



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ:**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



## **ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ).**

**ΚΟΥΤΣΟΥΚΗ ΝΕΚΤΑΡΙΑ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2012**

**ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ  
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ).**

**της Κουτσούκη Νεκταρίας**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:**

**Νόρα Κερενίδη**

Λέκτορας Πνευμονολογίας Παν. Θεσσαλίας (επιβλέπουσα)

**Ελένη Καρέτση**

Επιμελήτρια Β' Πνευμονολογικής Κλινικής Παν. Θεσσαλίας

**Ζωή Δανιήλ**

Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογικής Κλινικής Παν. Θεσσαλίας

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

Περίληψη.....	4
Αγγλική περίληψη.....	6
<b>I. Γενικό μέρος</b>	
1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).....	6
2. Διάγνωση.....	7
3. Συμπτώματα.....	10
4. Επιδημιολογία.....	12
5. Σταδιοποίηση .....	13
6. Θεραπεία.....	14
6.1 Φαρμακευτική αγωγή.....	16
6.2 Μη Φαρμακευτική αγωγή.....	21
7. Συνοσηρότητα.....	24
<b>II. Ειδικό μέρος</b>	
1. Σκοπός της μελέτης.....	27
2. Υλικό και Μέθοδοι .....	27
3. Αποτελέσματα.....	29
4. Συζήτηση .....	44
5. Βιβλιογραφία.....	49

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια εξελισσόμενη και μη πλήρως αναστρέψιμη νοσολογική κατάσταση. Είναι ένας κύριος παράγοντας χρόνιας νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Πολλοί άνθρωποι υποφέρουν από αυτή την ασθένεια για πολλά χρόνια και πεθαίνουν πρόωρα από τις επιπλοκές.

**Σκοπός:** Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η θεραπευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς με ΧΑΠ για σταθερή νόσο ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες και αν η συμμόρφωση αυτή συσχετίζεται με την ειδικότητα του ιατρού που χορήγησε την αγωγή. Επίσης, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών στα τελευταία 3 χρόνια.

**Υλικό και Μέθοδοι:** Στην μελέτη έλαβαν μέρος 70 ασθενείς που ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή για ΧΑΠ με βάση τα βιβλιάρια υγείας τους από 5 ΚΑΠΗ. ΧΑΠ τεκμηριώθηκε σε 45 ασθενείς εκ των οποίων 42 άνδρες και 3 γυναίκες, ηλικίας  $75,1 \pm 7,3$  (58-91) ετών, 24% καπνιστές, 64% πρώην καπνιστές και 11% μη καπνιστές. Αρχικά πραγματοποιήθηκε κλινική εξέταση και σπιρομέτρηση των ασθενών. Κατόπιν συμπληρώθηκε ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την συμπτωματολογία της νόσου, την θεραπευτική αγωγή που ελάμβαναν τα τελευταία 3 χρόνια, καθώς επίσης και τις τροποποιήσεις που η φαρμακευτική τους αγωγή ενδεχομένως υπέστη.

**Αποτελέσματα:** Η αρχική χορήγηση της θεραπείας έγινε στο 69% των ασθενών από πνευμονολόγο, στο 16% από παθολόγο και στο 16% από γενικό ιατρό. Το 53% των ασθενών ελάμβανε αγωγή που δεν συμφωνούσε με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η χορήγηση έγινε σε ποσοστό 75% από πνευμονολόγο, στο 12,5% από παθολόγο και στο 12,5% από γενικό ιατρό. Από αυτούς τους ασθενείς, σε ποσοστό 20% τροποποιήθηκε η φαρμακευτική αγωγή αλλά παρ' όλα αυτά, μόνο σε έναν ασθενή (11%) εναρμονίστηκε με τις κατευθυντήριες οδηγίες.

**Συμπέρασμα:** Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών με ΧΑΠ δεν είχε εναρμονιστεί με τις κατευθυντήριες οδηγίες ενώ δεν διαπιστώθηκε συσχέτιση με την ειδικότητα του γιατρού που παρείχε την φαρμακευτική αγωγή.

Λέξεις Κλειδιά: ΧΑΠ, κατευθυντήριες οδηγίες, θεραπευτική αγωγή

## ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Introduction:** Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a progressive disease without evidence of full recovery. It is one of the main factors of morbidity and mortality worldwide. Many people suffer COPD for many years in the lives and they die early from the complications accompanying COPD.

**Purpose:** The purpose of the current study was to investigate whether the treatment, which COPD patients receive, is in concordance with the current standard guidelines; and whether the treatment reconciliation to the current guidelines, correlated with the specialty of the physician prescribing it. Furthermore, we evaluated the alteration in the last 3 years in patient treatment.

**Methods and Materials:** Seventy patients, who received treatment with respiratory agents, were recruited for the current study. COPD was finally diagnosed on 45 patients. Clinical examination and spirometry were first applied for each patient. Afterwards, a questionnaire, concerned with the COPD symptoms, treatment, as well as treatment alterations in the last 3 years, was filled by each patient.

**Results:** Overall, 47% of the COPD patients received treatment which was in agreement with the current standard guidelines, whereas, in 53% the treatment was not in compliance with the current guideline (75% pneumonologists, 13% pathologists, 13% general practitioners). 69% of the patients received treatment from a pneumonologist, 16% from a pathologist and a 16% from a general practitioner. 20% of the patients got treatment alterations and finally only one (11%) of them received treatment which was reconciliated to the standard guideline.

**Conclusion:** The majority of the COPD patients of that particular study received treatment which was not reconciliated to the standard guidelines. Physician's specialty who prescribed the treatment did not correlate strongly to whether the treatment was in agreement with the standard guidelines or not.

**Keywords:** COPD, guidelines, therapeutic treatment

## **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ:**

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Chronic Obstructive Pulmonary Disease, COPD) είναι μια χρόνια βραδέως εξελισσόμενη πάθηση και χαρακτηρίζεται από χρόνια περιορισμό της ροής του αέρα που οφείλεται σε μια σειρά από παθολογικές αλλαγές στους πνεύμονες, μερικές εξωπνευμονικές επιδράσεις και σημαντικές συνοσηρότητες, στοιχεία τα οποία συμβάλλουν στην σοβαρότητα της ασθένειας σε μεμονωμένους ασθενείς [1]. Επιπλέον, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θα έπρεπε να θεωρείται ως πνευμονική νόσος, αλλά αυτές οι σημαντικές συνοσηρότητες πρέπει να ληφθούν υπόψη σε μια ολοκληρωμένη διαγνωστική αξιολόγηση της βαρύτητας και στον καθορισμό της κατάλληλης θεραπείας. Πολλοί προγενέστεροι ορισμοί της ΧΑΠ έχουν δώσει μεγάλη έμφαση στους όρους του εμφυσηματος και της χρόνιας βρογχίτιδας. Ο όρος εμφύσημα ή καταστροφή του κυψελιδικού παρεγχύματος, χρησιμοποιείται για να περιγράψει μια από τις πολλές δομικές ανωμαλίες που λαμβάνουν χώρα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Η χρόνια βρογχίτιδα, ή παρουσία βήχα και η απόχρεμψη για 3 μήνες, τουλάχιστον κατά την διάρκεια των τελευταίων δύο ετών της νόσου, παραμένει τόσο κλινικά όσο και επιδημιολογικά χρήσιμος όρος. Παρά ταύτα δεν αντανakλούν την κύρια επίδραση του περιορισμού της ροής του αέρα στην νοσηρότητα και στην θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Ο χρόνιος περιορισμός της ροής, χαρακτηριστικό της ΧΑΠ, προκαλείται από ένα συνδυασμό νόσου των μικρών αεροφόρων οδών (ΜΑΟ) (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και καταστροφής του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), με άλλοτε άλλου βαθμού συμμετοχή αυτών των 2 παραμέτρων. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί δομικές αλλαγές και στένωση των ΜΑΟ. Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, επίσης φλεγμονώδους αιτιολογίας, οδηγεί σε απώλεια του κυψελιδικού τοιχώματος των ΜΑΟ και μειώνει την πνευμονική ελαστική ανάκρουση. Με την σειρά τους αυτές οι αλλαγές μειώνουν την ικανότητα των αεραγωγών να διατηρηθούν ανοιχτοί κατά την διάρκεια της εκπνοής [1].

Η ΧΑΠ είναι ένας κύριος παράγοντας χρόνιας νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Πολλοί άνθρωποι υποφέρουν από αυτή την ασθένεια για πολλά χρόνια, και πεθαίνουν πρόωρα από τις επιπλοκές. Η ΧΑΠ είναι η 4<sup>η</sup> αιτία θανάτου διεθνώς με σταδιακή αύξηση ενώ μπορεί να προβλεφθεί η θνησιμότητά της τις επερχόμενες δεκαετίες.

Η Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) έχει σαν στόχο την βελτίωση της πρόληψης και της διαχείρισης της ΧΑΠ, μέσω μιας συντονισμένης προσπάθειας των επαγγελματιών υγείας, που εμπλέκονται στα διάφορα στάδια της νόσου. Ένας εξ' ίσου σημαντικός στόχος είναι η προαγωγή της επιστημονικής έρευνας που αφορά στην μελέτη της νόσου. Επιπλέον, μέσω της συνεχούς συνεργασίας με ένα δίκτυο ειδικών της GOLD (National Leaders), σκοπός είναι να εφαρμόζονται αποτελεσματικά προγράμματα που αναπτύχθηκαν σε συνεργασία με την κατά τόπους πρακτική της πρωτοβάθμιας φροντίδας. Σύμφωνα με την GOLD, αυξάνοντας εγκαίρως την ενημέρωση για την νόσο ΧΑΠ, μπορούν να μειωθούν, τόσο τα ποσοστά νοσηρότητας, όσο και τα ποσοστά θνητότητας.

## 2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η κλινική διάγνωση της ΧΑΠ θα πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή ο οποίος παρουσιάζει δύσπνοια, χρόνια βήχα ή παραγωγή πτυέλων, ή εφόσον υπάρχει ιστορικό έκθεσης, στους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο (πίνακας 1) .

Αν και είναι σημαντικό μέρος της εκτίμησης του ασθενούς, η φυσική εξέταση είναι σπάνια διαγνωστική της ΧΑΠ. Φυσικά σημεία περιορισμού της ροής του αέρα, δεν εμφανίζονται μέχρι να υπάρξει σημαντική επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και η εμφάνισή τους έχει σχετικά χαμηλή ευαισθησία και εξειδίκευση. Η παρουσία διαφόρων φυσικών σημείων μπορεί να υπάρχει στην ΧΑΠ , αλλά από την άλλη, η απουσία τους δεν αποκλείει την νόσο.

Η σπιρομέτρηση, είναι η πλέον αναπαραγωγίμη και αξιόπιστη αντικειμενική μέθοδος μέτρησης του περιορισμού της ροής του αέρα [2]. Μετρήσεις της αιχμής της εκπνευστικής ροής από μόνες τους δεν είναι αξιόπιστες, όταν χρησιμοποιούνται σαν το μόνο διαγνωστικό κριτήριο, παρά την καλή ευαισθησία τους, λόγω της μικρής

ειδικότητας. Καλής ποιότητας μετρήσεις είναι δυνατόν να γίνουν σε κάθε υγειονομική μονάδα που ασχολείται με την ΧΑΠ. Η σπιρομέτρηση μετρά τον όγκο

**Πίνακας 1.** Συμπτώματα ΧΑΠ και παράγοντες κινδύνου

<b>Συμπτώματα</b>	<b>Παράγοντες κινδύνου</b>
Δύσπνοια	<ul style="list-style-type: none"><li>• Κάπνισμα (συμπεριλαμβανομένων των τοπικών ιδιόμορφων συνηθειών)</li></ul>
Χρόνιος Βήχας	<ul style="list-style-type: none"><li>• Έκθεση σε καπνό μαγειρέματος</li><li>• Επαγγελματική έκθεση σε σκόνη και χημικά</li></ul>
Παραγωγή Πτυέλων	<ul style="list-style-type: none"><li>• Οικογενειακό ιστορικό της ΧΑΠ</li></ul>

του βιαίως εκπνεόμενου αέρα από το σημείο της μέγιστης εισπνοής (Forced vital capacity FVC) και τον όγκο του εκπνεόμενου αέρα κατά την διάρκεια του πρώτου δευτερολέπτου αυτού του χειρισμού (βίαιος εκπνεόμενος όγκος στο 1 δευτερόλεπτο FEV1) και το πηλίκο αυτών των δύο μετρήσεων (FEV1/FVC) θα πρέπει να εκτιμάται. Μερικές φορές εκτιμάται το πηλίκο FVC1/FVC. Αυτό συχνά οδηγεί σε χαμηλότερες τιμές πηλίκου, ειδικά στις περιπτώσεις με έντονο περιορισμό της ροής του αέρα. Παρ' όλα αυτά το όριο του 0.7 θα πρέπει να εφαρμόζεται. Οι μετρήσεις της σπιρομέτρησης θα πρέπει να εκτιμώνται σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς που λαμβάνουν υπ' όψιν την ηλικία το ύψος το φύλο και την φυλή.

Η παρουσία  $FEV1/FVC < 70$  μετά από χρήση βρογχοδιασταλτικού επιβεβαιώνει την παρουσία μόνιμου περιορισμού της ροής του αέρα και ως εκ τούτου την ύπαρξη ΧΑΠ. Αυτό το κριτήριο, δηλ.  $FEV1/FVC < 70$ , είναι απλό, ανεξάρτητο από τιμές αναφοράς και έχει χρησιμοποιηθεί σε πολυάριθμες κλινικές μελέτες, δίνοντας έτσι την βάση δεδομένων στην οποία στηρίχθηκαν οι συστάσεις για τη θεραπευτική αγωγή. Η διαγνωστική απλότητα και επάρκεια είναι το κλειδί για τον



πολυάσχολο, μη ειδικό κλινικό ιατρό. Παρ' όλο που η σπιρομέτρηση μετά από βρογχοδιαστολή είναι απαραίτητη για την διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας της ΧΑΠ, ο βαθμός αναστρεψιμότητας του περιορισμού της ροής του αέρα δεν συστήνεται πλέον. Άλλωστε, δεν έχει τεκμηριωθεί ποτέ ότι ο βαθμός αναστρεψιμότητας, προσφέρει περισσότερο στην διαφορική διάγνωση με το άσθμα ή στην πρόβλεψη της απάντησης, μετά από μακροπρόθεσμη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή κορτικοστεροειδών. Οι απόψεις δίστανται στο ρόλο της παρακολούθησης με σπιρομέτρηση στον γενικό πληθυσμό. Τόσο το FEV1 όσο και το FVC προβλέπουν όλες τις αιτίες θνητότητας ανεξάρτητα από το κάπνισμα και η ανώμαλη πνευμονική λειτουργία πιστοποιεί μια υποομάδα καπνιστών με αυξημένο κίνδυνο για Ca πνεύμονα. Αυτό αποτελεί την βάση μιας συζήτησης ότι η διερευνητική σπιρομέτρηση θα πρέπει να χρησιμοποιείται σαν ένα εργαλείο εκτίμησης της παγκόσμιας υγείας [3, 4]. Παρόλα αυτά, δεν υπάρχουν δεδομένα που να υποδεικνύουν ότι η διερευνητική σπιρομέτρηση είναι αποτελεσματική, στο να καθοδηγεί τις αποφάσεις για τους θεραπευτικούς χειρισμούς ή να βελτιώνει την έκβαση της ΧΑΠ στους ασθενείς που έχουν πιστοποιηθεί πριν από την ανάπτυξη συστηματικών συμπτωμάτων [5]. Η χρήση ενός σταθερού πηλίκου FEV1/FVC για τον ορισμό της ροής του περιορισμού του αέρα, θα καταλήξει σε πιο συχνή διάγνωση ΧΑΠ στους ηλικιωμένους και μια λιγότερο συχνή διάγνωση σε άτομα ηλικίας <45 ετών, κυρίως με νόσο ήπιας βαρύτητας, σε σύγκριση με την χρησιμοποίηση ενός ορίου βασιζόμενου στο χαμηλότερο όριο φυσιολογικών τιμών FEV1 και FVC [6, 7]. Αυτό το χαμηλότερο όριο φυσιολογικών τιμών βασίζεται στην φυσιολογική κατανομή και ταξινομεί το χαμηλότερο 5% του φυσιολογικού πληθυσμού σαν παθολογικό. Από επιστημονικής πλευράς, είναι δύσκολο να προσδιορίσουμε ποιο από αυτά τα κριτήρια είναι σωστό στη διάγνωση της ΧΑΠ και δεν υπάρχουν μελέτες, οι οποίες να συγκρίνουν την κλινική διάγνωση που στηρίζεται σε αυτές τις δύο προσεγγίσεις. Ο κίνδυνος λαθεμένης διάγνωσης και η υπερθεραπεία μεμονωμένων ασθενών, με την χρησιμοποίηση του σταθερού πηλίκου σαν διαγνωστικό κριτήριο, είναι περιορισμένη καθώς η σπιρομέτρηση είναι μόνο μία από τις παραμέτρους για να θέσουμε την διάγνωση της ΧΑΠ. Οι άλλες παράμετροι είναι τα συμπτώματα και οι παράγοντες κινδύνου.

### 3. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ:

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΧΑΠ είναι χρόνια και αυξανόμενα και είναι: δύσπνοια, βήχας και παραγωγή πτυέλων.

