηση. Αυτή η μελέτη, υποστηρίζει τη χρήση του συγκεκριμένου τεστ από την παρούσα έρευνα, σαν τρόπο αξιολόγησης της ικανότητας άσκησης ανάμεσα σε ασθενείς με ΧΑΠ (Jenkins, 2007).

Επίσης, οι Zeng et al., διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της απόστασης που διένυσαν στο 6MWT οι ασθενείς με ΧΑΠ και τη σχέση της απόστασης αυτής με άλλες παραμέτρους της φυσιολογίας των ασθενών με ΧΑΠ. Διαπίστωσαν ότι τόσο το S6MWT όσο και το 6MWD έδειξαν σημαντικές συσχετίσεις με τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης, το μέσο όρο των παλμών, τη διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων με τη μέθοδο της μίας εισπνοής CO (DLCO) και τις βαθμολογίες ερωτηματολογίου σχετικά με την ποιότητα ζωής που σχετίζεται με την υγεία (HRQoL). Συνεπώς, και αυτή η μελέτη έδειξε ότι το 6MWT μπορεί να δείξει μεταβολές που σχετίζονται με την άσκηση σε ασθενείς αυτής της κατηγορίας (Zeng, 2018).

Αναφορικά με τη χρήση της κλίμακας Borg για την αξιολόγηση της δύσπνοιας των ασθενών, στη βιβλιογραφία έχει διερευνηθεί αν η κλίμακα Borg μπορεί να χρησιμοποιηθεί από ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα, προκειμένου να επικοινωνήσουν το επίπεδο δύσπνοιάς τους (Kendrick, 2000). Φαίνεται ότι ακόμη και οι ασθενείς με ΧΑΠ και οξύ βρογχόσπασμο μπορούσαν να επικοινωνήσουν το επίπεδο δύσπνοιας. Για την ομάδα του άσθματος, η μέση βαθμολογία της κλίμακας BORG, συσχετίστηκε επίσης με το επίπεδο του SpO₂ και του καρδιακού παλμού. Αντίθετα, δεν παρατηρήθηκε η ίδια συσχέτιση στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ. Συμπερασματικά, τα δεδομένα αυτά, δείχνουν ότι η κλίμακα Borg είναι ένα έγκυρο και αξιόπιστο εργαλείο αξιολόγησης για τη δύσπνοια, συσχετισμένο καλά με άλλες κλινικές παραμέτρους, και θα μπορούσε να είναι χρήσιμο κατά την αξιολόγηση και την παρακολούθηση των αποτελεσμάτων σε ασθενείς με οξύ βρογχόσπασμο (Kendrick, 2000).

Οι παρατηρούμενες διαφορές στα αποτελέσματα των 6MWT μεταξύ ασθενών με σοβαρό άσθμα και σοβαρή ΧΑΠ μπορούν να αποδοθούν στην ξεχωριστή παθοφυσιολογία και τις κλινικές εκδηλώσεις αυτών των δύο χρόνιων αναπνευστικών νοσημάτων. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από επίμονο περιορισμό της ροής του αέρα, φλεγμονή των αεραγωγών και μειωμένη ικανότητα ανταλλαγής αερίων η οποία μπορεί να οδηγήσει σε πιο έντονη δυσκολία στην άσκηση και υποξαιμία κατά τη διάρκεια του 6MWT (Nussbaumer, 2011). Αντίθετα, το σοβαρό άσθμα, ενώ σχετίζεται επίσης με τον περιορισμό της ροής του αέρα, μπορεί να έχει μικρότερη επίδραση στη φλεγμονή των αεραγωγών και στην ανταλλαγή αερίων σε σύγκριση με τη ΧΑΠ (Hardin, 2011). Αυτή η διαφορά στην παθοφυσιολογία θα μπορούσε να εξηγήσει την καλύτερη απόδοση των ασθενών με σοβαρό άσθμα όσον αφορά τις βαθμολογίες 6MWD, SpO₂ και δύσπνοιας.

Επιπλέον, οι μελέτες που συζητούνται στο κείμενο υπογραμμίζουν τη σημασία διαφόρων παραγόντων, όπως ο ΔΜΣ, ο έλεγχος του άσθματος και η ποιότητα ζωής, στον προσδιορισμό της ικανότητας άσκησης σε ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, παράγοντες όπως ο FEV₁, η δύσπνοια και η DLCO βρέθηκαν να είναι σημαντικοί προγνωστικοί παράγοντες των αποτελεσμάτων του 6MWT (Zeng, 2018, Jenkins, 2007, Enright, 2003). Η ποικίλη επίδραση αυτών

των παραγόντων στην ικανότητα άσκησης στις δύο ομάδες ασθενών μπορεί επίσης να συμβάλει στις παρατηρούμενες διαφορές στα αποτελέσματα του 6MWT.

