



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης



Διδακτορική Διατριβή

**«Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ»**

υπό

ΕΙΡΗΝΗΣ Χ. ΣΤΑΦΥΛΑ

Νοσηλεύτριας Π.Ε.

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 Ειρήνη Σταφυλά

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (σύμφωνα με τις διατάξεις του άρθρου 202, παράγραφος 2 του Ν.5343/1932).

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής (6^ο/13-12-2017 ΓΣΕΣ):

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Μαρία **Κοντούλη - Γείτονα**
Καθηγήτρια Οικονομικής Ανάλυσης Κοινωνικής Πολιτικής &
Οικονομικών της Υγείας, Τμ Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής
Πολιτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Μιχαήλ **Ζουμπουλάκης**
Καθηγητής Μεθοδολογίας και Ιστορίας της Οικονομικής Σκέψης,
Τμ. Οικονομικών Επιστημών Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Χρυσή **Χατζόγλου**
Καθηγήτρια Φυσιολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σωτήριος **Ζαρογιάννης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Αθηνά **Οικονόμου**
Επίκουρη Καθηγήτρια Οικονομικής της εργασίας, Τμ. Οικονομικών
Επιστημών Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ολοκληρώνοντας την εκπόνηση της διδακτορικής μου διατριβής θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο για την ευκαιρία που μου έδωσε να εκπονήσω τη παρούσα διατριβή, αλλά και για την ενθάρρυνση, την εμπιστοσύνη και την καθοδήγησή του καθ' όλη τη διάρκεια του ερευνητικού μου έργου. Η άψογη συνεργασία μας και η υποστήριξή του ήταν ουσιαστική και απαραίτητη προκειμένου να ολοκληρωθεί αυτό το δύσκολο έργο.

Τις θερμές μου ευχαριστίες εκφράζω και στην Καθηγήτρια Οικονομικών της Υγείας κα. Γείτονα Μαρία για τη βοήθειά της και τη προθυμία της να με κατευθύνει με τις υποδείξεις της στα πραγματικά ερωτήματα της μελέτης καθώς και για τις εύστοχες παρατηρήσεις της καθ' όλη τη πορεία της διατριβής.

Φυσικά δε θα μπορούσα να παραλείψω να ευχαριστήσω την Καθηγήτρια Πνευμονολογίας κα. Δανιήλ Ζωή για τη συμβολή της και τις χρήσιμες επισημάνσεις της.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την κα. Κερενίδη Θεοδώρα για την συμβολή της στην ερευνητική μου προσπάθεια και τις πολύτιμες συμβουλές και επισημάνσεις της από την αρχή αυτής της προσπάθειας, καθώς και την κα. Οικονόμου Αθηνά για τις χρήσιμες υποδείξεις της.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου και τον συνοδοιπόρο μου στη ζωή Γιάννη για την απεριόριστη υπομονή και την κατανόηση που έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια.

Ειρήνη Σταφυλά

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Όνοματεπώνυμο: **Σταφυλά Ειρήνη**
Όνομα πατρός: Χρήστος
Τηλέφωνο: 6986533156 , 2421024273
Διεύθυνση: Ανθίμου Γαζή 148, ΤΚ:38221, Βόλος
e-mail: eirinistaf@hotmail.com
Ημερομηνία γέννησης: 4 Φεβρουαρίου 1989
Οικογενειακή κατάσταση: Άγαμη

ΣΠΟΥΔΕΣ

Προπτυχιακή εκπαίδευση

2006 – 2010: Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Τμήμα Νοσηλευτικής

Μεταπτυχιακή εκπαίδευση

2011 – 2013: Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας»,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ – ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

7/2011 – Σήμερα: Επιστημονική συνεργάτης της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής
Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας:

- Συνερευνήτρια κλινικών μελετών
- Πρόγραμμα σπιρομετρήσεων για την έγκαιρη διάγνωση της ΧΑΠ στην Περιφέρεια Θεσσαλίας (συντονίστρια από το 2015)
- Συντονίστρια νοσηλεύτρια για το Εξωτερικό Ιατρείο ΧΑΠ

- 12/2013-5/2015: Εθνική Μελέτη Νοσηρότητας και Παραγόντων Κινδύνου (Ε.ΜΕ.ΝΟ) της ιατρικής σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών. Συνεντεύκτρια για την περιοχή της Θεσσαλίας σε συνεργασία με το τμήμα Επιδημιολογίας της Ιατρικής σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- 7/2011 – 6/2013: Πολυκεντρική κλινική μελέτη για την αξιολόγηση υπηρεσιών τηλεφροντίδας ασθενών με χρόνιες παθήσεις «RENEWING HEALTH». Citiesnet Α.Ε. σε συνεργασία με την Πνευμονολογική κλινική του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Υπεύθυνη νοσηλεύτρια για τη ΧΑΠ.
- 4/2010 – 5/2010: Πρακτική άσκηση σε χειρουργική κλινική του Ευγενιδείου Θεραπευτηρίου Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