**Βήχας:** Ο βήχας είναι συχνά το πρώτο σύμπτωμα της ΧΑΠ που εμφανίζεται [8] και συχνά θεωρείται από τον ασθενή ως αναμενόμενη συνέπεια της καπνισματικής του συνήθειας και της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες. Αρχικά ο βήχας μπορεί να είναι περιστασιακός, αλλά αργότερα είναι καθημερινό σύμπτωμα και παρουσιάζεται αρκετές φορές στην διάρκεια της μέρας. Ο χρόνιος βήχας της ΧΑΠ μπορεί να μην είναι παραγωγικός [9]. Σε μερικές περιπτώσεις, σημαντικός περιορισμός της ροής τους αέρα μπορεί να εμφανιστεί χωρίς την παρουσία του βήχα.

**Δύσπνοια:** Η δύσπνοια είναι ένα πρωτεύον σύμπτωμα της ΧΑΠ και αποτελεί τον κύριο παράγοντα ανικανότητας και άγχους που σχετίζονται με τη νόσο. Τυπικοί ασθενείς με ΧΑΠ περιγράφουν την δύσπνοια, ως μια αίσθηση αυξανόμενης προσπάθειας για αναπνοή ή ‘δίψα’ για αέρα. Παρόλα αυτά οι όροι που περιγράφουν την δύσπνοια ποικίλουν ανάλογα με τα άτομα, την προσωπικότητά τους, αλλά και την κουλτούρα τους [10, 11].

**Απόχρεμψη:** Οι πάσχοντες από ΧΑΠ ασθενείς, συνήθως, παράγουν μικρές ποσότητες πτυέλων μετά από ένα ξέσπασμα βήχα. Κανονική παραγωγή πτυέλων για 3 ή περισσότερους μήνες τα τελευταία 2 χρόνια (με απουσία οποιασδήποτε άλλης αιτιολογίας που μπορεί να δικαιολογήσει αυτή τη παραγωγή πτυέλων) είναι επιδημιολογικός ορισμός της χρόνιας βρογχίτιδας [12]. Ωστόσο αυτός ο ορισμός είναι κάπως τυχαίος και δεν ανταποκρίνεται στο εύρος της παραγωγής των πτυέλων στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η παραγωγή πτυέλων είναι συχνά δύσκολο να εκτιμηθεί διότι είναι πολύ πιθανόν να καταπίνονται τα πτύελα και όχι να αποβάλλονται, μια συνήθεια η οποία υπόκειται στην βασική κουλτούρα και το φύλο των ασθενών. Ασθενείς με μεγάλη ποσότητα πτυέλων μπορεί να έχουν υποβόσκουσα βρογχεκτασία. Η παρουσία πυώδους απόχρεμψης αντικατοπτρίζει μια αύξηση των παραγόντων της φλεγμονής που μπορεί να σημαίνει την έναρξη μιας βακτηριδιακής έξαρσης [13].

**Συριγμός και σφίξιμο στο στήθος:** Ο συριγμός και το σφίξιμο στο στήθος είναι μη ειδικά συμπτώματα τα οποία μπορούν να ποικίλουν από μέρα σε μέρα, αλλά και κατά την διάρκεια της ίδιας ημέρας. Συριγμός που γίνεται αντιληπτός ακουστικά μπορεί να

προκύψει σε επίπεδο λάρυγγα συνοδευόμενος από ακροαστικά. Εναλλακτικά, ευρύτερα εισπνευστικοί ή εκπνευστικοί συριγμοί μπορεί να είναι παρόντες και στην ακρόαση του θώρακα.

Το σφίξιμο στο στήθος συχνά ακολουθεί την κόπωση. Η εντύπωση του ασθενούς είναι αδυναμία και έχει χαρακτηριστικά μυϊκού πόνου. Μια απουσία του συριγμού ή του σφιξίματος στο στήθος δεν αποκλείει την διάγνωση της ΧΑΠ, ούτε η παρουσία αυτών των συμπτωμάτων επιβεβαιώνουν μια διάγνωση άσθματος.

**Επιπρόσθετα συμπτώματα σε σοβαρότερα στάδια της ΧΑΠ:** Η κόπωση, η απώλεια βάρους και η ανορεξία, είναι συχνά προβλήματα σε ασθενείς με σοβαρή ή πολλή σοβαρή ΧΑΠ [14, 15]. Είναι προγνωστικά σημαντικό [16] και μπορεί να αποτελεί ένδειξη άλλων ασθενειών, όπως φυματίωση και καρκίνο του πνεύμονα. Συγκοπτικό επεισόδιο λόγω βήχα, συμβαίνει σε συνάρτηση με ταχεία αύξηση στη θωρακική πίεση λόγω παρατεταμένων επεισοδίων με έντονο βήχα. Επεισόδια έντονου βήχα μπορούν να προκαλέσουν κατάγματα πλευρών, τα οποία μερικές φορές είναι χωρίς συμπτωματολογία. Οίδημα στον αγκώνα, μπορεί να είναι και το μοναδικό σύμπτωμα. Συμπτώματα κατάθλιψης (με ή χωρίς άγχος) καταγράφονται συχνά στο κλινικό ιστορικό και συνοδεύονται με αυξημένο κίνδυνο επιδεινώσεων και πτωχή ποιότητα ζωής.

Ο χρόνιας βήχας και η παραγωγή πτυέλων, μπορεί να προηγούνται της ανάπτυξης του περιορισμού της ροής του αέρα για αρκετά χρόνια. Κατά περίπτωση, συγκεκριμένα όσοι εκτίθενται στους παράγοντες κινδύνου (Πίνακας 1) για εμφάνιση ΧΑΠ και οι οποίοι παρουσιάζουν την συγκεκριμένη συμπτωματολογία, πρέπει να εξετάζονται, ώστε να ερευνηθούν οι αιτίες που βρίσκονται από κάτω και να ληφθούν οι κατάλληλες επεμβάσεις.

Αντιθέτως, σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς χρόνια βήχα και παραγωγή πτυέλων. Παρόλο που η ΧΑΠ καθορίζεται με βάση τον περιορισμό της ροής του αέρα, στην πράξη η απόφαση για να βρει ιατρική βοήθεια (και έτσι να τεθεί η διάγνωση) συνήθως καθορίζεται από την επίδραση ενός συμπτώματος στην καθημερινότητα του ασθενούς. Ένα άτομο μπορεί να απευθυνθεί για ιατρική διερεύνηση είτε λόγω χρονιότητας των συμπτωμάτων, είτε λόγω της πρώτης σοβαρής έξαρσής του.

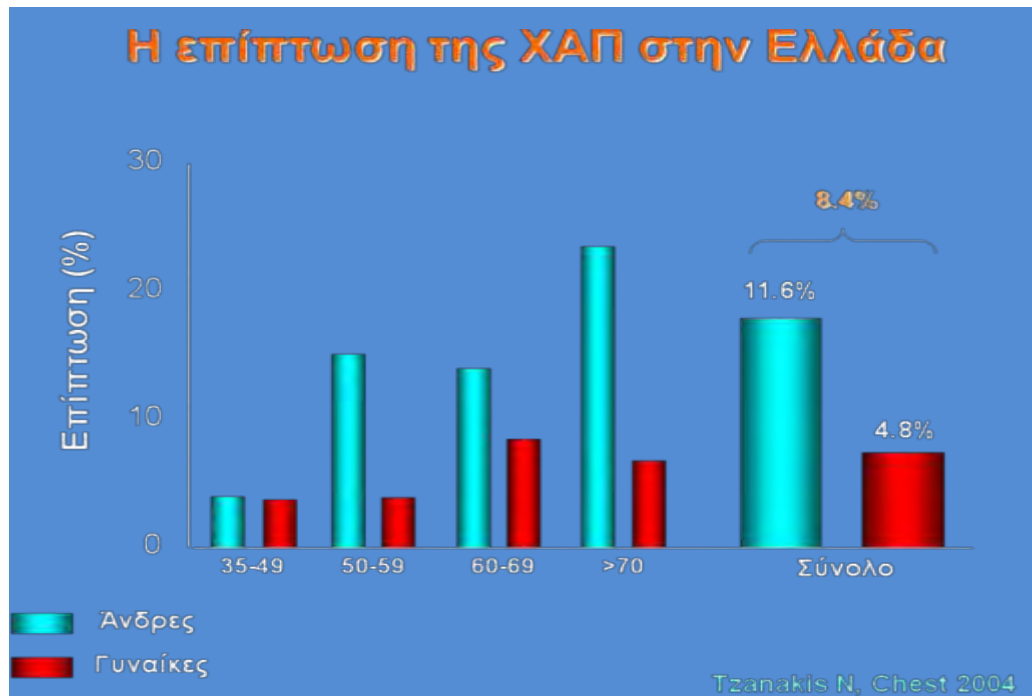
Υπάρχουν πολλά έγκυρα ερωτηματολόγια για την εκτίμηση των παραπάνω συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΑΠ. Η GOLD συνιστά την χρήση του ερωτηματολογίου από το τροποποιημένο βρετανικό ιατρικού ερευνητικό συμβούλιο (Modified British Medical Research Council, mMRC) ή το τεστ εκτίμησης της ΧΑΠ (COPD Assessment Test, CAT). Το πολύ γνωστό mMRC ερωτηματολόγιο, εκτιμά την δύσπνοια, ενώ το CAT παρέχει ευρύτερη κάλυψη της επίδρασης της ΧΑΠ στην καθημερινή ζωή του ασθενούς και την ποιότητα που έχει. Το mMRC ερωτηματολόγιο αξιολογεί την δύσπνοια, ενώ σχετίζεται καλά με άλλες μετρήσεις της κατάστασης υγείας και προβλέπει τον μελλοντικό κίνδυνο θνητότητας [17]. Το τεστ εκτίμησης της χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας είναι μία οκτασκελής ενιαία μέτρηση της επιδεινούμενης κατάστασης της υγείας στην ΧΑΠ. Θεσμοθετήθηκε ώστε να χρησιμοποιείται ευρέως παγκοσμίως και έγκυρες μεταφράσεις είναι διαθέσιμες σε πολλές χώρες του κόσμου.

#### **4. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ:**

Στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής η ΧΑΠ βρίσκεται μέσα στις 6 κυριότερες αιτίες θανάτου και αποτελεί την μοναδική νόσο που συνεχίζει σταθερά να αυξάνεται σε ποσοστά.

Η ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη νόσος και μια από τις κύριες αιτίες θανάτου διεθνώς [18]. Στην Αγγλία σε ένα καλά επιλεγμένο δείγμα πληθυσμού ηλικίας 40-65 ετών, το 18% των ανδρών και το 14% των γυναικών είχαν ΧΑΠ ενώ οι μη καπνιστές αποτελούσαν το 7% και 6% αντίστοιχα.

Όσον αφορά στην επίπτωση της ΧΑΠ στην Ελλάδα, τα ποσοστά στους άνδρες και στις γυναίκες είναι (11,6% και 4,8% αντίστοιχα ( σχήμα 1).



**Σχήμα 1:** Επιπτώσεις ΧΑΠ στην Ελλάδα

## 5. ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Όπως διακρίνεται και στον πίνακα 2, ο καθορισμός της βαρύτητας της ΧΑΠ γίνεται με βάση τον δείκτη FEV1 ή τον %FEV1 (FEV1/FVC). Έτσι λοιπόν ανάλογα με την βαρύτητα διακρίνονται τα εξής στάδια:

- **Στάδιο I**, ήπια ΧΑΠ: προβλεπόμενος  $FEV1 \geq 80\%$
- **Στάδιο II**, μέτρια ΧΑΠ:  $50\% \leq FEV1 < 79\%$  της προβλεπόμενης
- **Στάδιο III**, σοβαρή ΧΑΠ:  $30\% \leq FEV1 < 49\%$  της προβλεπόμενης
- **Στάδιο IV**, πολύ σοβαρή ΧΑΠ:  $FEV1 < 30\%$  ή  $< 50\%$  και Αναπνευστική Ανεπάρκεια

Η πρόγνωση της ΧΑΠ μπορεί να γίνει από την FEV1. Ασθενείς με FEV1 40-60% της προβλεπόμενης τιμής, έχουν 5 έτη επιβίωσης σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90%, ενώ αντιθέτως ασθενείς με FEV1 30-39% έχουν 5 έτη επιβίωσης σε ποσοστό 50%.

**Πίνακας 2.** Διεθνής ταξινόμηση της βαρύτητας της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας, όπως προσαρμόστηκε από τη GOLD.

<b>Στάδια ΧΑΠ</b>	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	<b>FEV<sub>1</sub></b>
<b>GOLD I : Ήπια</b>	< 70%	≥ 80%
<b>GOLD II : Μέτρια</b>	< 70%	50-79%
<b>GOLD III : Σοβαρή</b>	< 70%	30-49%
<b>GOLD IV : Πολύ Σοβαρή</b>	< 70%	< 30% ή < 50%

## 6. ΘΕΡΑΠΕΙΑ:

Η λογική της θεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα της νόσου, η μείωση της συχνότητας και σοβαρότητας των παροξυσμικών επεισοδίων αλλά και η βελτιστοποίηση της φυσικής και κοινωνικής κατάστασης και αυτονομίας του ασθενούς. Η θεραπεία της ΧΑΠ διακρίνεται σε φαρμακευτική και μη φαρμακευτική.

Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά (β2-αγωνιστές και αντιχολινεργικά), τα εισπνεόμενα κορτικοειδή, τα εμβόλια και τα αντιβιοτικά, ενώ η μη φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει την οξυγονοθεραπεία, την αποκατάσταση και τον μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό.

Κάθε σχήμα θεραπείας είτε αυτό αφορά την χορήγηση ή μη φαρμάκων θα πρέπει να είναι εξατομικευμένο αφού η σχέση μεταξύ της σοβαρότητας των συμπτωμάτων, της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας και της σοβαρότητας των παροξύνσεων μπορεί να διαφέρει από ασθενή σε ασθενή.

Σύμφωνα με τις Διεθνείς Κατευθυντήριες Οδηγίες (GOLD) προκειμένου να αποφασιστεί η κατάλληλη θεραπευτική αγωγή πρέπει πρώτα να επιβεβαιωθεί η διάγνωση και να σταδιοποιηθεί λειτουργικά η βαρύτητα της νόσου. Για την οριστική διάγνωση και την εκτίμηση της βαρύτητας απαιτείται σπιρομέτρηση από ειδικό πνευμονολόγο. Στον πίνακα 3 συνοπτικά διακρίνονται η κατάταξη της ΧΑΠ με βάση τη βαρύτητα της νόσου καθώς και η θεραπεία που ακολουθείται σε κάθε στάδιο με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD.

Πίνακας 3: Στάδια ΧΑΠ και Θεραπεία σταθερής νόσου

## ΧΑΠ – Στάδια, Θεραπεία

I Ήπια	II Μέτρια	III Σοβαρή	IV Πολύ σοβαρή
FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> ≥ 80% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> 50-80% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> 30-50% συμπτώματα	FEV <sub>1</sub> /FVC < 70% FEV <sub>1</sub> < 30% ή FEV <sub>1</sub> < 50% + ΧΑΑ
Αποφυγή παραγόντων κινδύνου, αντιγριππικός εμβολιασμός Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης κατ' επίκληση			
		ΚΑΙ Ένα ή περισσότερα Βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης Αποκατάσταση (Rehabilitation)	
		ΚΑΙ Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (σε συχνές παροξύνσεις)	
LTOT: μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία FEV <sub>1</sub> μετά βρογχοδιαστολή ΧΑΑ: Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια		ΚΑΙ/LTOT Χειρουργικές επεμβάσεις	

GOLD 2006

Το 2012 εξήχθησαν νέες κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την ταξινόμηση και την θεραπεία που βασίζονται, εκτός από το στάδιο (με βάση την σπιρομέτρηση), στη συχνότητα των παροξύνσεων καθώς και στα συμπτώματα του ασθενούς (MRC, CAT SCORE). Βάση λοιπόν αυτών των οδηγιών τα στάδια της ΧΑΠ κατηγοριοποιήθηκαν σε 4 κατηγορίες (A, B, C και D) όπως διακρίνονται στον πίνακα 4. Η συμμόρφωση με βάση αυτές της οδηγίες θα μπορούσαν να αποτελέσουν ενδιαφέρον αντικείμενο μελλοντικής εργασίας.

Πίνακας 4: Νέες κατευθυντήριες οδηγίες για το έτος 2012

Patient	Characteristic	Spirometric Classification	Exacerbations per year	mMRC	CAT
A/10	Low Risk Less Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	0-1	< 10
B/13	Low Risk More Symptoms	GOLD 1-2	≤ 1	≥ 2	≥ 10
C/0	High Risk Less Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	0-1	< 10
D/1	High Risk More Symptoms	GOLD 3-4	≥ 2	≥ 2	≥ 10

Αναλυτικότερα, η θεραπεία ανά στάδιο ΧΑΠ περιλαμβάνει:

- Για τα στάδια I έως IV συστήνεται αποφυγή παραγόντων κινδύνου όπως το κάπνισμα, αντιγριπικός εμβολιασμός και κατ' επίκληση χρήση βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης.
- Για τα στάδια II έως IV συστήνεται τακτική θεραπεία με ένα ή περισσότερα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης καθώς και συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης (Rehabilitation).
- Για τα στάδια III και IV όταν οι ασθενείς παρουσιάζουν  $\geq 2$  παροξύνσεις κατ' έτος και εμμένουσα συμπτωματολογία συστήνεται η προσθήκη εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς (ICS) κυρίως χορηγούμενου με τη μορφή σταθερού συνδυασμού (LABA+ICS).
- Τέλος σε ασθενείς με βαριά ΧΑΠ (στάδιο IV) συστήνεται επιπρόσθετα η οξυγονοθεραπεία εφόσον υπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια καθώς και οι χειρουργικές επεμβάσεις.