Η παρούσα μελέτη έχει σημασία για την κλινική πρακτική, καθώς παρέχει πληροφορίες σχετικά με τις διαφορές στην ικανότητα για άσκηση μεταξύ ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα, μία σύγκριση η οποία δεν έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες στη βιβλιογραφία. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ έχουν μεγαλύτερη δυσκολία στην εκτέλεση φυσικής δραστηριότητας σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα, όπως αποδεικνύεται από τη μικρότερη απόσταση που διανύουν στη δοκιμασία 6MWT και τις εντονότερες μεταβολές στο SpO₂, στους BPM και στη βαθμολογία της κλίμακας Borg. Αυτές οι πληροφορίες μπορούν να βοηθήσουν τους επαγγελματίες υγείας να προσαρμόσουν τα προγράμματα αποκατάστασης και να θέσουν ρεαλιστικούς στόχους για τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα, λαμβάνοντας υπόψη τις διαφορετικές ικανότητές τους για άσκηση. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης μπορούν να συμβάλουν στην ανάπτυξη εξατομικευμένων παρεμβάσεων για τη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής των ασθενών με αυτές τις χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις.

Από την άλλη πλευρά, παρά τη σημασία των ευρημάτων, η παρούσα μελέτη έχει ορισμένους περιορισμούς που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Πρώτον, η μελέτη ήταν συγχρονική, επομένως δεν μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα σχετικά με αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ της νόσου και της ικανότητας για άσκηση. Δεύτερον, δεν αξιολογήθηκαν άλλες παράμετροι, όπως η μυϊκή δύναμη, ο ΔΜΣ και η ψυχολογική κατάσταση των ασθενών, οι οποίες θα μπορούσαν να επηρεάσουν την απόδοση στη δοκιμασία 6MWT, ενώ έχουν αποδειχτεί ανάλογες συσχετίσεις σε προηγούμενες μελέτες. Τέλος, η μελέτη διεξήχθη σε ένα μόνο κέντρο, επομένως τα αποτελέσματα ενδέχεται να μην αντιπροσωπεύουν πλήρως τον ευρύτερο πληθυσμό ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα.

Με βάση τα ευρήματα και τους περιορισμούς της παρούσας μελέτης, προτείνονται ορισμένες κατευθύνσεις για μελλοντικές έρευνες. Αρχικά, είναι απαραίτητο να διεξαχθούν πολυκεντρικές μελέτες με μεγαλύτερα και πιο αντιπροσωπευτικά δείγματα, με ασθενείς από διαφορετικά κέντρα. Επίσης, ένας σχεδιασμός διαχρονικών μελετών θα επέτρεπε την αξιολόγηση των μεταβολών στην ικανότητα για άσκηση με την πάροδο του χρόνου και θα μπορούσε να διερευνήσει καλύτερα, τις αιτιώδεις σχέσεις μεταξύ της νόσου και της φυσικής απόδοσης. Η συμπερίληψη και άλλων παραμέτρων, όπως η μυϊκή δύναμη, ο ΔΜΣ και η ψυχολογική κατάσταση, είναι απαραίτητη προκειμένου να αποκτηθεί μια πιο ολοκληρωμένη εικόνα των παραγόντων που επηρεάζουν την ικανότητα για άσκηση ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα. Τέλος, θα ήταν ενδιαφέρον να διερευνηθεί η επίδραση διαφορετικών παρεμβάσεων, όπως προγράμματα άσκησης, διατροφικές παρεμβάσεις ή φαρμακευτικές παρεμβάσεις με ελεγχόμενη δοσολογία και διάστημα χορήγησης, στη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και της ποιότητας ζωής των ασθενών με αυτές τις χρόνιες αναπνευστικές παθήσεις.

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, από την στατιστική ανάλυση των δεδομένων της παρούσας μελέτης προκύπτει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ικανότητα για άσκηση ανάμεσα στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και σοβαρό άσθμα. Ειδικότερα, οι ασθενείς με σοβαρό άσθμα είχαν καλύτερη απόδοση στη δοκιμασία 6MWT σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, καθώς διένυσαν μεγαλύτερη απόσταση, είχαν υψηλότερο SpO₂, υψηλότερους BPM και χαμηλότερη βαθμολογία στην κλίμακα Borg μετά τη δοκιμασία. Επιπλέον, η δοκιμασία 6MWT είχε σημαντικό αντίκτυπο και στις δύο ομάδες ασθενών, προκαλώντας μείωση του SpO₂, αύξηση των BPM και αύξηση της δύσπνοιας, όπως μετράται με την κλίμακα Borg. Ωστόσο, οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ παρουσίασαν μεγαλύτερη μείωση του SpO₂ και μεγαλύτερη αύξηση της δύσπνοιας μετά τη δοκιμασία σε σύγκριση με τους ασθενείς με σοβαρό άσθμα. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι η σοβαρή ΧΑΠ έχει μεγαλύτερο αντίκτυπο στην ικανότητα για άσκηση σε σύγκριση με το σοβαρό άσθμα, γεγονός που μπορεί να αποδοθεί στις διαφορές στην παθοφυσιολογία και στις κλινικές εκδηλώσεις των δύο νόσων.

9. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

- Adeloye, D., Chua, S., Lee, C., Basquill, C., Papana, A., Theodoratou, E., Nair, H., Gasevic, D., Sridhar, D., & Campbell, H. (2015). Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Global Health*, 5(2). <https://doi.org/10.7189/jogh.05.020415>
- Agarwala, P., & Salzman, S. H. (2020). Six-minute walk test: Clinical role, technique, coding, and reimbursement. *Chest*, 157(3), 603–611.
- Agustí, A., Melen, E., DeMeo, D. L., Breyer-Kohansal, R., & Faner, R. (2022). Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: Understanding the contributions of gene–environment interactions across the lifespan. *The Lancet Respiratory Medicine*, 10(5), 512–524. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(21\)00555-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(21)00555-5)
- Albert, R. K., Connett, J., Bailey, W. C., Casaburi, R., Cooper Jr, J. A. D., Criner, G. J., Curtis, J. L., Dransfield, M. T., Han, M. K., & Lazarus, S. C. (2011). Azithromycin for prevention of exacerbations

of COPD. *New England Journal of Medicine*, 365(8), 689–698.

<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1104623>

Arslan, S., Erol, M. K., Gundogdu, F., Sevimli, S., Aksakal, E., Senocak, H., & Alp, N. (2007). Prognostic value of 6-minute walk test in stable outpatients with heart failure. *Texas Heart Institute Journal*, 34(2), 166.

Asher, M. I., García-Marcos, L., Pearce, N. E., & Strachan, D. P. (2020). Trends in worldwide asthma prevalence. *European Respiratory Journal*, 56(6). <https://doi.org/10.1183/13993003.02094-2020>

ATS, A. (2002). Statement: Guidelines for the six-minute walk test. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. *Am J Respir Crit Care Med*, 166(111–117).

ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. (2002). ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*, 166, 111–117.

<https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>

Baqdunes, M. W., Leap, J., Young, M., Kaura, A., & Cheema, T. (2021). Acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Critical Care Nursing Quarterly*, 44(1), 74–90.

<https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000341>

Barna, I., Dobrotă, C., & Dragu, M. (2013). Optimising Special Education: Active Language and Psychomotor Education. *Procedia-Social and Behavioral Sciences*, 84, 390–395.

<https://doi.org/10.1016/j.sbspro.2013.06.572>

Barnes, P. J., Shapiro, S. D., & Pauwels, R. (2003). Chronic obstructive pulmonary disease: Molecular and cellular mechanisms. *European Respiratory Journal*, 22(4), 672–688.

Berg, K., & Wright, J. L. (2016). The pathology of chronic obstructive pulmonary disease: Progress in the 20th and 21st centuries. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 140(12), 1423–1428.

<https://doi.org/10.5858/arpa.2015-0455-RS>

Borg, G. (1998). *Borg's perceived exertion and pain scales*. Human kinetics.