### 6.1 Φαρμακευτική αγωγή

Έως και σήμερα, κανένα από τα διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ δεν έχει δείξει να τροποποιεί την βραχυπρόθεσμη επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας, είτε αυτή αντιμετωπίζεται ως πρωτογενές, είτε ως δευτερογενές



επακόλουθο [18]. Τα είδη φαρμάκων που συνήθως χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ (Πίνακας 3) επιλέγονται κυρίως με βάση την διαθεσιμότητάς τους, το κόστος αλλά και την ανταπόκριση του ασθενούς στην θεραπεία.

#### A) Βρογχοδιασταλτικά φάρμακα

Τα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα έχουν κεντρικό ρόλο στη αντιμετώπιση της ΧΑΠ . Χορηγούνται κατ'επίκληση για την ανακούφιση των πρωτοεμφανιζόμενων ή επιδεινούμενων συμπτωμάτων και σε συνεχή χορήγηση για την βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου.

Η επιλογή του κατάλληλου φαρμάκου εξαρτάται από την εξατομικευμένη ανταπόκριση και ειδικότερα από την επιτυχή αντιμετώπιση των συμπτωμάτων ή από την εμφάνιση παρενεργειών. Οι βραχείας δράσης β-αγωνιστές είναι φθηνά φάρμακα αλλά η χρήση τους δεν είναι βολική (πολλές δόσεις την ημέρα). Τέλος, ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών με διαφορετικούς μηχανισμούς δράσης, αυξάνει τη βρογχοδιασταλτική δράση και πιθανότατα ελαττώνει τις παρενέργειες και απομακρύνει την εμφάνιση ταχυφυλαξίας.

Η χορήγηση των αερολυμάτων των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων με νεφελοποιητή επιτυγχάνει την χορήγηση υψηλής δόσης, γεγονός που βοηθάει την αντιμετώπιση ενός παροξυσμού ΧΑΠ. Φυσικά υπάρχει κίνδυνος καρδιακών επιπλοκών (αρρυθμίες). Σε σταθεροποιημένους ασθενείς, η χορήγηση φαρμάκων με νεφελοποιητή δεν υπερέχει αυτής που παρέχεται με δοσιμετρικές συσκευές και γι'αυτό και δεν ενδείκνυται.

	Αερολύματα			
<b>Φάρμακο</b>	<b>Δοσιμετρική συσκευή (μg)</b>	<b>Νεφελοποιητής (mg)</b>	<b>Από το στόμα δισκία</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
<b>B2-διεγέρτες</b>				
Φενοτερόλη	100-200	0,5-2,0		4-6
Σαλβουταμόλη	100-200	2,5-5,0	4	4-6

<b>Φάρμακο</b>	<b>Δοσιμετρική συσκευή (μg)</b>	<b>Νεφελοποιητής (mg)</b>	<b>Από το στόμα δισκία</b>	<b>Διάρκεια δράσης</b>
Τερβουταλίνη	250-500	5-10	5	4-6
Φορμοτερόλη	12-24	-		12+
Σαλμιτερόλη	50-100	-		12+
Ινδακατερόλη	150-300			24
<b>Αντιχολινεργικά</b>				
Βρωμιούχο Ιπρατρόπιο	40-80	0,25-0,5		6-8
Βρωμιούχο Οξυτρόπιο	200	-		7-9
Τιοτρόπιο	18	-		24
<b>Μεθυλοξανθίνες</b>				
Θεοφυλλίνη	-	-	100-400	Έως 24
<b>Αναστολέας φωσφοδιεστεράσης</b>				
Ροφλουμιλάστη		500		24
<b>Εισπεόμενα κορτικοειδή</b>				
Φλουτικαζόνη	500			12
Βουδεσονίδη	200, 400	0,25-0,50		12
Μπεκλομεθαζόνη	400			12

**Πίνακας 5.** Φάρμακα και δόσεις φαρμάκων για την θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ.

## B) Κορτικοστεροειδή

Στους ασθενείς με ΧΑΠ τα κορτικοστεροειδή δεν έχουν πρωτεύοντα θεραπευτικό ρόλο, όπως έχουν στο βρογχικό άσθμα. Παρά το γεγονός ότι κορτικοειδή έχουν χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ για 60 περίπου χρόνια, ο ακριβής τους ρόλος στη θεραπεία της νόσου έχει αρχίσει να διαγράφεται με την συμπλήρωση εκτεταμένων προοπτικών μελετών στην Ευρώπη και στις ΗΠΑ.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή δεν επηρεάζουν τη μακροπρόθεσμη μείωση του FEV<sub>1</sub> σε ασθενείς με ΧΑΠ, γι' αυτό και οι ενδείξεις είναι σχετικά περιορισμένες. Οι ενδείξεις χορήγησης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ΧΑΠ είναι σε ασθενείς με σοβαρή νόσο (FEV<sub>1</sub><50%) και συχνές παροξύνσεις. Σημαντική είναι η διαπίστωση ότι μακροχρόνια χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών ελαττώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ, ανακουφίζει από τα συμπτώματα, βελτιώνει την πνευμονική λειτουργία και την ποιότητα της ζωής του ασθενούς. Διακοπή της θεραπείας με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδεχομένως να οδηγήσει σε παροξύνσεις για ορισμένους ασθενείς. Η συστηματική χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών δεν μεταβάλλουν την φυσική πορεία της νόσου, ούτε τα επίπεδα θνησιμότητας των ασθενών με ΧΑΠ [18].

Όταν τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή συνδυαστούν με β2-αγωνιστές, δρουν πιο αποτελεσματικά στην βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και στην μείωση των παροξύνσεων σε ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή ΧΑΠ, από το να χρησιμοποιηθεί μόνο εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές ή β2-αγωνιστής [19, 20]. Μια μεγάλη μελέτη από τους Calverley et al. δεν έδειξε στατιστικά σημαντικό αποτέλεσμα κατά των συνδυασμό των δύο αυτών θεραπειών σε ότι αφορά την θνησιμότητα των ασθενών με ΧΑΠ [21]. Αντίθετα, η μετά-ανάλυση από τους Nannini et al. αναφέρει ότι η συνδυαστική θεραπεία μπορεί να μειώσει τα επίπεδα θνησιμότητας [22].

Από του στόματος κορτικοστεροειδή χορηγούνται σε βαριά ΧΑΠ με συχνά επεισόδια παρόξυνσης. Στις περιπτώσεις αυτές συχνά η χορήγηση κορτικοστεροειδών προκαλεί σημαντική βελτίωση των υποκειμενικών

συμπτωμάτων χωρίς βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Η μακροχρόνια χορήγηση, στη μικρότερη δυνατή δόση, επιβάλλεται μόνο σε αυτούς που παρουσιάζουν βελτίωση του FEV1 έπειτα από δοκιμασία αναστρεψιμότητας με κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, θα πρέπει να αναφερθεί ότι τα από του στόματος κορτικοστεροειδή παρουσιάζουν αρκετές παρενέργειες και δεν επιλέγονται για την θεραπεία της συστηματικής νόσου. Μια πολύ σημαντική παρενέργεια της μακροχρόνιας από του στόματος χρήσης κορτικοστεροειδών είναι η στεροειδής μυοπάθεια, η οποία συμβάλει στην πρόκληση μυϊκής ανεπάρκειας, μειωμένης λειτουργικότητας και πνευμονικής ανεπάρκειας σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ. Τέλος, από του στόματος χορηγούνται τα κορτικοστεροειδή σε επεισόδια παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Η πολυκεντρική μελέτη από το Department of Veterans Affairs των ΗΠΑ [21] κατέληξε στα εξής κύρια συμπεράσματα:

(α) Θεραπεία με κορτικοειδή σε ασθενείς που νοσηλεύτηκαν με οξεία παρόξυνση ΧΑΠ σχετίστηκε με κάποια κλινική βελτίωση και ελάττωσε το ποσοστό αποτυχίας της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών κατά 10% σε σύγκριση με placebo,

(β) Η FEV1 βελτιώθηκε πιο σύντομα με τη χρήση κορτικοειδών,

(γ) Η διάρκεια νοσηλείας των ασθενών μειώθηκε κατά 1,2 ημέρες στους ασθενείς που πήραν κορτικοειδή,

(δ) Θεραπευτικό σχήμα χορήγησης των κορτικοειδών για 2 εβδομάδες είχε τα ίδια αποτελέσματα με σχήμα χορήγησης για 8 εβδομάδες,

και (ε) Υπεργλυκαιμία σημαντικού βαθμού παρατηρήθηκε σε 15% των ασθενών με κορτικοειδή.

Παρόμοια Αγγλική μελέτη από τους Davies και συν. [23] με μικρότερο αριθμό ασθενών έδειξε παρεμφερή αποτελέσματα.

### Γ) Εμβόλια

Εμβόλια κατά της γρίπης μπορούν να μειώσουν τις σοβαρές επιπλοκές και τους θανάτους ασθενών με ΧΑΠ κατά 50% σε περιπτώσεις επιδημίας γρίπης. Γίνονται μια φορά τον χρόνο το φθινόπωρο.

Ένα εμβόλιο για πνευμονιόκοκκο έχει χρησιμοποιηθεί αλλά δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την καθιέρωσή του.

#### Δ) Αντιβιοτικά

Η χρήση αντιβιοτικών περιορίζεται μόνο για τη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

#### Ε) Θεραπεία δια χορήγησης α1-αντιθρυψίνης

Ασθενείς με βαριά, κληρονομική έλλειψη α1-αντιθρυψίνης που πάσχουν από ΧΑΠ (εμφύσημα) είναι υποψήφιοι για θεραπεία αποκατάστασης μέσω χορήγησης α1αντιθρυψίνης. Η θεραπεία συνίσταται σε ενδοφλέβια εβδομαδιαία (60 mg/Kg) χορήγηση και είναι ιδιαίτερα ακριβή.

### 6.2 Μη Φαρμακευτική αγωγή.

#### A. Αποκατάσταση

Οι στόχοι ενός προγράμματος πνευμονικής αποκατάστασης είναι:

- Η μείωση των ημερήσιων συμπτωμάτων
- Η βελτίωση της ποιότητας της ζωής
- Η αύξηση της φυσικής και συναισθηματικής συμμετοχής σε καθημερινές δραστηριότητες.

Οι στόχοι αυτοί υλοποιούνται:

- Με προγράμματα άσκησης. Οι ασθενείς με ΧΑΠ ευεργετούνται από εκπαιδευτικά προγράμματα άσκησης και βελτιώνονται σταδιακά όσον αφορά της αντοχή στην κόπωση, αλλά και όσον αφορά τα συμπτώματα δύσπνοιας και καταβολής δυνάμεων.
- Με κατάλληλη διατροφή. Η απώλεια μυϊκής μάζας και σωματικού βάρους είναι χαρακτηριστικό γνώρισμα ασθενών με βαριά ΧΑΠ. Η απώλεια βάρους αποτελεί επιβαρυντικό παράγοντα που μειώνει την επιβίωση των ασθενών.

- Με κατάλληλη εκπαίδευση. Αυτή αφορά τη φύση της νόσου αλλά και τρόπους προσαρμογής στις καθημερινές ανάγκες.

Η εφαρμογή ενός προγράμματος αποκατάστασης βελτιώνει την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Η βελτίωση αυτή διαρκεί αρκετό χρόνο μετά την ολοκλήρωσή του.

## B. Χορήγηση οξυγόνου

Μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία. Ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια ( $PaO_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ) πρέπει να θεραπεύονται με συνεχή χορήγηση  $O_2$ . Έχει αποδειχθεί ότι στους ασθενείς αυτούς χορήγηση  $O_2$  για 15 τουλάχιστον ώρες ημερησίως και σε δόση 1-2lt/min παρατείνει σημαντικά την επιβίωσή τους και βελτιώνει την ποιότητα της ζωής τους.

Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών για μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία είναι:

1. Υποξυγοναιμία κατά την διάρκεια της ημέρας ( $PaO_2 < 55 \text{ mm Hg}$ ). Απαιτούνται τουλάχιστον 3 μετρήσεις σε διάστημα 2 μηνών και σε περίοδο που ο ασθενής είναι σε σταθεροποιημένη κλινική κατάσταση.
2. Ασθενείς με οριακή τιμή  $PaO_2$  (55-60mm Hg) που παρουσιάζουν σημεία πνευμονικής καρδιάς ή αυξημένο Ht.
3. Ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντική υποξυγοναιμία κατά την διάρκεια του ύπνου.

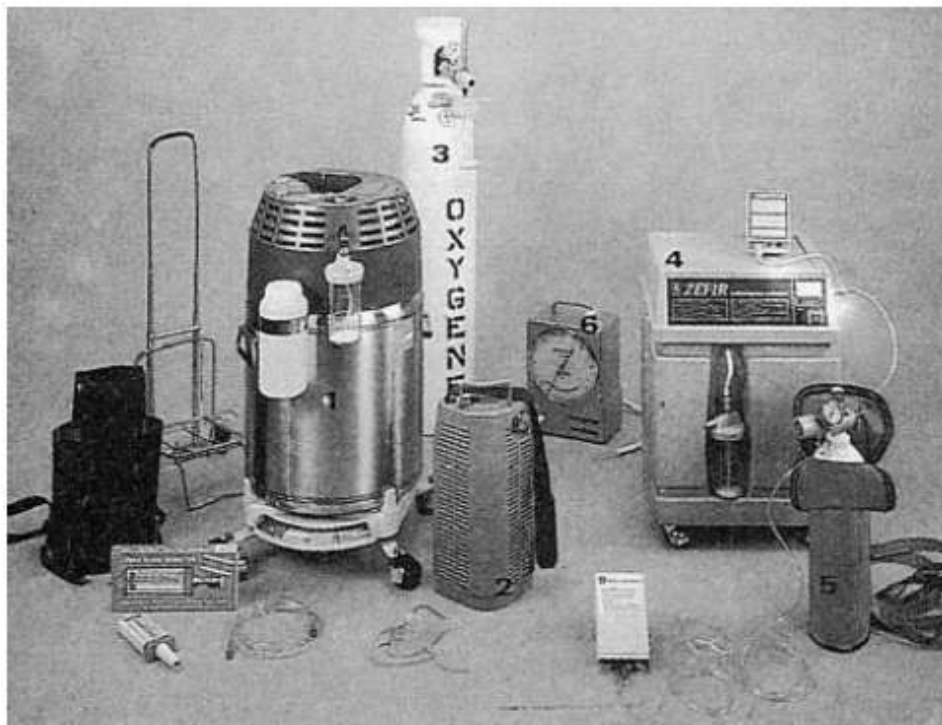
Οι καπνιστές αποκλείονται από τη θεραπεία αυτή, όχι μόνον λόγω της πιθανότητας πρόκλησης ατυχήματος (φωτιάς), αλλά και διότι, στους ασθενείς αυτούς η πολυερυθραιμία δεν υποχωρεί. Είναι παράλογο να χορηγείται μία πολυδάπανη θεραπεία σε ασθενείς που δεν θέλουν να βοηθήσουν τον εαυτό τους.

Σήμερα υπάρχουν τα παρακάτω συστήματα χορήγησης  $O_2$ :

- ✓ Αέριο οξυγόνο σε φιάλη υψηλής πίεσης. Υπάρχουν μεγάλες φιάλες που περιέχουν 19m<sup>3</sup> οξυγόνου υπό πίεση 200AT. Αυτές με ροή 1L/min και επι 16

έως 18 ώρες την ημέρα διαρκούν 3-4 ημέρες. Η συχνή αλλαγή της φιάλης και τα προβλήματα αντικατάστασής της αποτελούν σοβαρά μειονεκτήματα.

- ✓ Υγρό Οξυγόνο. Αυτό είναι αποθηκευμένο σε ένα είδος 'θερμός' σε 0°C. Η ποσότητα είναι επαρκής για θεραπεία 10 περίπου ημερών. Το κύριο μειονέκτημα της μεθόδου είναι η απώλεια οξυγόνου από τη βαλβίδα ασφαλείας του συστήματος. Υπάρχει η δυνατότητα μετάγγισης O<sub>2</sub> σε μικρότερη φιάλη που επιτρέπει στον ασθενή να τη μεταφέρει και έξω από το σπίτι του.
- ✓ Οι συμπυκνωτές (ή συγκεντρωτές) οξυγόνου. Οι συσκευές αυτές περιέχουν έναν μοριακό ηθμό από Ζεόλιθο και επιτυγχάνουν τον διαχωρισμό του ατμοσφαιρικού αέρα σε O<sub>2</sub> και N<sub>2</sub>. Σε χαμηλές ροές η καθαρότητα του O<sub>2</sub> φτάνει το 97%. Λειτουργούν με ηλεκτρική ενέργεια και προκαλούν κάποιο θόρυβο. Η ανάλυση του κόστους των 3 μεθόδων παροχής οξυγόνου έδειξε ότι η δεύτερη (υγρό οξυγόνο) είναι οικονομικότερη.



Σχήμα 2: Συσκευές χορήγησης O<sub>2</sub>

Η χορήγηση του O<sub>2</sub> στους ασθενείς με ΧΑΠ δεν έχει αποδειχθεί ότι έχει παρενέργειες. Συνήθως παρατηρείται μια μικρή αύξηση της P<sub>a</sub>co<sub>2</sub>. Σημαντικές ιστολογικές αλλοιώσεις από τοξική δράση του O<sub>2</sub> στον πνεύμονα δεν έχουν

διαπιστωθεί και δεν αναμένονται μια και η πυκνότητα του χορηγούμενου O<sub>2</sub> είναι μικρή.