- Bousquet, J., Jeffery, P. K., Busse, W. W., Johnson, M., & Vignola, A. M. (2000). Asthma: From bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 161(5), 1720–1745.
- Budhwar, N., & Syed, Z. (2020). Chronic dyspnea: Diagnosis and evaluation. *American Family Physician*, 101(9), 542–548.
- Buhl, R., Humbert, M., Bjermer, L., Chanez, P., Heaney, L. G., Pavord, I., Quirce, S., Virchow, J. C., & Holgate, S. (2017). Severe eosinophilic asthma: A roadmap to consensus. *European Respiratory Journal*, 49(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00634-2017>
- Byun, M. K., Park, S. C., Chang, Y. S., Kim, Y. S., Kim, S. K., Kim, H. J., Chang, J., Ahn, C. M., & Park, M. S. (2013). Associations of moderate to severe asthma with obstructive sleep apnea. *Yonsei Medical Journal*, 54(4), 942. <https://doi.org/10.3349/ymj.2013.54.4.942>
- Calverley, P. M., Rabe, K. F., Goehring, U.-M., Kristiansen, S., Fabbri, L. M., & Martinez, F. J. (2009). Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: Two randomised clinical trials. *The Lancet*, 374(9691), 685–694. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61255-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61255-1)
- Casale, T. B., Foggs, M. B., & Balkissoon, R. C. (2022). Optimizing asthma management: Role of long-acting muscarinic antagonists. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 150(3), 557–568.
- Cevhertas, L., Ogulur, I., Maurer, D. J., Burla, D., Ding, M., Jansen, K., Koch, J., Liu, C., Ma, S., & Mitamura, Y. (2020). Advances and recent developments in asthma in 2020. *Allergy*, 75(12), 3124–3146. <https://doi.org/10.1111/all.14607>
- Chongmelaxme, B., Chaiyakunapruk, N., & Dilokthornsakul, P. (2020). Association between adherence and severe asthma exacerbation: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Pharmacists Association*, 60(5), 669–685.
- Cukic, V., Lovre, V., Dragisic, D., & Ustamujic, A. (2012). Asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD)–differences and similarities. *Materia Socio-Medica*, 24(2), 100. <https://doi.org/10.5455/msm.2012.24.100-105>

- Cusack, R. P., Satia, I., & O'Byrne, P. M. (2020). Asthma maintenance and reliever therapy: Should this be the standard of care? *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 125(2), 150–155.
- da Costa, C. H., Noronha Filho, A. J., Marques e Silva, R. M. F., da Cruz, T. F., de Oliveira Monteiro, V., Pio, M., & Rufino, R. L. (2019). Alpha 1-antitrypsin deficiency in patients with chronic obstructive pulmonary disease patients: Is systematic screening necessary? *BMC Research Notes*, 12, 1–5.
<https://doi.org/10.1186/s13104-018-4043-9>
- Dajczman, E., Wardini, R., Kasymjanova, G., Prefontaine, D., Baltzan, M. A., & Wolkove, N. (2015). Six minute walk distance is a predictor of survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease undergoing pulmonary rehabilitation. *Canadian Respiratory Journal: Journal of the Canadian Thoracic Society*, 22(4), 225.
- Decramer, M., & Cooper, C. B. (2010). Treatment of COPD: the sooner the better? *Thorax*, 65(9), 837–841.
<https://doi.org/10.1136/thx.2009.133355>
- Dewan, N. A., Rafique, S., Kanwar, B., Satpathy, H., Ryschon, K., Tillotson, G. S., & Niederman, M. S. (2000). Acute exacerbation of COPD. *Chest*, 117(3), 662–671. <https://doi.org/10.1378/chest.117.3.662>
- Dey, S., Eapen, M. S., Chia, C., Gaikwad, A. V., Wark, P. A., & Sohal, S. S. (2022). Pathogenesis, clinical features of asthma COPD overlap, and therapeutic modalities. *American Journal of Physiology-Lung Cellular and Molecular Physiology*, 322(1), L64–L83.
- Dracup, K., Walden, J., Stevenson, L., & Brecht, M. (1992). Quality of life in patients with advanced heart failure. *The Journal of Heart and Lung Transplantation: The Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 11(2 Pt 1), 273–279.
- Eakin, E. G., Sassi-Dambron, D. E., Ries, A. L., & Kaplan, R. M. (1995). Reliability and validity of dyspnea measures in patients with obstructive lung disease. *International Journal of Behavioral Medicine*, 2(2), 118–134. https://doi.org/10.1207/s15327558ijbm0202_3
- Eapen, M. S., & Sohal, S. S. (2019). Update on the pathogenesis of COPD. *The New England Journal of Medicine*, 381(25), 2483–2484. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1914437>