#### Γ. Υποστήριξη με μηχανικό Αερισμό.

Μέχρι και σήμερα δεν υπάρχουν αντικειμενικές αποδείξεις ότι η υποστήριξη με μηχανικό μη επεμβατικό αερισμό παίζει σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση ρουτίνας της σταθεροποιημένης ΧΑΠ.

#### Δ. Χειρουργικές Θεραπείες.

1. Εκτομή εμφυσηματικών περιοχών. Η αφαίρεση εμφυσηματικών κύστεων αποσυμπιέζει τις παρακείμενες πνευμονικές δομές και βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία.

2. Χειρουργική μείωση του όγκου του πνεύμονα. Αφαίρεση τμήματος του πνεύμονα, ιδίως εμφυσηματικών περιοχών που βρίσκονται στα ανώτερα τμήματα των πνευμόνων, σε επιλεγμένους ασθενείς βελτιώνει τη δύσπνοια και την ποιότητα της ζωής. Ασθενείς που είναι υποψήφιοι για τη θεραπεία είναι οι ασθενείς με υπερβολική δύσπνοια παρά τη θεραπεία, οι ασθενείς με σημαντική ελάττωση του FEV<sub>1</sub> (<40% της προβλεπόμενης τιμής) και εμφυσηματικές αλλοιώσεις που εντοπίζονται κυρίως στους άνω λοβούς.

3. Μεταμόσχευση πνεύμονα. Σε κατάλληλα επιλεγμένους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ η μεταμόσχευση πνεύμονα (ενός ή δύο πνευμόνων) βελτιώνει την ποιότητα ζωής, αυξάνει την επιβίωση. Κριτήρια παραπομπής για τη μεταμόσχευση πνεύμονα είναι: FEV<sub>1</sub><35% του προβλεπόμενου, PaO<sub>2</sub><55mm Hg, Paco<sub>2</sub>>50mmHd, πνευμονική υπέρταση.

## 7. ΣΥΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ:

Η ΧΑΠ συνδυάζεται συχνά με αρκετές συνοσηρότητες. Παραδοσιακά, η συνοσηρότητα ορίζεται ως η νόσος που συνυπάρχει με την νόσο που μας ενδιαφέρει. Στη ΧΑΠ ο ορισμός αυτός είναι κάπως προβληματικός αφού συγκεκριμένα συνυπάρχοντα νοσήματα που μπορεί να είναι συνέπεια ή να έχουν αιτιολογική συσχέτιση με την υποκείμενη ΧΑΠ. Οι πιο συνήθεις συνοσηρότητες για τη ΧΑΠ



είναι η αρτηριακή υπέρταση, διαβήτης, καρδιακή ανεπάρκεια, ισχαιμική καρδιακή νόσος, καρκίνος, οστεοπόρωση, κατάθλιψη και αναιμία [24, 25]. Οι συνοσηρότητες της ΧΑΠ πρέπει πάντα να λαμβάνονται υπόψη όταν αξιολογείται το κοινωνικό και οικονομικό φορτίο που αποδίδεται στη νόσο και είναι ξεκάθαρο ότι επηρεάζουν πολλαπλά την έκβαση της ΧΑΠ [26]. Οι ασθενείς με ΧΑΠ συνήθως πεθαίνουν από μη αναπνευστικά αίτια όπως ο καρκίνος ή τα καρδιαγγειακά νοσήματα αν και είναι δύσκολο να καθοριστεί η υποκείμενη αιτία θανάτου σε ασθενείς με πολλαπλά νοσήματα, ειδικά όταν εμπλέκεται ένας κοινός παράγοντας κινδύνου όπως το κάπνισμα. Σε μια πρόσφατη μελέτη, βρέθηκε ότι σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, οι συνοσηρότητες ήταν ένας παράγοντας που μπορούσε να προβλέψει την συνολική αλλά και την αναπνευστική θνητότητα [27]. Επιπρόσθετα, οι συνοσηρότητες σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας στο νοσοκομείο και αποτελούν έναν από τους ισχυρότερους προγνωστικούς δείκτες αυξημένου κόστους για τη ΧΑΠ [28].

Η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα [29, 30]. Ισχυρά επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μειωμένη FEV1 είναι δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Σε μια μελέτη που περιέλαβε ασθενείς από την NHANES I βρέθηκε ότι ασθενείς με πτωχή πνευμονική λειτουργία έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας [31]. Η συσχέτιση αυτή υποστηρίχθηκε και από άλλες μελέτες όπως την Copenhagen City Heart Study [32]. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με την αθηροσκλήρωση, την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια δεν είναι πλήρως ξεκαθαρισμένοι [33]. Εμμένουσα συστηματική χαμηλού βαθμού φλεγμονή πιστεύεται ότι παίζει κεντρικό ρόλο στο σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας [34, 35]. Εκτεταμένη υποκλινική αθηροσκλήρωση έχει βρεθεί σε καπνιστές με απόφραξη αεραγωγών σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές και υγιείς μη καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών [36, 37]. Η διαταραχή της αγγειακής απάντησης είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και η ενδοθηλιακή λειτουργία φαίνεται ότι διαταράσσεται σοβαρά σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ [38]. Έχει δειχθεί ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος που σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ και υγιείς [39]. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν ότι η ΧΑΠ οδηγεί σε ενδοθηλιακή

δυσλειτουργία που μπορεί να είναι ένας μηχανισμός για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ.

Υπάρχει σαφής συσχέτιση ανάμεσα στη ΧΑΠ και τον καρκίνο του πνεύμονα ανεξάρτητα από την ενεργό καπνιστική συνήθεια. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα. Σε μοριακό επίπεδο, η ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα NF-kB φαίνεται να έχει μεγάλη σημασία τόσο για τον καρκίνο όσο και για τη ΧΑΠ. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση του NF-kB στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ προκαλεί χρόνια φλεγμονή και αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα [40, 41]. Η ανάλυση δεδομένων από 5402 ασθενείς από τη μελέτη NHANES I που παρακολουθήθηκαν για 22 χρόνια και περιέλαβαν 113 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα, αποκάλυψε μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα και του βαθμού απόφραξης των αεραγωγών [42].

Η αναιμία φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη λειτουργική ικανότητα και αυξημένη θνητότητα στη ΧΑΠ [43, 44]. Σε μια αναδρομική ανάλυση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης σε 683 ασθενείς με ΧΑΠ βρέθηκε αναιμία στο 70% των ασθενών και πολυκυτταραιμία στο 6% [45].

Η κατάθλιψη αποτελεί μια άλλη συνήθη συνοσηρότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ, ιδιαίτερα εξαιτίας της σοβαρής φυσικής διαταραχής και χρόνιας δύσπνοιας που παρουσιάζουν συχνά αυτοί οι ασθενείς. Οι ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη [46]. Η θεραπεία της κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι σημαντική διότι η κατάθλιψη μειώνει τη λειτουργική ικανότητα των ασθενών και σχετίζεται με χειρότερη ποιότητα ζωής [47].

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

### **1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ**

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να διερευνηθεί αν η θεραπευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς με ΧΑΠ για σταθερή νόσο, ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες και αν η συμμόρφωση αυτή συσχετίζεται με την ειδικότητα του ιατρού που χορήγησε την αγωγή. Επίσης, αξιολογήθηκαν οι αλλαγές της θεραπευτικής αγωγής των ασθενών στα τελευταία 3 χρόνια.

### **2. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ**

#### **Πληθυσμός μελέτης:**

Η μελέτη έγινε μετά από έγκριση Διεύθυνσης Κοινωνικών Δράσεων Λάρισας σε 5 ΚΑΠΗ και διήρκησε 6 μήνες. Στην μελέτη συμμετείχε κλιμάκιο από μία νοσηλεύτρια και έναν ιατρό της πνευμονολογικής κλινικής Λάρισας.

Στη μελέτη συμπεριλήφθηκαν άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών τα οποία ελάμβαναν, σύμφωνα με το βιβλιάριο υγείας τους, φαρμακευτική αγωγή για ΧΑΠ. Συνολικά εξετάστηκαν 70 άτομα.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε κλινική εξέταση και η λήψη του ιστορικού έγινε με την βοήθεια ενός ειδικά διαμορφωμένου ερωτηματολογίου (παράρτημα 1). Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε ερωτήσεις που αφορούσαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών, την καπνιστική τους συνήθεια, τα συμπτώματα του αναπνευστικού, τις παροξύνσεις και τις νοσηλείες λόγω ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος και τα συνυπάρχοντα νοσήματα. Περιελάμβανε επίσης και το MRC (Modified Medical Research Council) ώστε να εκτιμηθεί η βαρύτητα της δύσπνοιας με την οποία σχετίζεται η κατάσταση της υγείας και προβλέπεται η επικινδυνότητα της θνησιμότητας. Επιπλέον, γινόταν καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής που ελάμβαναν οι ασθενείς καθώς και όλες οι αλλαγές της αγωγής τους τα τελευταία 3 χρόνια.

Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε οξυμετρία με καταγραφή του κορεσμού αιμοσφαιρίνης SatO<sub>2</sub>% και στην συνέχεια ακολούθησε σπιρομετρικός έλεγχος και

καταγραφή των παραμέτρων της πνευμονικής λειτουργίας, FEV<sub>1</sub>, FVC και FEV<sub>1</sub>/FVC%.

#### **Αξιολόγηση της σπιρομέτρησης:**

Η σπιρομέτρηση έγινε με φορητό σπιρόμετρο (improved type Micro/Micro plus Spirometers; Micro Medical, Rochester), που μπορεί να μετρήσει τον ταχέως εκπνεόμενο όγκο αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV<sub>1</sub>) την ταχέως εκπνεόμενη χωρητικότητα (FVC) και την αιχμή εκπνευστικής ροής (PEF). Από τους ασθενείς ζητήθηκε να κάνουν το λιγότερο 3 προσπάθειες και οι υψηλότερες τιμές του FEV<sub>1</sub> και του FVC χρησιμοποιήθηκαν για να ταξινομήσουν την βαρύτητα και τον βαθμό απόφραξης των αεραγωγών. Η απόφραξη των αεραγωγών σταδιοποιήθηκε σύμφωνα με τις θέσεις ομοφωνίας της GOLD (Πίνακας 2).

#### **Στατιστική ανάλυση:**

Τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών αναφέρονται ως μέση τιμή ± τυπικό σφάλμα (mean ± SEM). Οι συγκρίσεις μεταξύ δύο ποσοτικών μεταβλητών έγιναν με Mann-Whitney U tests, για δεδομένα με κανονικές και μη κανονικές κατανομές αντίστοιχα. Οι συγκρίσεις μεταξύ μη ποσοτικών μεταβλητών έγιναν με τη δοκιμασία chi-square test. Τιμές p-value <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Τα διαγράμματα πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας το λογισμικό Office Microsoft Excel 2007 και η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το λογισμικό SPSS v.13.

### 3.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

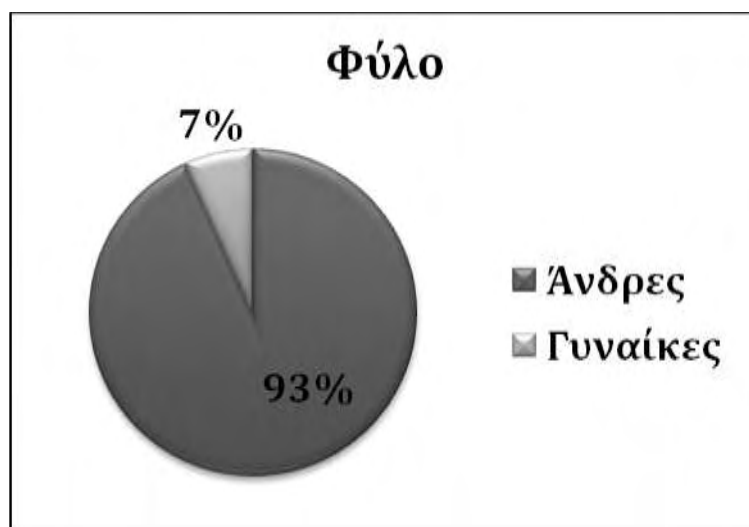
Η κλινική διάγνωση των ασθενών βασίστηκε στα συμπτώματα, στα κλινικά σημεία και στα ευρήματα της σπιρομέτρησης. Από τους 70 ασθενείς που εξετάστηκαν οι 45 (64%) τελικά έπασχαν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ενώ 15 ασθενείς έπασχαν από βρογχικό άσθμα, 6 είχαν φυσιολογικές σπιρομετρήσεις και οι 4 παρουσίαζαν περιοριστικού τύπου πνευμονοπάθεια και αποκλείστηκαν από την περαιτέρω ανάλυση.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που έπασχαν από ΧΑΠ και συμπεριλήφθηκαν στην μελέτη διακρίνονται στον πίνακα 6.

**Πίνακας 6.** Χαρακτηριστικά των εξετασθέντων ασθενών με ΧΑΠ

<b>Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης</b>	
<b>Άνδρες/Γυναίκες</b>	42/3
<b>Ηλικία</b>	75,1±7,3 (58-91)
<b>Κ/ΠΚ/ΜΚ</b>	11/29/5 ή 24%/64%/11%
<b>BMI</b>	28,4±4,4 (21,2-39,6)
<b>Ηλικία έναρξης καπνίσματος</b>	17,9±4,5 (8-30)
<b>PYS</b>	68,1±31,5 (12-150)
<b>Ηλικία Διάγνωσης</b>	65,1±8,8 (48-84)
<b>Διάρκεια ΧΑΠ</b>	10,2±7,8 (1-31)
<b>Sso2</b>	94,9±1,9 (90-98)
<b>FEV1%</b>	60,6±15,6 (33-99)
<b>FEV1 ml</b>	1525±438,9 (560-2720)
<b>FVC ml</b>	2444,2±586,2 (1110-4180)
<b>FEV1/FVC%</b>	61,4±6,6 (46-69)

Από τα 45 άτομα οι 42 (93%) ήταν άνδρες ενώ μόλις 3 (7%) γυναίκες (διάγραμμα 1).

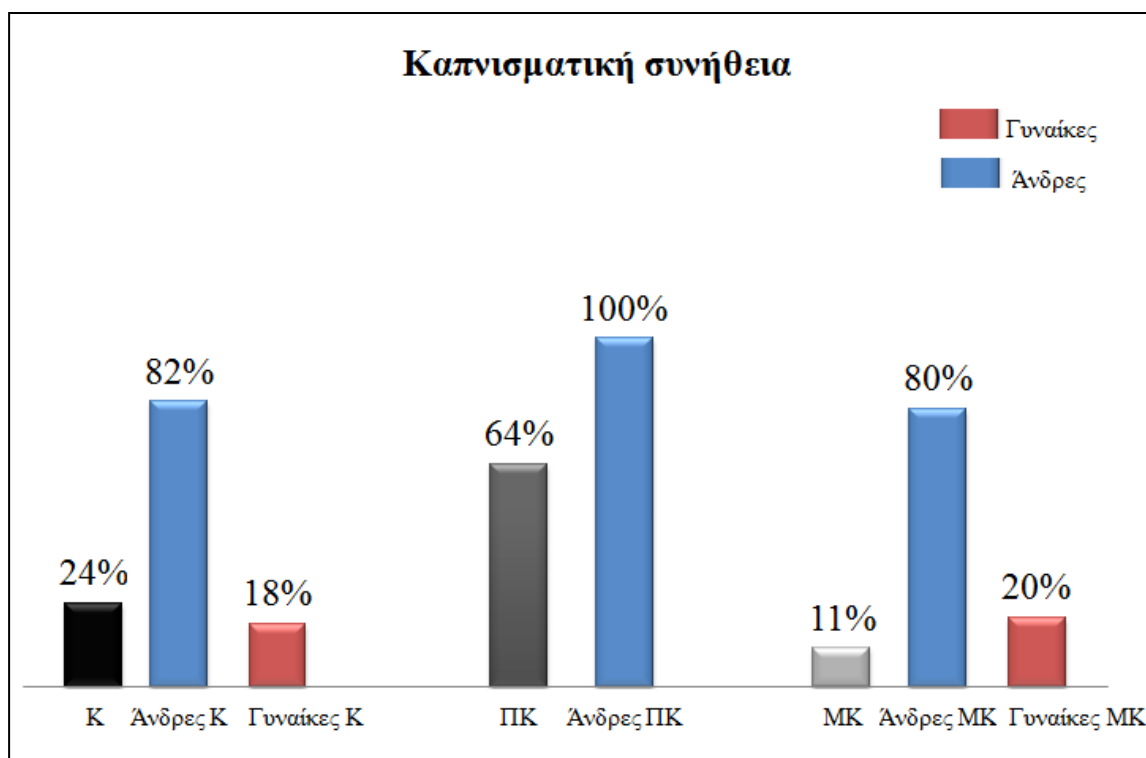


**Διάγραμμα 1:** Ποσοστά Ανδρών και Γυναικών ασθενών ΧΑΠ που συμμετείχαν στην μελέτη

Η μέση ηλικία ήταν  $75,1 \pm 7,3$  έτη με διάμεση ηλικία τα 76 έτη (58-91).

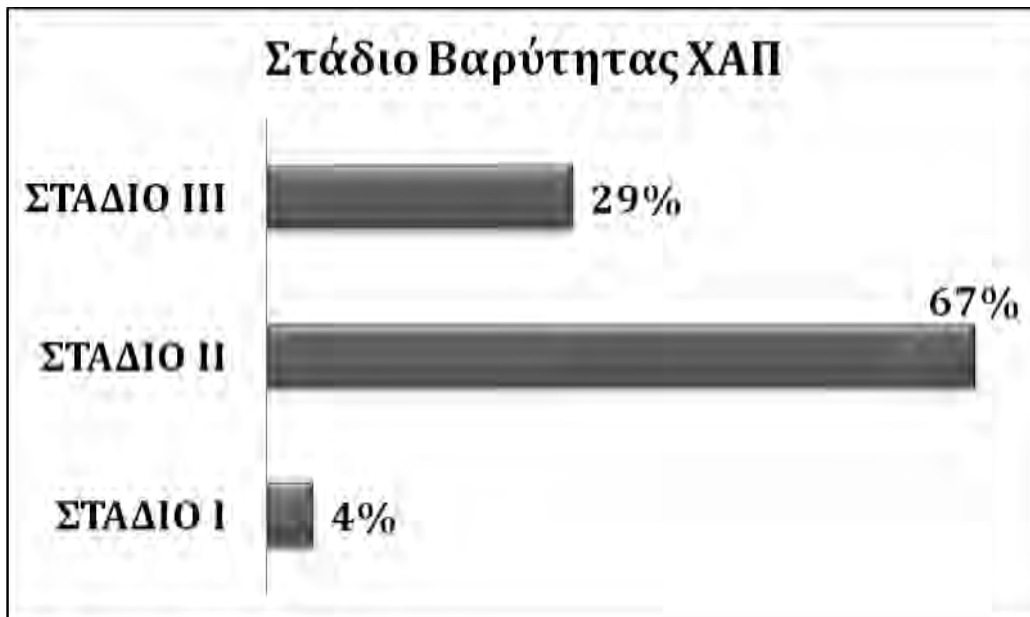
**Καπνιστική συνήθεια.** Καπνιστές ήταν οι 11 ασθενείς (24%) από τους οποίους οι 9 (82%) ήταν άνδρες και οι 2 γυναίκες (18%). 29 ασθενείς (64%) ήταν πρώην καπνιστές από τους οποίους όλοι ήταν άνδρες (100%), ενώ μη καπνιστές ήταν οι 5 (11%) από τους οποίους 4 (80%) ήταν άνδρες και μία (20%) γυναίκα. Η κατανομή των ασθενών συνολικά σε καπνιστές (Κ), πρώην καπνιστές (ΠΚ) και μη καπνιστές (ΜΚ) φαίνεται στο διάγραμμα 2.

Η ηλικία έναρξης του καπνίσματος ήταν τα  $17,9 \pm 4,5$  έτη (8-30 έτη) και τα πακέτα των τσιγάρων που κάπνιζαν ανά έτος (PYS) ήταν  $68,1 \pm 31,5$  πακέτα ανά έτος (12-150).



**Διάγραμμα 2:** Κατανομή καπνισματικής συνήθειας των ασθενών.

**ΧΑΠ- Στάδια.** Η ηλικία διάγνωσης της νόσου στο δείγμα ήταν τα  $65,1 \pm 8,8$  (48-84) έτη. Από τους 45 ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, οι 2(4%) ανήκαν στο στάδιο I, οι 30 (67%) στο στάδιο II, ενώ οι υπόλοιποι 13 (29%) ήταν σταδίου III (διάγραμμα 3).



**Διάγραμμα 3:** Στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια της μελέτης.

Τα στοιχεία που δείχνουν την πνευμονική λειτουργία των ασθενών με ΧΑΠ βάση της σπιρομέτρησης φαίνονται στον πίνακα 7:

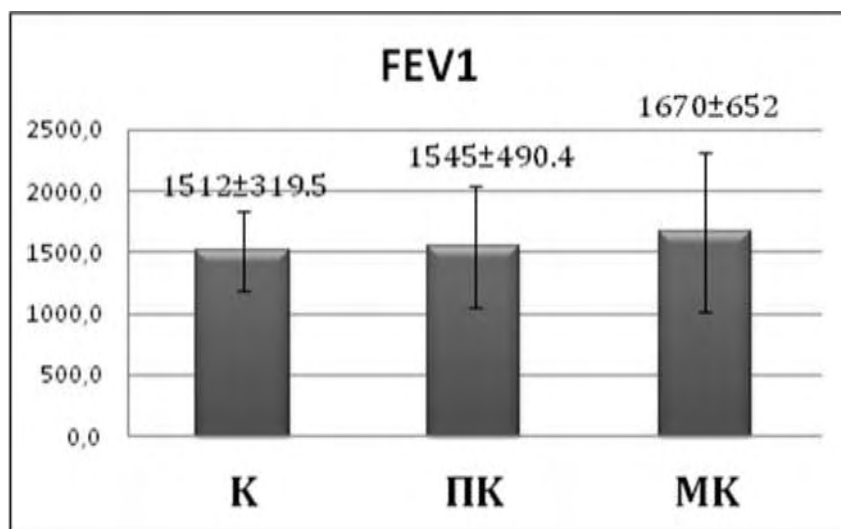
**Πίνακας 7.** Χαρακτηριστικά των εξετασθέντων ασθενών με ΧΑΠ

Δείκτες πνευμονικής λειτουργίας	Μέση τιμή ± τυπική απόκλιση	min-max
FEV1%	60,6±15,6	33-99
FEV1 (ml)	1525±438,9	560-2720
FVC (ml)	2444±586	1110-4180
FEV1/FVC %	61,4±6,6	46-69

Πιο συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μια τάση του FEV1 προς χαμηλότερες τιμές στους καπνιστές (1512) συγκριτικά με τους πρώην καπνιστές (1545) ή τους μη καπνιστές

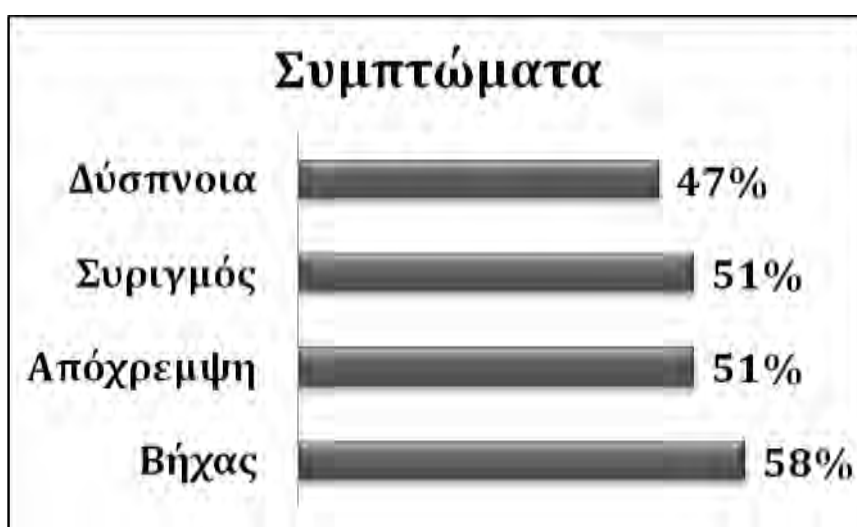


(1670) οι οποίοι παρουσίασαν και την υψηλότερη μέση τιμή FEV1. Τα αποτελέσματα αυτά διακρίνονται στο διάγραμμα 4.



**Διάγραμμα 4:** Συσχέτιση του FEV1 με την καπνισματική συνήθεια.

**Συμπτώματα.** Παρατηρήθηκε ότι το 58% στο δείγμα μας είχαν ως κυρίαρχο σύμπτωμα τον βήχα (διάγραμμα 5). Το 51% των ασθενών είχαν συριγμό ενώ επίσης 51% παρουσίαζαν το σύμπτωμα της απόχρεμψης. Τέλος, ένα 47% των ασθενών είχαν δύσπνοια.



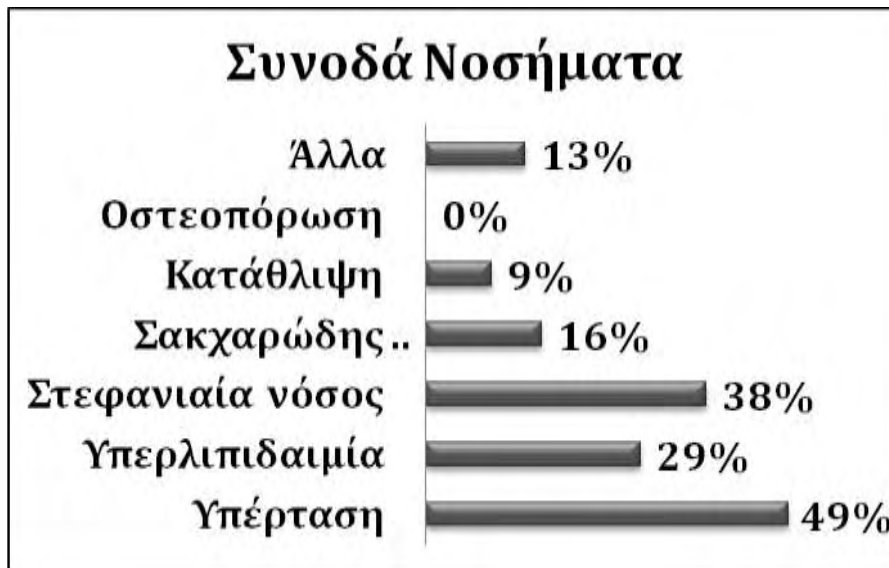
**Διάγραμμα 5:** Συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ

Βάση της κλίμακας MRC για την δύσπνοια παρατηρήθηκε ότι το 7% των ασθενών του δείγματος είχε απουσία δύσπνοιας εκτός της περίπτωσης που εκτελούσαν έντονη εργασία. Το 23% των ασθενών, όταν βιάζεται σε επίπεδο έδαφος ή όταν ανεβαίνει μικρή ανηφόρα εμφανίζει δύσπνοια. Το 44% των ασθενών βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή σταματά, λόγω δύσπνοιας, όταν βαδίζει με το ίδιο βήμα σε επίπεδο έδαφος Το 23% σταματά να ανασαίνει στο περπάτημα όταν διανύσει απόσταση μεγαλύτερη των 100 μέτρων σε επίπεδο έδαφος. Το 2% δεν μπορεί να βγει από το σπίτι, να ντυθεί ή να ξεντυθεί.

Παρατηρήθηκε ότι το 38% των ασθενών είχαν από 3 συμπτώματα και πάνω. Το 29% είχε 2 συμπτώματα, το 24% είχαν μόνο ένα σύμπτωμα και ένα μικρό ποσοστό (9%) δεν είχε συμπτωματολογία.

**Παροξύνσεις.** Ποσοστό 0.5% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσίασαν δύο φορές ή και περισσότερες παροξύνσεις κατά το προηγούμενο έτος. Το 22% των ασθενών παρουσίασε ένα επεισόδιο παροξυσμού το προηγούμενο έτος, ενώ το μεγαλύτερο ποσοστό του δείγματος δεν παρουσίασε κανένα επεισόδιο. Ένα μικρό μόνο ποσοστό των ασθενών (9%), χρειάστηκε να νοσηλευτεί σε νοσοκομείο το προηγούμενο έτος, ενώ οι περισσότεροι ασθενείς (91%) δεν χρειάστηκαν νοσηλεία.

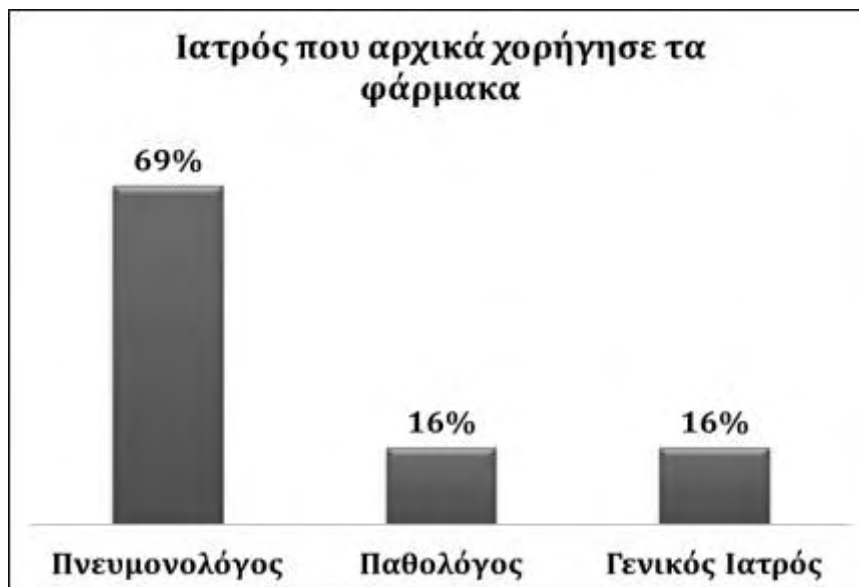
**Συνοσηρότητα.** Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών του δείγματος (49%) εμφανίζει ως συνοδό νόσημα την αρτηριακή υπέρταση (Διάγραμμα 6). Μικρότερα ποσοστά (38%) παρουσιάζουν στεφανιαία νόσο, υπερλιπιδαιμία (29%), σακχαρώδη διαβήτη (16%) και κατάθλιψη (9%). Ένα 13% των ασθενών εμφανίζει άλλα συνοδά συμπτώματα.



Διάγραμμα 6: Συνοδά νοσήματα των ασθενών με ΧΑΠ

#### Φαρμακευτική αγωγή.

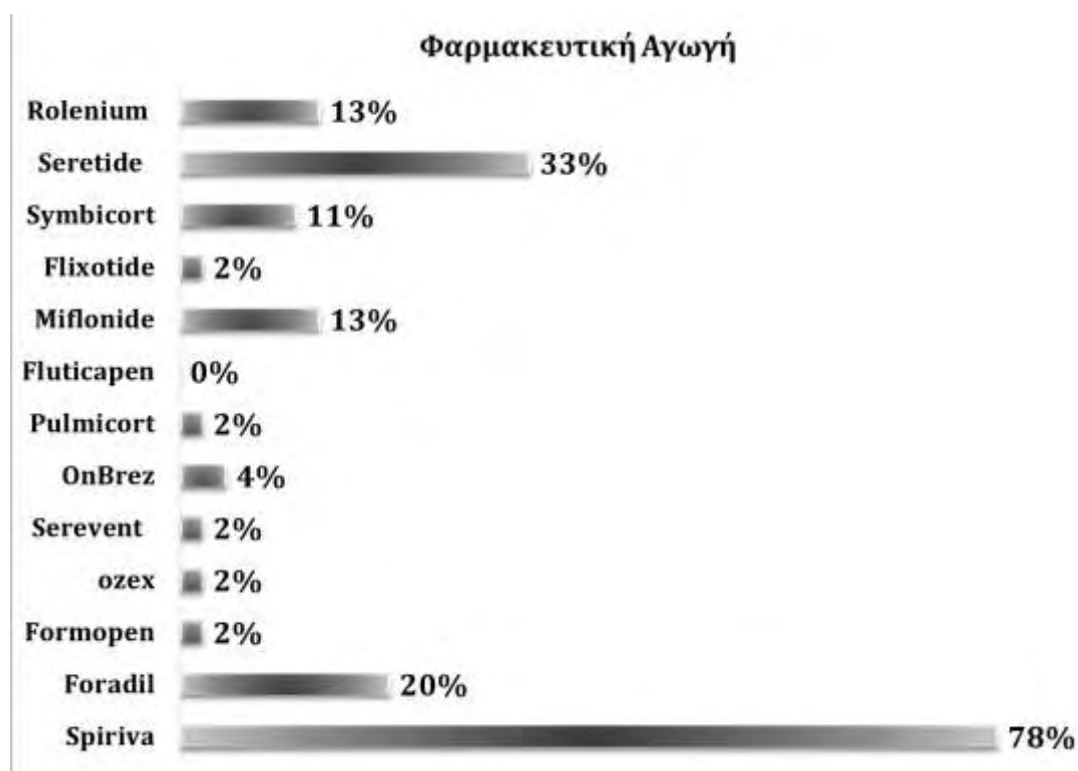
Το μεγαλύτερο ποσοστό των ιατρών που αρχικά χορήγησαν την αγωγή στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι οι πνευμονολόγοι (69%), ενώ σημαντικά μικρότερα ποσοστά ( $p < 0.05$ ) συγκέντρωσαν οι παθολόγοι (16%) και οι γενικοί ιατροί (16%).



Διάγραμμα 7: Ιατροί που αρχικά χορήγησαν την αγωγή.