- Ehteshami-Afshar, S., FitzGerald, J., Doyle-Waters, M., & Sadatsafavi, M. (2016). The global economic burden of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *The International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*, 20(1), 11–23. <https://doi.org/10.5588/ijtld.15.0472>
- El-Husseini, Z. W., Gosens, R., Dekker, F., & Koppelman, G. H. (2020). The genetics of asthma and the promise of genomics-guided drug target discovery. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(10), 1045–1056. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30363-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30363-5)
- Enright, P. L. (2003). The six-minute walk test. *Respiratory Care*, 48(8), 783–785.
- GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators. (2017). Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990–2015: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 5(9), 691.
- Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). (2024). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Retrieved from <https://goldcopd.org/>
- Gómez, F. P., & Rodriguez-Roisin, R. (2002). Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, 8(2), 81–86. <https://doi.org/10.1097/00063198-200203000-00001>
- Graff, S., Bricmont, N., Moermans, C., Henket, M., Paulus, V., Guissard, F., Louis, R., & Schleich, F. (2020). Clinical and biological factors associated with irreversible airway obstruction in adult asthma. *Respiratory Medicine*, 175, 106202. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2020.106202>
- Gredic, M., Blanco, I., Kovacs, G., Helyes, Z., Ferdinandy, P., Olschewski, H., Barberà, J. A., & Weissmann, N. (2021). Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease. *British Journal of Pharmacology*, 178(1), 132–151. <https://doi.org/10.1111/bph.14979>
- Haque, R., White, A. A., Jackson, D. J., & Hopkins, C. (2021). Clinical evaluation and diagnosis of aspirin-exacerbated respiratory disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(2), 283–291.

- Hardin, M., Silverman, E. K., Barr, R. G., Hansel, N. N., Schroeder, J. D., Make, B. J., Crapo, J. D., Hersh, C. P., & COPD Gene Investigators. (2011). The clinical features of the overlap between COPD and asthma. *Respiratory Research*, 12, 1–8. <https://doi.org/10.1186/1465-9921-12-127>
- Hasegawa, K., Craig, S. S., Teach, S. J., & Camargo Jr, C. A. (2021). Management of asthma exacerbations in the emergency department. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(7), 2599–2610.
- Haughney, J., Lee, A. J., McKnight, E., Pertsovskaya, I., O'Driscoll, M., & Usmani, O. S. (2021). Peak inspiratory flow measured at different inhaler resistances in patients with asthma. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(2), 890–896.
- Holland, A. E., Hill, C. J., Rasekaba, T., Lee, A., Naughton, M. T., & McDonald, C. F. (2010). Updating the minimal important difference for six-minute walk distance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 91(2), 221–225. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2009.10.017>
- Hough, K. P., Curtiss, M. L., Blain, T. J., Liu, R.-M., Trevor, J., Deshane, J. S., & Thannickal, V. J. (2020). Airway remodeling in asthma. *Frontiers in Medicine*, 7, 191. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00191>
- Jenkins, S. C. (2007). 6-Minute walk test in patients with COPD: clinical applications in pulmonary rehabilitation. *Physiotherapy*, 93(3), 175–182. <https://doi.org/10.1016/j.physio.2007.02.001>
- Johnson, C. C., Havstad, S. L., Ownby, D. R., Joseph, C. L., Sitarik, A. R., Myers, J. B., Gebretsadik, T., Hartert, T. V., Hershey, G. K. K., & Jackson, D. J. (2021). Pediatric asthma incidence rates in the United States from 1980 to 2017. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 148(5), 1270–1280.
- Kerkhof, M., Voorham, J., Dorinsky, P., Cabrera, C., Darken, P., Kocks, J. W., Sadatsafavi, M., Sin, D. D., Carter, V., & Price, D. B. (2020). The long-term burden of COPD exacerbations during maintenance therapy and lung function decline. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 1909–1918. <https://doi.org/10.2147/COPD.S253812>

- Khan, M., Khan, M. A., Ahmad, M., Serajuddin, M., Ahmed, R. S., & Qidwai, S. A. (2022). Asthma in adults: Evaluation, prevalence, and its clinical management. *Frontiers in Clinical Drug Research-Anti-Allergy Agents*, 5, 41.
- Kim, S., Oh, J., Kim, Y.-I., Ban, H.-J., Kwon, Y.-S., Oh, I.-J., Kim, K.-S., Kim, Y.-C., & Lim, S.-C. (2013). Differences in classification of COPD group using COPD assessment test (CAT) or modified Medical Research Council (mMRC) dyspnea scores: A cross-sectional analyses. *BMC Pulmonary Medicine*, 13, 1–5. <https://doi.org/10.1186/1471-2466-13-35>
- Ko, F. W., Chan, K. P., Hui, D. S., Goddard, J. R., Shaw, J. G., Reid, D. W., & Yang, I. A. (2016). Acute exacerbation of COPD. *Respirology*, 21(7), 1152–1165. <https://doi.org/10.1111/resp.12780>
- Kobayashi M, Spiller MW, Wu X, Wang R, Chillarige Y, Wernecke M, MaCurdy TE, Kelman JA, Deng L, Shang N, Whitney CG, Pilishvili T, Lessa FC. Association of Pneumococcal Conjugate Vaccine Use With Hospitalized Pneumonia in Medicare Beneficiaries 65 Years or Older With and Without Medical Conditions, 2014 to 2017. *JAMA Intern Med*. 2023 Jan 1;183(1):40-47.
- Lange, P., Celli, B., Agustí, A., Boje Jensen, G., Divo, M., Faner, R., Guerra, S., Marott, J. L., Martinez, F. D., & Martinez-Camblor, P. (2015). Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *New England Journal of Medicine*, 373(2), 111–122. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1411532>
- Lawlor, D. A., Ebrahim, S., & Smith, G. D. (2005). Association of birth weight with adult lung function: Findings from the British Women's Heart and Health Study and a meta-analysis. *Thorax*, 60(10), 851–858. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.042408>
- Lee, G. B., & Tison, K. L. (2022). Techniques to evaluate asthma. *Allergic and Immunologic Diseases*, 401–418. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-95061-9.00014-X>
- Lee, Y., Kim, C., Lee, E., Lee, H. Y., Woo, S., You, S. C., Park, R. W., & Park, H. (2023). Long-term clinical outcomes of aspirin-exacerbated respiratory disease: Real-world data from an adult asthma cohort. *Clinical & Experimental Allergy*, 53(9), 941–950. <https://doi.org/10.1111/cea.14362>

- Lombardi, C., Berti, A., Cottini, M., Roca, E., & Ventura, L. (2023). Using the 6-min walk test to assess the clinical response to mepolizumab and conventional therapy in severe eosinophilic asthma. *ERJ Open Research*, 9(5). <https://doi.org/10.1183/23120541.00114-2023>
- Louis, R., Satia, I., Ojanguren, I., Schleich, F., Bonini, M., Tonia, T., Rigau, D., Ten Brinke, A., Buhl, R., & Loukides, S. (2022). European Respiratory Society guidelines for the diagnosis of asthma in adults. *European Respiratory Journal*, 60(3).
- Lytras, T., Kogevinas, M., Kromhout, H., Carsin, A.-E., Antó, J. M., Bentouhami, H., Weyler, J., Heinrich, J., Nowak, D., & Urrutia, I. (2018). Occupational exposures and 20-year incidence of COPD: the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*, 73(11), 1008–1015. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2017-211158>
- Mehari, A., & Gillum, R. F. (2015). Chronic obstructive pulmonary disease in African-and European-American women: Morbidity, mortality and healthcare utilization in the USA. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 9(2), 161–170. <https://doi.org/10.1586/17476348.2015.1016502>
- Melani, A. S. (2015). Long-acting muscarinic antagonists. *Expert Review of Clinical Pharmacology*, 8(4), 479–501. <https://doi.org/10.1586/17512433.2015.1058154>
- Melani, A. S., & Paleari, D. (2016). Maintaining control of chronic obstructive airway disease: Adherence to inhaled therapy and risks and benefits of switching devices. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 13(2), 241–250. <https://doi.org/10.3109/15412555.2015.1045972>
- Menzies-Gow, A., Busse, W. W., Castro, M., & Jackson, D. J. (2021). Prevention and treatment of asthma exacerbations in adults. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 9(7), 2578–2586.
- Mylius, C., Paap, D., & Takken, T. (2016). Reference value for the 6-minute walk test in children and adolescents: A systematic review. *Expert Review of Respiratory Medicine*, 10(12), 1335–1352.