### A) Εμπορικά Σκευάσματα:

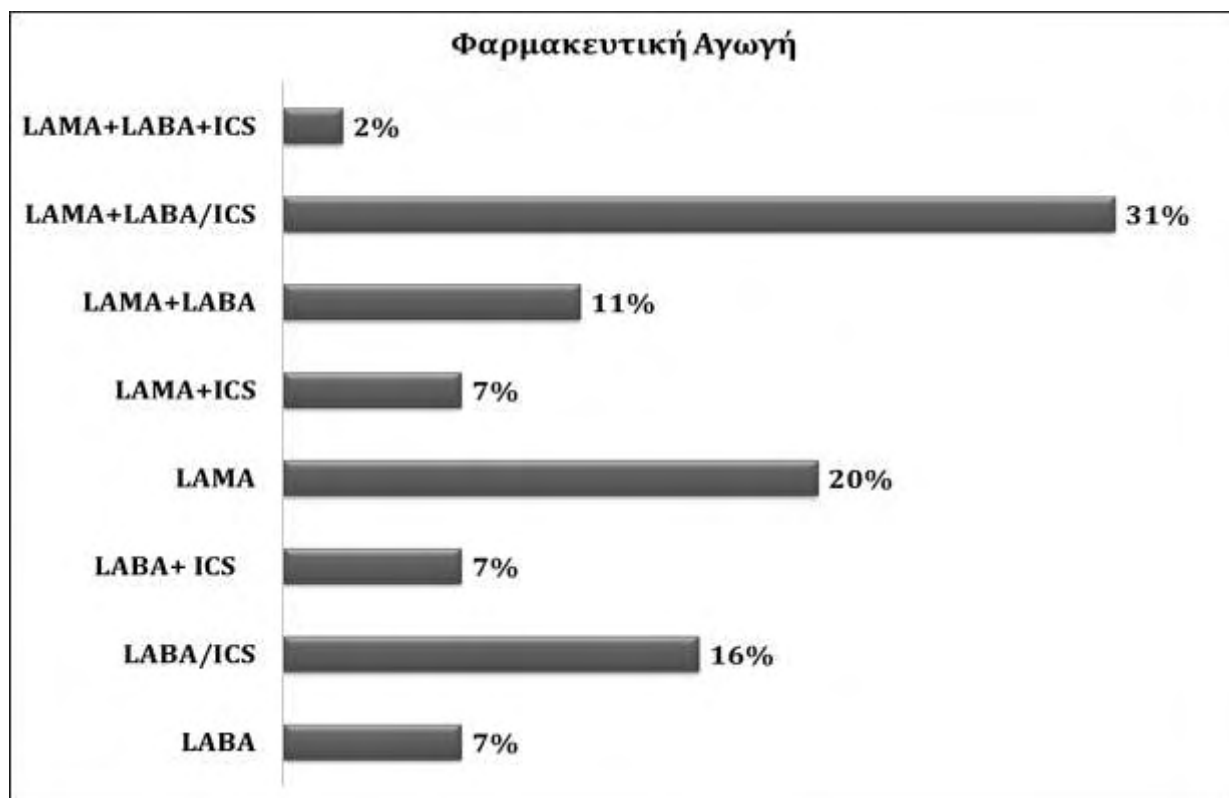
Η σημαντική πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ (78%) ελάμβανε το σκεύασμα Spiriva, ενώ με σημαντικά ποσοστά ακολουθούν το Seretide (33%) και το Foradil (20%). Σε σημαντικά λιγότερους ασθενείς χορηγούνται το Rolenium (13%), Miflonide (13%), Symbicort (11%), OnBrez (4%), Pulmicort (2%), Serevent (2%), ozex (2%) και Formopen (2%).



**Διάγραμμα 8:** Εμπορικά σκευάσματα

### B) Κατηγορίες χορηγούμενων φαρμάκων και οι συνδυασμοί τους

Ανεξάρτητα με το στάδιο της νόσου, ο συνδυασμός LAMA+LABA/ICS ήταν αυτός που εφαρμόστηκε στην πλειοψηφία των ασθενών (31%). Ακολουθεί η αγωγή με σκεύασμα LAMA (20%) και LABA/ICS (16%). Ενώ μόνο ένα 2% των ασθενών αντιμετωπίστηκε με τον συνδυασμό LAMA+LABA+ICS.



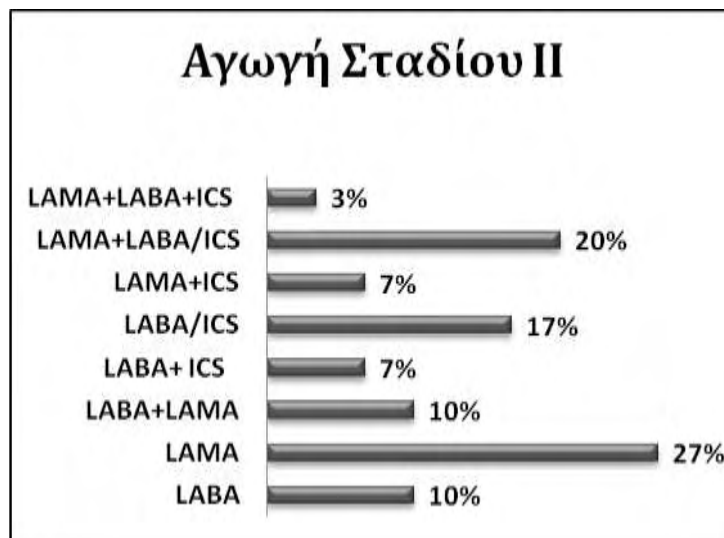
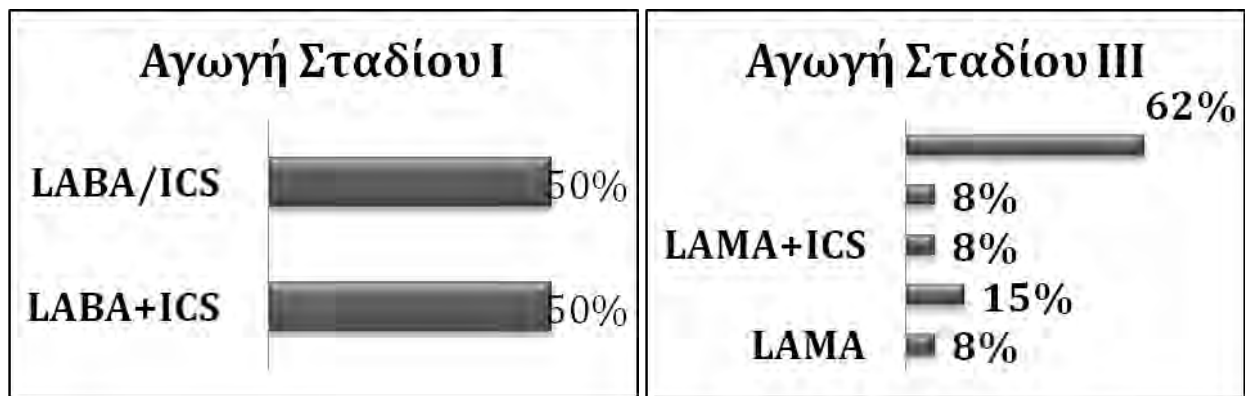
**Διάγραμμα 9:** Συνδυασμοί φαρμάκων ασθενών με ΧΑΠ

Ανά στάδιο η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών διαμορφώθηκε ως εξής:

Ο ένας ασθενής (50%) του σταδίου I ελάμβανε LABA + ICS (μακράς δράσης β2 αγωνιστές και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) και ο άλλος ασθενής (50%) λάμβανε σκεύασμα συνδυασμού LABA/ICS.

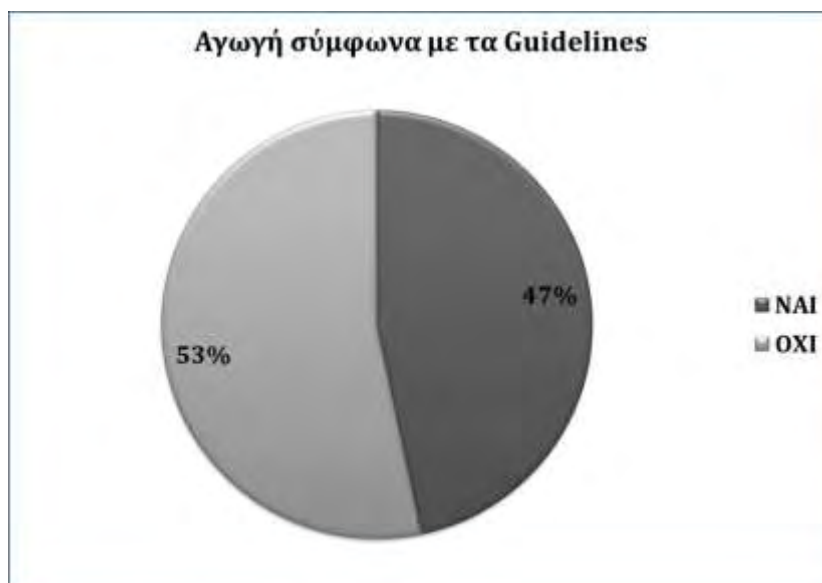
Από τους 30 (67%) ασθενείς του σταδίου II, το 10% λάμβανε LABA, το 27% LAMA (μακράς δράσης αντιχολινεργικά) και ένα 10% LABA+LAMA. Οι υπόλοιποι ασθενείς ελάμβαναν LABA+ICS σε ποσοστό 7%, LABA/ICS σε ποσοστό 17%, LAMA+ICS σε ποσοστό 7%, LAMA+LABA/ICS σε ποσοστό 20% και 3% ελάμβανε LAMA+LABA+ICS.

Από τους 13 ασθενείς του σταδίου III, το 62% ελάμβανε LAMA+LABA/ICS, το 8% έπαιρνε LABA/ICS, το 8% ελάμβανε LAMA+ICS. Από το υπόλοιπο 23% του σταδίου III, 15% ελάμβανε LABA+LAMA και 8% LAMA. Η φαρμακευτική αγωγή κάθε σταδίου φαίνεται στο παρακάτω διάγραμμα 10.



**Διάγραμμα 10:** Φαρμακευτική αγωγή ασθενών σε κάθε στάδιο ΧΑΠ

Ανεξάρτητα με την ειδικότητα του ιατρού που χορήγησε την θεραπεία παρατηρήθηκε μια ισοκατανομή των ιατρών που χορήγησαν βάσει των κατευθυντήριων οδηγιών και αυτών που δεν τις ακολούθησαν. Ωστόσο παρατηρήθηκε ότι η πλειοψηφία των ιατρών (53%) δεν εναρμόνισαν την θεραπεία στις κατευθυντήριες οδηγίες, ενώ ένα μικρότερο ποσοστό (47%) τις ακολούθησε.



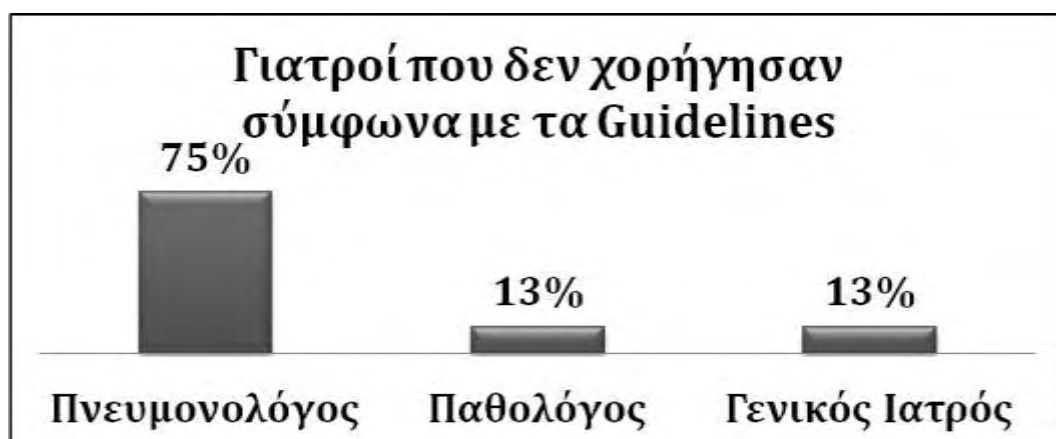
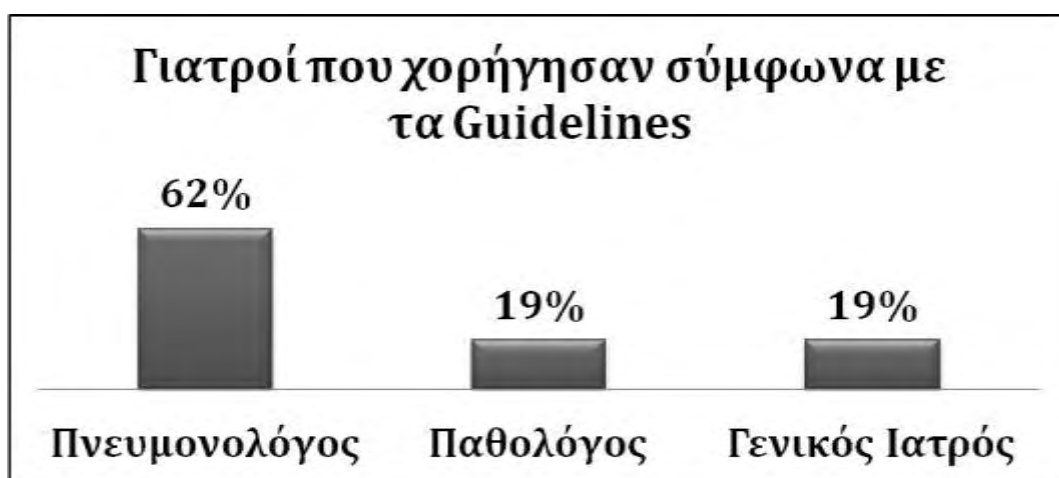
**Διάγραμμα 11:** Συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες

Από τους ασθενείς του σταδίου II, οι 14 (47%) εναρμονίστηκαν με τις κατευθυντήριες οδηγίες και οι 16 (53%) δεν εναρμονίστηκαν με αυτές. Επίσης για τους ασθενείς του σταδίου III το 54% των ασθενών εναρμονίστηκε με τις κατευθυντήριες οδηγίες ενώ το υπόλοιπο 46% όχι.

**Πίνακας 8.** Συμφωνία αγωγής με τις κατευθυντήριες οδηγίες ανά στάδιο ΧΑΠ.

Στάδιο	Συνολικός Αριθμός ασθενών (N)	N ασθενών-αγωγή	ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΟΔΗΓΙΕΣ
<b>I</b>	2	1 LABA+ICS 1 LABA/ICS	ΟΧΙ ΟΧΙ
<b>II</b>	30	3 LABA 8 LAMA 3 LABA+LAMA 2 LABA+ ICS 5 LABA/ICS 2 LAMA+ICS 6 LAMA+LABA/ICS 1 LAMA+LABA+ICS	<b>ΝΑΙ</b> <b>ΝΑΙ</b> <b>ΝΑΙ</b> ΟΧΙ ΟΧΙ ΟΧΙ ΟΧΙ ΟΧΙ
<b>III</b>	13	1 LAMA 2 LABA+LAMA 1 LAMA+ICS 1 LABA/ICS 8 LAMA+LABA/ICS	<b>ΝΑΙ</b> <b>ΝΑΙ</b> <b>ΝΑΙ</b> <b>ΝΑΙ</b> <b>2/ΝΑΙ- 6/ΟΧΙ</b>

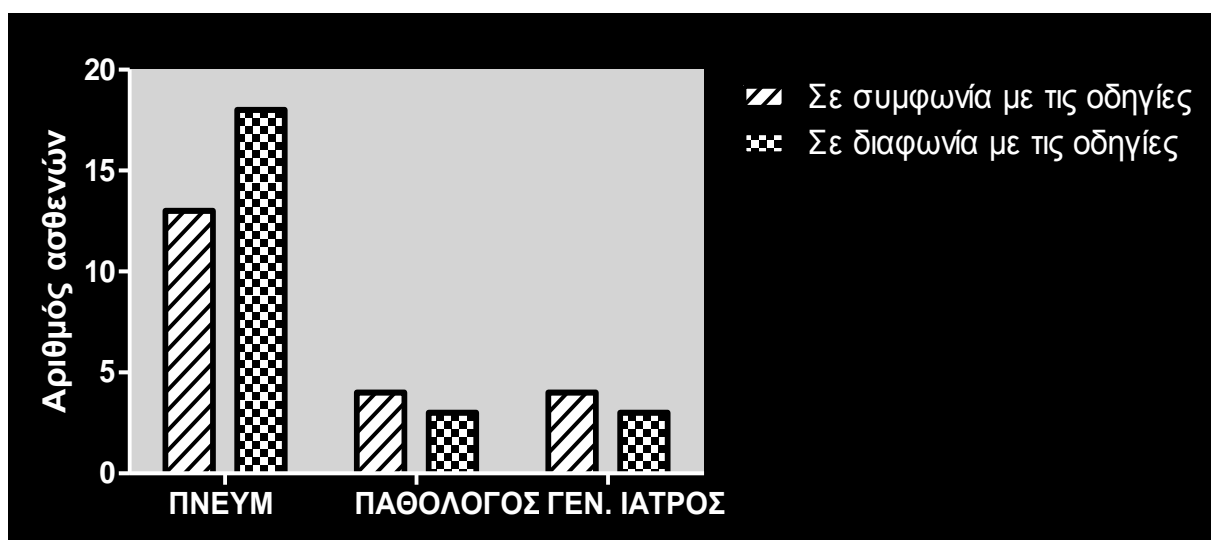
Στους 21 (47%) ασθενείς όλων των σταδίων όπου η θεραπεία τους συμφωνούσε με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι ειδικότητες των ιατρών που έκαναν την χορήγηση ήταν 13 (62%) πνευμονολόγοι, 4 (19%) παθολόγοι και από 4 (19%) γενικού ιατρούς. Όσον αφορά στις ειδικότητες των ιατρών που έκαναν τη χορήγηση στους 24 (53%) ασθενείς, των οποίων η θεραπεία δεν εναρμονίστηκε με τις κατευθυντήριες οδηγίες, οι 18 (75%) ήταν πνευμονολόγοι, 3 (13%) παθολόγοι και οι υπόλοιποι 3 (13%) ήταν γενικοί ιατροί (διάγραμμα 12).