- Nanda, A., Baptist, A. P., Divekar, R., Parikh, N., Seggev, J. S., Yusin, J. S., & Nyenhuis, S. M. (2020). Asthma in the older adult. *Journal of Asthma*, 57(3), 241–252.
<https://doi.org/10.1080/02770903.2019.1565828>
- Nannini, L. J., Lasserson, T. J., & Poole, P. (2012). Combined corticosteroid and long-acting beta 2-agonist in one inhaler versus long-acting beta 2-agonists for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9.
- Niedbalski, P. J., Choi, J., Hall, C. S., & Castro, M. (2022). *Imaging in asthma management*. 43(05), 613–626.
- Ntontsi, P., Photiades, A., Zervas, E., Xanthou, G., & Samitas, K. (2021). Genetics and epigenetics in asthma. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(5), 2412.
<https://doi.org/10.3390/ijms22052412>
- Nussbaumer-Ochsner, Y., & Rabe, K. F. (2011). Systemic manifestations of COPD. *Chest*, 139(1), 165–173.
<https://doi.org/10.1378/chest.10-1252>
- Papi, A., Blasi, F., Canonica, G. W., Morandi, L., Richeldi, L., & Rossi, A. (2020). Treatment strategies for asthma: Reshaping the concept of asthma management. *Allergy, Asthma & Clinical Immunology*, 16, 1–11.
- Park, H. J., Jeon, S., Lee, H. S., Kim, B. Y., Chae, Y. J., Kim, G. O., Park, J.-W., & Lee, J.-H. (2022). A comparison of the effectiveness of asthma medications on asthma exacerbations in real world national cohort. *Journal of Asthma and Allergy*, 1155–1165.
- Pavlov, N., Haynes, A. G., Stucki, A., Jüni, P., & Ott, S. R. (2018). Long-term oxygen therapy in COPD patients: Population-based cohort study on mortality. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 979–988. <https://doi.org/10.2147/COPD.S154749>
- Peng, C., Yan, Y., Li, Z., Jiang, Y., & Cai, Y. (2020). Chronic obstructive pulmonary disease caused by inhalation of dust: A meta-analysis. *Medicine*, 99(34), e21908.
<https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021908>

- Pereira, L. F. F., Mancuzo, E. V., Rezende, C. F., & C  rrea, R. de A. (2015). Six-minute walk test and respiratory muscle strength in patients with uncontrolled severe asthma: A pilot study. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 41, 211–218.
- Pitzner-Fabircius, A., Clark, V. L., Backer, V., Gibson, P. G., & McDonald, V. M. (2022). Factors associated with 6-min walk distance in severe asthma: A cross-sectional study. *Respirology*, 27(12), 1025–1033. <https://doi.org/10.1111/resp.14323>
- Qaseem, A., Wilt, T. J., Weinberger, S. E., Hanania, N. A., Criner, G., van der Molen, T., Marciniuk, D. D., Denberg, T., Sch  nemann, H., & Wedzicha, W. (2011). Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease: A clinical practice guideline update from the American College of Physicians, American College of Chest Physicians, American Thoracic Society, and European Respiratory Society. *Annals of Internal Medicine*, 155(3), 179–191. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-155-3-201108020-00008>
- Raftery, A. L., Tsantikos, E., Harris, N. L., & Hibbs, M. L. (2020). Links between inflammatory bowel disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Frontiers in Immunology*, 11, 578727.
- Rajvanshi N, Kumar P, Goyal JP. Global Initiative for Asthma Guidelines 2024: An Update. *Indian Pediatr*. 2024 Aug 15;61(8):781-786. Epub 2024 Jul 23. PMID: 39051318.
- Ram, F. S., Jones, P., Jardim, J., Castro, A. A., Atallah,   . N., Lacasse, Y., Goldstein, R., Cendon, S., & Cochrane Airways Group. (1996). Oral theophylline for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2014(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003902>
- Ravnborg, N., Ambikaibalan, D., Agnihotri, G., Price, S., Rastogi, S., Patel, K. R., Singam, V., Andersen, Y., Halling, A.-S., & Silverberg, J. I. (2021). Prevalence of asthma in patients with atopic dermatitis: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 84(2), 471–478.

- Ritchie, A. I., & Wedzicha, J. A. (2020). Definition, causes, pathogenesis, and consequences of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 421–438. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.06.007>
- Roomi, J., Johnson, M., Waters, K., Yohannes, A., Helm, A., & Connolly, M. (1996). Respiratory rehabilitation, exercise capacity and quality of life in chronic airways disease in old age. *Age and Ageing*, 25(1), 12–16. <https://doi.org/10.1093/ageing/25.1.12>
- Ruvuna, L., & Sood, A. (2020). Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Clinics in Chest Medicine*, 41(3), 315–327. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2020.05.002>
- Salvi, S. S., Brashier, B. B., Londhe, J., Pyasi, K., Vincent, V., Kajale, S. S., Tambe, S., Mandani, K., Nair, A., & Mak, S. M. (2020). Phenotypic comparison between smoking and non-smoking chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Research*, 21, 1–12. <https://doi.org/10.1186/s12931-020-1310-9>
- Shin, S., Bai, L., Burnett, R. T., Kwong, J. C., Hystad, P., van Donkelaar, A., Lavigne, E., Weichenthal, S., Copes, R., & Martin, R. V. (2021). Air pollution as a risk factor for incident chronic obstructive pulmonary disease and asthma. A 15-year population-based cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 203(9), 1138–1148. <https://doi.org/10.1164/rccm.201909-1744OC>
- Singanayagam, A., & Johnston, S. L. (2020). Long-term impact of inhaled corticosteroid use in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD): Review of mechanisms that underlie risks. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(6), 1292–1294.
- Singh, D., Agusti, A., Anzueto, A., Barnes, P. J., Bourbeau, J., Celli, B. R., Criner, G. J., Frith, P., Halpin, D. M., & Han, M. (2019). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease: The GOLD science committee report 2019. *European Respiratory Journal*, 53(5). <https://doi.org/10.1183/13993003.00164-2019>