**Διάγραμμα 12:** Υπεύθυνος ιατρός χορήγησης της φαρμακευτικής αγωγής στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $p=0.64$ ) με το εάν η θεραπεία ήταν σωστή με βάση το ποιος γιατρός της χορήγησε όπως διακρίνεται στο διάγραμμα 13





**Διάγραμμα 13**

**Αλλαγές αγωγής.** Σε 9 ασθενείς (20%) πραγματοποιήθηκε αλλαγή του θεραπευτικού σχήματος όπως φαίνεται στον πίνακα 9. Από τους οποίους οι 8 ήταν σταδίου II και ο 1 ασθενής ήταν σταδίου III. Στους 8 ασθενείς έγινε από μία αλλαγή και 1 ασθενής υποβλήθηκε σε 2 αλλαγές.

**Πίνακας 9.** Αλλαγές της αγωγής των ασθενών και συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες

Αρχική Αγωγή	Guidelines	Νέα Αγωγή	Guidelines
LAMA+LABA+ICS	OXI	LAMA+ΑΛΛΟ LABA+ICS	OXI
LABA/ICS	OXI	ΑΛΛΟ LABA/ICS	OXI
LAMA+LABA/ICS	OXI	ΑΛΛΟ LABA+ ΑΛΛΟ ICS	OXI
LAMA+LABA/ICS	OXI	LAMA+ ΑΛΛΟ LABA/ICS	OXI
LAMA+LABA+ICS	OXI	LAMA+ ΑΛΛΟ LABA/ICS	OXI
LAMA	ΝΑΙ	LABA	ΝΑΙ
LAMA+LABA/ICS	OXI	LABA	ΝΑΙ
LABA/ICS	OXI	ΑΛΛΟ LABA/ICS	OXI
ICS	OXI	1. ΑΛΛΟ ICS 2.LAMA+LABA/ICS	OXI OXI

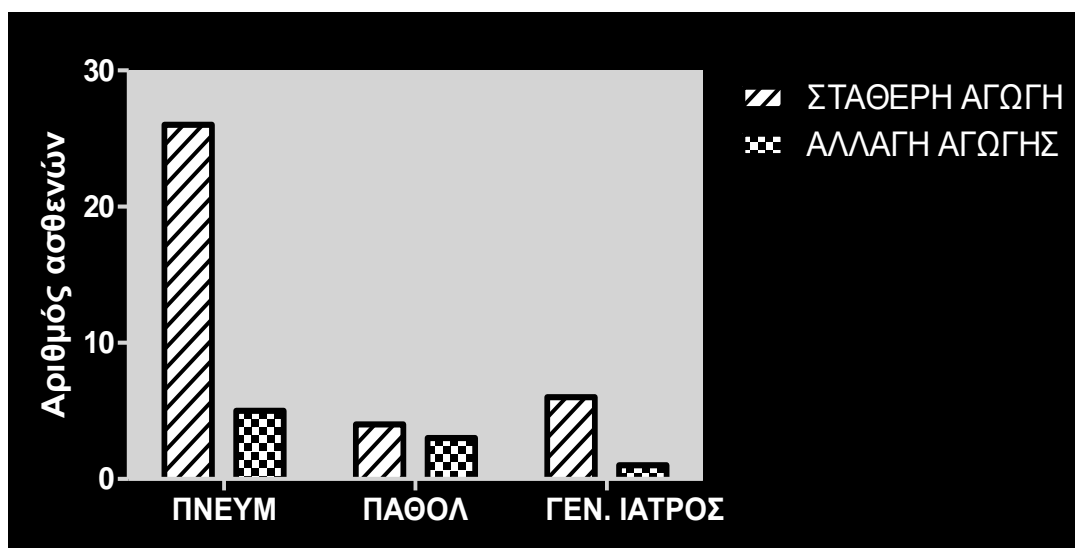
Στους 5 ασθενείς (56%) την αρχική χορήγηση της αγωγής την έκανε πνευμονολόγος. Υπεύθυνος αλλαγής στις 3 περιπτώσεις είναι ο ίδιος πνευμονολόγος, στην μια περίπτωση άλλος πνευμονολόγος και στην τελευταία περίπτωση υπεύθυνος αλλαγής όταν ο γενικός ιατρός.

Στους 3 ασθενείς (33%) την αρχική χορήγηση της αγωγής την έκανε παθολόγος, ενώ ο ίδιος παθολόγος ήταν ο υπεύθυνος αλλαγής της φαρμακευτικής αγωγής για τον ένα ασθενή. Την πρώτη αλλαγή στον επόμενο ασθενή την πραγματοποίησε πνευμονολόγος και στον τρίτο ασθενή η πρώτη αλλαγή έγινε από τον ίδιο παθολόγο που έδωσε την αρχική θεραπεία, ενώ η δεύτερη αλλαγή έγινε από πνευμονολόγο.

Τέλος, ένας ασθενής (11%), ο οποίος είχε αρχική χορήγηση θεραπείας από γενικό ιατρό, δέχτηκε αλλαγή στην φαρμακευτική αγωγή από τον ίδιο γενικό ιατρό.

Συνολικά, η αλλαγή της θεραπείας έγινε σε 6 (67%) ασθενείς από τον ίδιο ιατρό, σε έναν (11%) από άλλο ιατρό της ίδιας ειδικότητας και σε 2 (22%) ασθενείς από ιατρό άλλης ειδικότητας.

Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στις αλλαγές της θεραπείας ανάλογα με την ειδικότητα του ιατρού που χορήγησε την φαρμακευτική αγωγή όπως διακρίνεται στο διάγραμμα 14.



Διάγραμμα 14

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη σκοπός ήταν να διερευνηθεί αν η θεραπευτική αγωγή που ελάμβαναν οι ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) για σταθερή νόσο ήταν σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες και αν η συμμόρφωση αυτή συσχετίζεται με την ειδικότητα του ιατρού που χορήγησε την αγωγή.

Καθώς η φλεγμονή των αεροφόρων οδών είναι το σημείο “κλειδί” της ΧΑΠ δεν αποτελεί έκπληξη ότι, ανεξάρτητα από την βαρύτητα της νόσου, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΕΚΣ) ήταν ανάμεσα στα πρώτα φαρμακευτικά σκευάσματα, τα οποία χορηγήθηκαν σε μία προσπάθεια να τροποποιηθεί η φυσική εξέλιξη της νόσου (Raghavan et al). Έχει τεκμηριωθεί ότι η αγωγή με ΕΚΣ, μειώνει τη συχνότητα και τη βαρύτητα των εξάρσεων σε ασθενείς με ΧΑΠ με νόσο μέτριας και προχωρημένης βαρύτητας [48]. Όμως, παρά τις ελλειπείς ενδείξεις χορήγησης ΕΚΣ στα αρχικά στάδια της νόσου, πολλοί ασθενείς λαμβάνουν αυτήν την αγωγή, ιδίως στα κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας, όπου αρκετές μελέτες κατέδειξαν την ελλιπή πρόσβαση στη σπιρομέτρηση [49].

Οι Choudhury και συνεργάτες του, κατέγραψαν την επίπτωση που προέκυψε από την απόσυρση των ΕΚΣ στα πρωτοβάθμια κέντρα υγείας σε 260 ασθενείς με νόσο ΧΑΠ μετρίου έως προχωρημένου σταδίου απόφραξης των αεραγωγών (μέσος όρος μετά από βρογχοδιαστολή της FEV1 54%) [50]. Σε αυτή την μελέτη συμπεριλήφθηκε ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που διέκοψε το πρωτόκολλο και επέστρεψε στην βασική χρήση των ΕΚΣ. Ωστόσο, κατά την ανάλυση ενός εκάστου πρωτοκόλλου, φάνηκε ότι αυτοί που ελάμβαναν placebo θεραπευτική αγωγή είχαν αυξημένη πιθανότητα κινδύνου να βιώσουν ένα παροξυσμικό επεισόδιο σε σύγκριση με τους τυχαία επιλεγμένους ασθενείς που ελάμβαναν φλουτικαζόνη 500 mg/δύο φορές το 24ωρο. Η ανάλυση διεξήχθη χωριστά στην ομάδα των ασθενών που είχαν απόφραξη μετρίου βαθμού (FEV1 >50%) και είχαν εκδηλώσει τουλάχιστον ένα παροξυσμικό επεισόδιο/έτος και στην ομάδα των ασθενών με νόσο ΧΑΠ προχωρημένου σταδίου που ελάμβαναν αγωγή με ΕΚΣ, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες και τα ευρήματα ήταν παρόμοια και στις δύο ομάδες.

Η μελέτη της Ευρωπαϊκής Εταιρείας του Αναπνευστικού για την ΧΑΠ (EUROSCOP), ανέλυσε τα αποτελέσματα της εισπνεόμενης βουδεσονίδης (400χγρ δύο φορές την ημέρα), συγκριτικά με την χορήγηση αγωγής placebo, σε 1277 ασθενείς με ΧΑΠ ήπιου και μετρίου σταδίου οι οποίοι συνέχισαν να καπνίζουν. Η μελέτη κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χορήγηση της βουτεσονίδης σε δόση 17 ml/year, συνδεόταν με μικρή αύξηση του FEV1 στη διάρκεια του πρώτου εξαμήνου. Ωστόσο, η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας ακολούθως, ήταν ανάλογη με αυτή της ομάδας των ασθενών οι οποίοι είχαν λάβει την αγωγή

placebo. Επιπλέον, η ομάδα που χορηγήθηκε η βουτεσονίδη παρουσίασε αυξημένο ποσοστό δερματικών εκχυμώσεων, ενδεικτικό σημαντικής συστηματικής έκθεσης. Άλλες παρενέργειες περιλαμβάνουν στοματοφαρυγγική καντιτίαση, εντοπισμένο ερεθισμό του λάρυγγα και δυσφωνία [51]. Ανάλογα είναι και τα συμπεράσματα της μελέτης των Vestbo et al., στην οποία συμπεριλήφθηκαν όλοι οι συμμετέχοντες της μελέτης “Copenhagen City Heart City Study”, οι οποίοι παρουσίαζαν στη σπιρομέτρηση απόφραξη των αεροφόρων οδών. Μελέτησαν την επίπτωση της χορήγησης, για 3 χρόνια, εισπνεόμενης βουτεσονίδης (800μg και 400μg για 6 μήνες και ακολούθως 400μg δύο φορές την ημέρα), συγκριτικά με χορήγηση σκευάσματος placebo σε 290 ασθενείς με νόσο ηπιότερης βαρύτητας. Επίσης, όσον αφορά στην έκπτωση της FEV1, δεν παρατήρησαν καμία διαφορά ανάμεσα στις δύο ομάδες κατά τη διάρκεια της μελέτης [52].

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το ποσοστό των ασθενών που συμμετείχαν σε αυτή την μελέτη και δεν είχαν συμμορφωθεί με τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες που έχουν εκδοθεί από την GOLD, ανέρχεται σε ένα ποσοστό 53,3% (ή 24 ασθενείς) επί του συνόλου, δηλαδή τους 45 ασθενείς που έχουν συνολικά συμπεριληφθεί και διαγνωστεί με ΧΑΠ.

Επιπλέον φαίνεται από τα αποτελέσματα της μελέτης ότι υπάρχει μία υπερβολική χορήγηση σκευασμάτων (υπερθεραπεία) στους ασθενείς που η αγωγή δεν συμφωνεί με τις κατευθυντήριες οδηγίες. Σε μία μελέτη των Fritsch και συν. από την Ελβετία, όσον αφορά στην εναρμόνιση της αγωγής με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες, οι συγγραφείς κατέληξαν σε ανάλογα συμπεράσματα [53]. Οι περισσότεροι ασθενείς της μελέτης αυτής υποβλήθηκαν σε τακτική θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά ωστόσο, η υπερβολική χρήση με β-αδρενεργικών ουσιών καθώς και η υπερβολική χρήση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε ήπια στάδια της νόσου είναι συχνή. Φαίνεται δηλαδή ότι σε αρκετούς ασθενείς χορηγείται υπερβολικός αριθμός σκευασμάτων, κυρίως βρογχοδιασταλτικών και ΕΚΣ σε ασθενείς με ΧΑΠ ήπιας μορφής. Επιπλέον, σε αρκετούς ασθενείς η ΧΑΠ δεν είχε επιβεβαιωθεί από σπιρομετρικούς ελέγχους.

Στην παρούσα μελέτη η υπερθεραπεία ήταν κυρίως την χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (ΕΚΣ). Τα ποσοστά από τους ασθενείς που ελάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΕΚΣ) και ανήκουν στην ήπια κατηγορία της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας του σταδίου I, ανέρχονται σε ποσοστό 100% (και οι δύο ασθενείς που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία), οι ασθενείς που ελάμβαναν ΕΣΚ του σταδίου με μέτριο

βαθμό απόφραξης των αεραγωγών είναι 46,15% (ή 16 ασθενείς στους 30), και τελικά η μη εναρμόνιση με τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες που παρουσιάστηκε από τους ασθενείς που ανήκαν στην κατηγορία III ανέρχεται στο ποσοστό 46,15% (6 ασθενείς από τους 13).

Θα πρέπει να αναφερθεί ότι η υπερθεραπεία επιβαρύνει τους ασθενείς με συνοδά νοσήματα. Η συνύπαρξη ισχαιμικής καρδιοπάθειας έχει αναγνωρισθεί ως μία από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με ΧΑΠ [54]. Οι Lodfahl και συν, ανέλυσαν αναδρομικά τα αποτελέσματα της μελέτης EUROSCOP, συγκρίνοντας την επίδραση της εισπνεόμενης βουδεσονίδης, σε σχέση με τη χορήγηση σκευάσματος placebo, ως προς την συχνότητα εμφάνισης στηθάγχης, εμφράγματος μυοκαρδίου, στεφανιαίας νόσου και ισχαιμικής μυοκαρδιοπάθειας [55, 56]. Στην ομάδα χορήγησης της βουδεσονίδης το πηλίκο των καρδιακών ισχαιμικών συμβαμάτων ήταν 0,58 συγκριτικά με την ομάδα των ασθενών στην οποία χορηγήθηκε αγωγή placebo. Υπήρξε μία μείωση τόσο του αριθμού των ασθενών οι οποίοι υπέστησαν ένα επεισόδιο, όσο και του αριθμού των επεισοδίων στην ομάδα χορήγησης της βουδεσονίδης. Αν και αυτή η παρατήρηση παρουσιάζει αρκετό ενδιαφέρον, η γενίκευση του αποτελέσματος αυτής της αναδρομικής μελέτης είναι περιορισμένη.

Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν ότι υπάρχουν διάφοροι φαινότυποι στη ΧΑΠ που σχετίζονται με τις παροξύνσεις της νόσου ανεξάρτητα από το στάδιο των ασθενών. Έτσι ασθενείς ίδιου σταδίου με συγκεκριμένο φαινότυπο παρουσιάζουν συχνότερες παροξύνσεις. Σε μια πρόσφατη μελέτη και αυτή η έξαρση αφορά τους ασθενείς που με βάση τα κριτήρια της GOLD, κατατάσσονται στο στάδιο με μέτρια απόφραξη αεραγωγών (ΧΑΠ σταδίου II), από τους οποίους ποσοστό 39% παρουσιάζει τουλάχιστον μία παροξυσμική κρίση ανά έτος [57]. Φαίνεται αρκετά λογικό ασθενείς με νόσο ΧΑΠ μέτριας βαρύτητας με τάση παροξυσμικών επεισοδίων να θεωρούνται υποψήφιοι για θεραπεία με ΕΚΣ. Ωστόσο, σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα δεν υπάρχουν βασικές κατευθυντήριες οδηγίες που να συνιστούν την χορήγηση των ΕΚΣ σε ασθενείς που με βάση τα κριτήρια τα κριτήρια της GOLD κατατάσσονται στο στάδιο 1 και στην αρχική φάση του σταδίου 2 της ΧΑΠ.

Τέλος, σύμφωνα με τα βιβλιογραφικά δεδομένα, η χορήγηση συνδυασμού σκευάσματος μακράς δράσης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και κορτικοστεροειδών έχει κερδίσει έδαφος στην θεραπεία των ασθενών με προχωρημένου βαθμού ΧΑΠ με συχνές εξάρσεις. Με έναυσμα αυτή την διαπίστωση ο Jenkins και οι συνεργάτες του πραγματοποίησαν μια αναδρομική ανάλυση της μεγάλης πολυκεντρικής μελέτης TORCH όπου τα αποτελέσματα αναλύθηκαν ανά στάδιο βαρύτητας της ΧΑΠ [58] Παρόλο που η μελέτη συμπεριέλαβε και ομάδα ασθενών σταδίου II, καθώς και μερικούς ασθενείς σταδίου I, η πλειοψηφία των ασθενών ήταν προχωρημένης βαρύτητας με μέση τιμή FEV1 >59%

μετά από βρογχοδιαστολή. Φάνηκε ότι ο συνδυασμός σαλμετερόλης και φλουτικαζόνης σε ένα σκεύασμα συνοδεύεται με βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας με μέσο όρο αύξηση της FEV1 101 ml), μείωση της συχνότητας των παροξυσμών, βελτίωση της ποιότητας της ζωής, καθώς και μείωση της θνησιμότητας. Το μέγεθος του οφέλους ήταν μικρό, αλλά σε γενικές γραμμές παρόμοιο με το όφελος που παρατηρήθηκε στην ομάδα ως σύνολο. Το ποσοστό μείωσης της θνησιμότητας δεν ήταν στατιστικά σημαντικό στην αρχική ανάλυση και ως εκ τούτου αυτό το εύρημα σε μια ad hoc αναδρομική ανάλυση υποομάδων θα πρέπει να ερμηνεύεται με προσοχή. Η επίδραση του συνδυασμού φλουτικαζόνης/σαλμετερόλης σε κάθε παράμετρο ξεχωριστά, ήταν μεγαλύτερη από την χορήγηση μόνο με φλουτικαζόνη.