- Sockrider, M., & Fussner, L. (2020). What is asthma? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 202(9), P25–P26.
- Spergel, J. M. (2010). From atopic dermatitis to asthma: The atopic march. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*, 105(2), 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2009.10.002>
- Stern, J., Pier, J., & Litonjua, A. A. (2020). *Asthma epidemiology and risk factors*. 42(1), 5–15.
- STOCKLEY, R. A. (1999). Neutrophils and protease/antiprotease imbalance. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 160(supplement_1), S49–S52. https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.supplement_1.13
- Szalontai, K., Gémes, N., Furák, J., Varga, T., Neuperger, P., Balog, J. Á., Puskás, L. G., & Szebeni, G. J. (2021). Chronic obstructive pulmonary disease: Epidemiology, biomarkers, and paving the way to lung cancer. *Journal of Clinical Medicine*, 10(13), 2889. <https://doi.org/10.3390/jcm10132889>
- Thompson, A. (2022). *Chronic Obstructive Pulmonary Disease Pathophysiology*.
- Venkatesan P. GOLD COPD report: 2024 update. *Lancet Respir Med*. 2024 Jan;12(1):15-16. doi: 10.1016/S2213-2600(23)00461-7. Epub 2023 Dec 4. PMID: 38061380.
- Walsh, G. M. (2023). Recent developments in the use of monoclonal antibodies targeting the type 2 cytokines for severe asthma treatment. *Advances in Pharmacology*, 98, 31–54.
- Wang, C.-M., Yang, S.-T., Yang, C.-C., Chiu, H.-Y., Lin, H.-Y., Tsai, M.-L., Lin, H.-C., & Chang, Y.-C. (2023). Maternal and neonatal risk factors of asthma in children: Nationwide population based study. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection*, 56(1), 182–191. <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2022.10.005>
- Washko, G. R., Coxson, H. O., O'Donnell, D. E., & Aaron, S. D. (2017). CT imaging of chronic obstructive pulmonary disease: Insights, disappointments, and promise. *The Lancet Respiratory Medicine*, 5(11), 903–908. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(17\)30345-4](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(17)30345-4)

- Wiggs, B., Moreno, R., Hogg, J., Hilliam, C., & Pare, P. (1990). A model of the mechanics of airway narrowing. *Journal of Applied Physiology*, 69(3), 849–860.
- Wilson, R. C., & Jones, P. (1989). A comparison of the visual analogue scale and modified Borg scale for the measurement of dyspnoea during exercise. *Clinical Science*, 76(3), 277–282.
<https://doi.org/10.1042/cs0760277>
- Wise, R. A. (2006). The value of forced expiratory volume in 1 second decline in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease progression. *The American Journal of Medicine*, 119(10), 4–11.
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.08.002>
- Yetkin, O., & Gunen, H. (2008). Inspiratory capacity and forced expiratory volume in the first second in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *The Clinical Respiratory Journal*, 2(1), 36–40.
<https://doi.org/10.1111/j.1752-699X.2007.00040.x>
- Zeng, G.-S., Chen, L.-C., Fan, H.-Z., Wu, L.-L., Wu, X.-P., Fang, Z.-K., He, X., & Yu, H.-P. (2018). The relationship between steps of 6MWT and COPD severity: A cross-sectional study. *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 141–148. <https://doi.org/10.2147/COPD.S188994>
- Zhang, L., Valizadeh, H., Alipourfard, I., Bidares, R., Aghebati-Maleki, L., & Ahmadi, M. (2020). Epigenetic modifications and therapy in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): An update review. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 17(3), 333–342.
<https://doi.org/10.1080/15412555.2020.1780576>
- Zuiani, C., & Custovic, A. (2020). Update on house dust mite allergen avoidance measures for asthma. *Current Allergy and Asthma Reports*, 20(9), 50. <https://doi.org/10.1007/s11882-020-00948-y>