Συμπερασματικά, η χορήγηση μονοθεραπείας εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη ΧΑΠ, ανεξαρτήτως βαρύτητας φαίνεται να υποστηρίζεται ελάχιστα. Όσον αφορά στις παρενέργειες που παρατηρήθηκαν σε αυτή την υπο-ομάδα, ήταν ανάλογες με αυτές που παρατηρήθηκαν στην ομάδα ως σύνολο. Συγκεκριμένα παρατηρήθηκε αύξηση της πνευμονίας σε αυτούς που ελάμβαναν ΕΚΣ είτε ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλα σκευάσματα. Παρατηρήθηκε επίσης αύξηση της συχνότητας της στοματοφαρυγγικής καντιτίασης καθώς δυσφωνίας στους ασθενείς που ελάμβαναν ΕΚΣ.

Τελικά, η επί μακρόν επικρατούσα αντίληψη ότι μορφές ΧΑΠ ήπιας μορφής δεν έχουν κλινικά συνεπακόλουθα και δεν είναι απαραίτητη η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής δεν φαίνεται να συνάδει με την πραγματικότητα. Ασθενείς με ΧΑΠ, ακόμα και ήπιας βαρύτητας, μπορεί να παρουσιάζουν ένα ευρύ και ετερογενές φάσμα παθοφυσιολογικών διαταραχών, οι οποίες σε αρκετές περιπτώσεις είναι συνυφασμένες, αντικειμενικά, με νοσηρότητα. Με βάση αυτό το σκεπτικό έγινε η αναθεώρηση των κατευθυντήριων οδηγιών. Εκτός από το στάδιο πρέπει να συνυπολογίζουμε την συχνότητα των παροξύνσεων και τα συμπτώματα των ασθενών με ΧΑΠ για να τους κατατάξουμε σε ομάδες, σύμφωνα με τις οποίες θα λάβουν την ενδεδειγμένη θεραπεία. Έτσι, π.χ. ασθενείς σταδίου I με συμπτώματα χρήζουν σταθερής αγωγής με βρογχοδιασταλτικά, ενώ ασθενείς σταδίου II χωρίς συμπτώματα μπορούν να λάβουν αγωγή κατ'επίκληση.

Η έλλειψη δεδομένων καθώς και η απουσία κατευθυντήριων οδηγιών βασισμένων σε ενδείξεις, για τους ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου I, σημαίνει ότι η αγωγή θα πρέπει να προσαρμόζεται ανά ασθενή, σύμφωνα πάντα με την, ει δυνατόν, καλύτερη κρίση του θεράποντος ιατρού. Θα πρέπει πάντα να δίνεται έμφαση στη διακοπή του καπνίσματος, η οποία έχει αποδειχθεί ως η μόνη παρέμβαση η οποία μπορεί να τροποποιήσει την πορεία της νόσου της ΧΑΠ, ανεξάρτητα από το στάδιο. Φαίνεται να δικαιολογείται η σταθερή αγωγή με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά σε ασθενείς με ήπιες διαταραχές στη σπυρομέτρηση και

ταυτόχρονη παρουσία δύσπνοιας σχετιζόμενης με τη δραστηριότητα. Σε ασθενείς με μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ, παρατηρείται μία αύξηση των ενδείξεων ότι τα βρογχοδιασταλτικά μακράς διάρκειας είναι αποτελεσματικά στην επίτευξη στην διατήρηση της βρογχοδιαστολής, στη μείωση των παροξυντικών επεισοδίων και στην αίσθηση βελτίωσης της κατάστασης της υγείας από τους ασθενείς. Ο ρόλος των ΕΚΣ ως μονοθεραπεία, σε ασθενείς σταδίου I και II με παρουσία παροξυντικών επεισοδίων δεν στηρίζεται πλέον από τις ενδείξεις, καθώς και από το γεγονός ότι παρουσιάζουν μειωμένη αποτελεσματικότητα σε σχέση με σκεύασμα συνδυασμού βρογχοδιασταλτικού και ΕΚΣ. Ο συνδυασμός βρογχοδιασταλτικού/ΕΚΣ φαίνεται εξ' ίσου αποτελεσματικός τόσο σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II, όσο και σε ασθενείς με ποιό προχωρημένες μορφές ΧΑΠ [59].

Όσον αφορά στην ειδικότητα των ιατρών που χορήγησαν τη φαρμακευτική αγωγή στη παρούσα μελέτη, ποσοστό 69% ήταν πνευμονολόγοι, ενώ στο υπόλοιπο 31% η αγωγή χορηγήθηκε από παθολόγους και γενικούς ιατρούς. Τα ποσοστά είναι ανάλογα της μελέτης των Pekka και συν από την Φινλανδία όπου διαπιστώθηκε η αντιμετώπιση των ασθενών σε ποσοστό 38.1% από γενικούς ιατρούς [60]. Βέβαια, θα πρέπει να τονισθεί το γεγονός ότι οι εν λόγω ιατροί, έτυχαν ιδιαίτερης εκπαίδευσης σχετικά με τη τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών της ΧΑΠ στη χώρα τους. Φαίνεται ότι η τήρηση των κατευθυντήριων οδηγιών, δεν είναι θέμα ειδικότητας των ιατρών αλλά κυρίως, αντικείμενο ενημέρωσης στα πλαίσια της συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης. Ανάλογες παρατηρήσεις διαπιστώνονται και σε άλλες εργασίες [53]. Η ενημέρωση σχετικά με τις κατευθυντήριες οδηγίες καθώς και η ανάγκη για την εφαρμογή της κατάλληλης διαγνωστικής μεθόδου πριν την συνταγογράφηση ενός ΕΚΣ χρήζει βελτίωσης. Σε ένα διάστημα έξι μηνών, ένα σύνολο 2271 ασθενών υπεβλήθη σε εξετάσεις πνευμονικής λειτουργίας ανάλογα με την προσαρμογή της θεραπείας τους βάση των κατευθυντήριων οδηγιών. 36% των ασθενών διαγνώστηκαν με άσθμα και το 19% με ΧΑΠ, ενώ το 6% είχε και τα δύο. Το 20% δεν είχε ούτε άσθμα, ούτε ΧΑΠ. Από το σύνολο των ασθενών (2271), 1177 (52%) έκανε χρήση ΕΚΣ και ο λόγος χρήσης τους ήταν ξεκάθαρος για τους 572 ασθενείς που διεγνώστησαν με άσθμα ή σοβαρή ΧΑΠ. Αντίθετα στους 505 ασθενείς, η χρήση ΕΚΣ δεν δικαιολογούνταν από τα αποτελέσματα της σπιρομέτρησης ή το ιατρικό ιστορικό.

Ολοκληρώνοντας παρατηρούμε ότι ένα ποσοστό 20% των ασθενών με ΧΑΠ έχει συχνές αλλαγές στη φαρμακευτική αγωγή τους. Οι αλλαγές πραγματοποιούνται συχνότερα από τον ίδιο γιατρό και από τα στοιχεία μας για την πορεία της φαρμακευτικής αγωγής τα τελευταία 3 χρόνια η ειδικότητα του ιατρού δεν φαίνεται να παίζει ρόλο. Αποτελεί όμως γεγονός ότι από τις αλλαγές που πραγματοποιήθηκαν στο ποσοστό αυτό μόνο στον ένα ασθενή είχε σαν αποτέλεσμα την προσαρμογή της θεραπείας του στις ισχύουσες

κατευθυντήριες οδηγίες. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι σπάνια οι αλλαγές της αγωγής αποσκοπούσαν στην εναρμόνιση με τις υπάρχουσες κατευθυντήριες οδηγίες και η αλλαγή αυτή περιελάμβανε την αντικατάσταση φαρμάκων της ίδιας ομάδας με άλλα εμπορικά σκευάσματα. Συχνά οι αλλαγές της θεραπείας μπορεί να οδηγήσει σε πολυφαρμακία καθώς οι ασθενείς μπερδεύονται και λαμβάνουν περισσότερα φάρμακα ενώ πολλές φορές οδηγεί και στη μη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία τους.

Αναδεικνύετε η ανάγκη να θεσπιστούν και στην Ελλάδα κατευθυντήριες οδηγίες για τη θεραπεία ενός τόσο συχνού νοσήματος όπως είναι η ΧΑΠ, η εφαρμογή των οποίων θα εξασφαλίσει στους ασθενείς τη βέλτιστη θεραπεία μειώνοντας παράλληλα το κόστος της. Η εκπαίδευση και των ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας προς αυτή την κατεύθυνση κρίνεται απαραίτητη για την σωστή αντιμετώπιση και παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ.

## **BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Mannino DM, Watt G, et al. (2006). The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 27:627- 43.
2. Fabbri LM, Rabe KF. (2007). From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 370:797-9.
3. Hole D. J., Watt G. C., et al. (1996). "Impaired lung function and mortality risk in men and women: findings from the Renfrew and Paisley prospective population study." *BMJ* 313(7059): 711-5; discussion 715-6.
4. Young R. P., Hopkins R. J. et al. (2009). "COPD prevalence is increased in lung cancer, independent of age, sex and smoking history." *Eur Respir J* 34(2): 380-6.
5. Lin, K., Watkins B., et al. (2008). "Screening for chronic obstructive pulmonary disease using spirometry: summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force." *Ann Intern Med* 148(7): 535-43.
6. Hardie, J. A., Buist A. S., et al. (2002). "Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers." *Eur Respir J* 20(5): 1117-22.
7. Hardie, J. A., A. S. Buist, et al. (2002). "Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers." *Eur Respir J* 20(5): 1117-22
8. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co; 1991: 357-363



9. Burrows, B., Niden A. H., et al. (1965). "Chronic Obstructive Lung Disease. II. Relationship of Clinical and Physiologic Findings to the Severity of Airways Obstruction." *Am Rev Respir Dis* 91: 665-78.
10. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. (2004). The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 350:1005–12
11. Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulianis KI, Kostikas K. (2009). Global assessment of the COPD patient: Time to look beyond FEV1? *Respir Med* 103:650-60 .
12. Definition and classification of chronic bronchitis for clinical and epidemiological purposes. A report to the Medical Research council by their Committee on the Aetiology of chronic bronchitis. *Lancet* 1965; 1:775-9
13. Hill A. T., Bayley D., et al. (1999). "The interrelationship of sputum inflammatory markers in patients with chronic bronchitis." *Am J Respir Crit Care Med* 160(3): 893-8.
14. Schols A. M., Soeters P. B., et al. (1993). "Prevalence and characteristics of nutritional depletion in patients with stable COPD eligible for pulmonary rehabilitation." *Am Rev Respir Dis* 147(5): 1151-6.
15. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, et al. (2004). Associated loss of fatfree mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 170:1286- 93.
16. Schols, A. M., Slangen J., et al. (1998). "Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease." *Am J Respir Crit Care Med* 157(6 Pt 1): 1791-7.
17. Bestall J. C., Paul E. A., et al. (1999). "Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease." *Thorax* 54(7): 581-6.
18. GOLD 2011
19. Callahan CM, Dittus RS, Katz BP. Oral (1991). Corticosteroid therapy for patients with stable COPD: a meta analysis. *Ann Intern Med* 114: 216-23.
20. Drummond MB, Dasenbrook EC, Pitz MW, et al. (2008). Inhaled corticosteroids in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2008 Nov 26;300(20):2407-16.

21. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.(2007). Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease . *N Engl J Med* 356:775-89.
22. Nannini LJ, Cates CJ, Lasserson TJ, Poole P. Combined (2007). Corticosteroid and long-acting beta-agonist in one inhaler versus placebo for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane database of Systematic Reviews Issue 4*. Art. No: CD003794.
23. Davies L, Angus RM, Calverley PM. (1999) Oral corticosteroids in patients admitted to Hospital with exacerbation of COPD: a prospective randomized controlled trial. *Lancet* 354: 456-60.
24. Marti S, Munioz X, Rios J, et al (2006). Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 27:689-696.
25. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. (2005). Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 128:2005–2011.
26. Mannino DM, Watt G, et al. (2006). The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 27:627- 43.
27. Marti S, Munioz X, Rios J, et al (2006). Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 27:689-696.
28. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. (2008). Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 32:962-969.
29. Mc Allister DA, Maclay JD, Mills NL, et al. (2007) Arterial stiffness is independently associated with emphysema severity in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* ;176:1208-14.
30. Papaioannou AI, Mazioti A, Kiriopoulos T, et al. (2010). Systemic and airway inflammation and the presence of emphysema in patients with COPD. *Respir Med* 104:275-82
31. Sin DD, Wu L, Man SF. (2005). The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a populationbased study and a systematic review of the literature. *Chest* 127:1952–9.
32. Truelsen T, Prescott E, Lange P, et al. (2001). Lung function and risk of fatal and non-fatal stroke. The Copenhagen City Heart Study. *Int J Epidemiol* 30:145–151.

33. Johnson BA, Iacono AT, Zeevi A, et al. (2003). Statin use is associated with improved function and survival of lung allografts. *Am J Respir Crit Care Med* 167:1271-8.
34. Ross R. (1999). Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 340:115–26.
35. Alexeeff SE, Litonjua AA, Sparrow D, et al. (2007) Statin use reduces decline in lung function: VA Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 176:742-7
36. Iwamoto H, Yokoyama A, Kitahara Y, et al. (2009). Airflow limitation in smokers is associated with subclinical atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 179:35-40.
37. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007;29:279-283.
38. Eickhoff P, Valipour A, Kiss D, et al. (2008). Determinants of systemic vascular function in patients with stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 178:1211- 18.
39. Mills NL, Miller JJ, Anand A, et al. (2007). Increased arterial stiffness in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a mechanism for increased cardiovascular risk. *Thorax*
40. Wright JG, Christman JW. (2003).The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2:211–9.
41. Mukhopadhyay T, Roth JA, Maxwell SA. (1995). Altered expression of the p50 subunit of the NF-kappa B transcription factor complex in non-small cell lung carcinoma. *Oncogene* 11:999–1003.
42. Mannino DM, Aguayo SM, Petty TL, Redd SC.(2003). Low lung function and incident lung cancer in the United States: data from the First National Health and Nutrition Examination Survey follow-up. *Arch Intern Med* ;163:1475–80.
43. Similowski T, Agustí A, MacNee W, et al. (2006). The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 27:390- 6.
44. John M, Hoering S, Doehner W, et al. (2005). Anemia and inflammation in COPD. *Chest* 127:825-829.
45. Cote C, Zilberberg MD, Mody SH, et al. (2007). Haemoglobin level and its clinical impact in a cohort of patients with COPD. *Eur Respir J* 29:923-9.

46. van Manen JG, Bindels PJ, Dekker FW, et al. (2002). Risk of depression in patients with chronic obstructive pulmonary disease and its determinants. *Thorax* 57:412-16.
47. Norwood R. (2006). Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 12:113-7.
48. Jones PW, Bosh TK. (1997). Quality of life changes in COPD patients treated with salmeterol. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1283-9.
49. Calverley P, Pauwels R, Vestbo J, et al. (2003) Combined salmeterol and fluticasone in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 361:449-56.
50. Choudhury, A.B., Dawson, C.M., Kilvington, H.E., et al. (2007) Withdrawal of inhaled corticosteroids in people with COPD in primary care: A randomised controlled trial. *Respir Res* 8: 93.
51. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al.(2001). Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 163:1256-76.
52. Vestbo, J., Sørensen, T., Lange, P. et al. (1999) Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Lancet* 353: 1819-23.
53. Fritsch K, Jacot ML, Klarer A, et al (2005). Adherence to the Swiss Guidelines for Management of COPD: Experience of a Swiss Teaching Hospital *Swiss Med Wkly* 135 : 116-21
54. Huiart L, Ernst P, Ranouil X, et al. (2005). Low-dose inhaled corticosteroids and the risk of acute myocardial infarction in COPD. *Eur Respir J* 25:634-9.
55. Lofdahl, C.G., Postma, D.G., Pride, N.B., et al. (2007) Possible protection by inhaled budesonide against ischaemic cardiac events in mild COPD. *Eur Respir J* 29: 1115-19.
56. Sin DD, Man SF. (2003). Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 107:1514
57. Hurst, J.R., Vestbo, J., Anzueto, A., et al. (2010) Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *New Engl J Med* 363: 1128-38.

58. Jenkins, C.R., Jones, P.W., Calverley, P.M.A., et al. (2009) Efficacy of salmeterol/fluticasone propionate by GOLD stage of chronic obstructive pulmonary disease: Analysis from the randomised, placebo-controlled TORCH study. *Respir Res* 10: 59.
59. Raghavan N, Webb K, Amornputtisathaporn N, O'Donnell DE. (2011) Recent advances in pharmacotherapy for dyspnea in COPD. *Current Opinion in Pharmacology* 11:204–10
60. Lampela P, Säynäjäkangas O, Keistinen T. (2006). Is the treatment of acute COPD exacerbations in Finland shifting to general practitioners? *Scandinavian Journal of Primary Health Care* 24: 140-44