- Συμμετοχή στη διδασκαλία του Μαθήματος «Σεμιναριακές διαλέξεις» του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής (Ακαδημαϊκά έτη: 2014-2015, 2015-2016 και 2016-2017)
- Ωρομίσθια εκπαιδευτικός στις Επαγγελματικές Σχολές μαθητείας (ΕΠΑΣ) του ΟΑΕΔ, Τμήμα Βοηθών Γενικής Νοσηλείας (Σχολικά έτη: 2016-2017 και 2017-2018)

ΑΛΛΕΣ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ

- Συμμετοχή σε δράσεις της Πνευμονολογικής κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την έγκαιρη διάγνωση πνευμονολογικών παθήσεων (ΧΑΠ, Βρογχικό Άσθμα, Πνευμονική Ίνωση, Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στο Ύπνο)

σε ειδικές ομάδες πληθυσμού όπως πυροσβέστες, αστυνομικούς, εργαζομένους δήμων, αθλητές, μαθητές, ρομά, μετανάστες, φυλακισμένους, κ.α.

- Συμμετοχή σε εκδηλώσεις που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της παγκόσμιας ημέρας ΧΑΠ και της παγκόσμιας ημέρας κατά του καπνίσματος με σπιρομετρήσεις και αντικαπνιστική παρέμβαση στο γενικό πληθυσμό

ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ

Αγγλικά: Άριστο επίπεδο (Γ2). Examination for the Certificate of Proficiency in English (ECPE), University of Michigan

ΆΛΛΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ

Γνώση και χρήση Η/Υ σε περιβάλλον Windows XP/Vista/7. Προγράμματα: Word, Excel, Access, PowerPoint. (Πιστοποίηση με ECDL Core Certificate 4.0)

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

- [Stafyla E](#), Kerenidi T, Gourgoulianis K. Chronic Obstructive Pulmonary Disease exacerbation frequency and severity, International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease 2013;8:533–535
- [Stafyla E](#), Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulianis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. International Journal of COPD 2017;12:461–466
- [Stafyla E](#), Geitona M, Kerenidi T, Economou A, Daniil Z, Gourgoulianis KI. The annual direct costs of stable COPD in Greece. International Journal of COPD 2018;13:309-315

- Stafyla E, Kotsiou O, Deskata K, Gourgoulisanis KI. Missed diagnosis and overtreatment of COPD among smoking primary care population in Central Greece: Old problems persist. International Journal of COPD (υπό έκδοση)

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

Ανακοινώσεις σε διεθνή συνέδρια

- Kerenidi T , Stafyla E, Dafoulas G, Giannakakos C, Pinaka M, Karetsi E, Stafylas P, Theodorou K, Pexlivanoglou P, Mavrodi F, Aletras V, Gourgoulisanis K. Short-term telemonitoring program after hospital discharge for COPD exacerbation: Greek pilot of the Renewing Health multicenter randomized trial. Προφορική ανακοίνωση στο European Respiratory Society (ERS) International Congress 2015, 25-30 Σεπτεμβρίου 2015, Amsterdam

Ανακοινώσεις σε ελληνικά συνέδρια

- Παρουσίαση δεδομένων μελέτης στην Περιφέρεια Θεσσαλίας για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ ως μέρος της ομιλίας του κ. Γουργουλιάνη Κωνσταντίνου, Καθηγητή πνευμονολογίας του Παν. Θεσσαλίας, με θέμα «Αντιμετώπιση των παροξύνσεων της ΧΑΠ με αντιβιοτική θεραπεία, με έμφαση στις νεότερες κινολόνες» - Ομάδες εργασίας Ελληνικού Κολλεγίου των Γενικών Ιατρών (Ε.ΚΟ.ΓΕΝ.ΙΑ), 12-14 Ιουλίου 2013, Valis Resort, Αγριά Βόλου
- Δαφούλας Γ, Σταφυλά Ε, Γιαννακάκος Χ, Πινακά Μ, Καρέτση Ε, Τσολάκη Β, Σταφυλάς Π, Θεοδώρου Κ, Πεχλιβάνογλου Π, Αλετράς Β, Γουργουλιάνης Κ, Κερενίδη Θ. Preliminary outcomes of short-term telemonitoring after hospital discharge for COPD exacerbation: Greek pilot of the Renewing Health multicenter randomized trial. Προφορική ανακοίνωση στο 22^ο πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο, 5-7 Δεκεμβρίου 2013, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα

- Σταφυλά Ε, Κερενίδη Θ, Γουργουλιάνης Κ. Η συχνότητα και οι παράγοντες κινδύνου των παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 22^ο πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο, 5-7 Δεκεμβρίου 2013, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα
- Σταφυλά Ε, Δαφούλας Γ, Γιαννακάκος Χ, Πινακά Μ, Καρέτση Ε, Σταφυλάς Π, Θεοδώρου Κ, Πεχλιβάνογλου Π, Αλετράς Β, Γουργουλιάνης Κ, Κερενίδη Θ. Πρόγραμμα τηλεπαρακολούθησης για ασθενείς που εξέρχονται από το νοσοκομείο μετά από παρόξυνση ΧΑΠ (πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη Renewing Health). Προφορική ανακοίνωση στο 23^ο πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο, 5-8 Νοεμβρίου 2014, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα
- Κουλουκούρας Χ, Σταφυλά Ε, Καρακατσάνης Ι, Γουργουλιάνης Κ, Κερενίδη Θ. Πιλοτική μελέτη συνεργασίας πνευμονολόγων με γιατρούς ΤΕΠ νομαρχιακού νοσοκομείου στην έγκαιρη διάγνωση της ΧΑΠ. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 23^ο πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο, 5-8 Νοεμβρίου 2014, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα
- Σταφυλά Ε, Γερογιάννη Ε, Κοντούλη – Γείτονα Μ, Γουργουλιάνης Κ, Κερενίδη Θ. Το φαρμακολογικό κόστος της σταθερής ΧΑΠ και οι παράγοντες κίνδυνου για παροξύνσεις. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, 26-29 Νοεμβρίου 2015, Hilton, Αθήνα
- Σταφυλά Ε, Κλεισιάρης Γ, Παναγής Π, Δρούγιας Β, Γιώτας Σ, Γουργουλιάνης Κ. Online ερωτηματολόγιο για την χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Αναρτημένη ανακοίνωση στο 24ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, 26-29 Νοεμβρίου 2015, Hilton, Αθήνα
- Σταφυλά Ε, Κοντούλη-Γείτονα Μ, Κερενίδη Θ, Οικονόμου Α, Δανιήλ Ζ, Γουργουλιάνης Κ. Το άμεσο κόστος της σταθερής ΧΑΠ στην Ελλάδα. Προφορική ανακοίνωση στο 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2017, Hilton, Αθήνα

- Κώτσιου Ο, Δεσκάτα Κ, Σταφυλά Ε, Γουργουλιάνης Κ. Απουσία σπιρομετρικής επιβεβαίωσης και υπερθεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας στον αγροτικό πληθυσμό της Θεσσαλίας. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 26ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο, 9-12 Νοεμβρίου 2017, Hilton, Αθήνα

ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ – ΣΥΝΕΧΗΣ ΕΠΙΜΟΡΦΩΣΗ

Παρακολούθηση 31 συνεδρίων και ημερίδων.

**«Ο ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΚΑΙ ΤΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ»**

ΕΙΡΗΝΗ ΣΤΑΦΥΛΑ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας - **(Επιβλέπων)**
2. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Τμ. Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. **Δρ. Μαρία Κοντούλη – Γείτονα**, Καθηγήτρια Οικονομικής Ανάλυσης Κοινωνικής Πολιτικής & Οικονομικών της Υγείας, Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η ΧΑΠ αποτελεί ένα χρόνια νόσημα του οποίου η εξέλιξη και η πορεία επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες, ενώ επιβαρύνει σημαντικά τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης και έχει σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις.

Σκοπός: Σκοπός της μελέτης ήταν η διερεύνηση των επιδημιολογικών και κλινικών χαρακτηριστικών των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ και των παραγόντων κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη και την πορεία της νόσου. Επιπρόσθετα, επιχειρήθηκε η εκτίμηση του άμεσου κόστους του πάσχοντος από σταθερή ΧΑΠ και η ανάλυση αυτού ανά στάδιο σοβαρότητας του νοσήματος και κατά κατηγορία κάλυψης των δαπανών.

Μεθοδολογία: Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από 245 ασθενείς με ΧΑΠ (άνδρες: 94,3%, μέση ηλικία: $69,5 \pm 8,8$ έτη) που επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας από 1/1/2014 έως 31/12/2015. Σε κάθε ασθενή πραγματοποιήθηκε σπιρομετρικός έλεγχος, λήψη ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση, ενώ καταγράφηκαν δεδομένα προκειμένου να υπολογιστεί το άμεσο κόστος της σταθερής νόσου. Για τον υπολογισμό του άμεσου κόστους καταγράφηκε η χρήση υπηρεσιών υγείας που αφορούσε τη διαχείριση της σταθερής νόσου τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξη των ασθενών στην μελέτη. Η εκτίμηση του κόστους πραγματοποιήθηκε με τη προσέγγιση bottom-up και οι δαπάνες υπολογίστηκαν ως μέσες τιμές ανά ασθενή σε ευρώ. Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων πραγματοποιήθηκε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS v. 20.

Αποτελέσματα: Οι ασθενείς με ΧΑΠ ήταν 11% /σταδίου I, 48,2% /σταδίου II, 29% /σταδίου III και 11,8% /σταδίου IV, ενώ σύμφωνα με τις ομάδες της GOLD 2016 οι ασθενείς ήταν 23,3% /ομάδας A, 15,5% /ομάδας B, 22,9% /ομάδας C και 38,4% /ομάδας D. Παρατηρήθηκε υψηλό ποσοστό ενεργών καπνιστών (44,9%) και αυξημένη χρήση υγειονομικών υπηρεσιών από τους πάσχοντες σε σταθερή νόσο ($7,19 \pm 5$ επισκέψεις ανά

ασθενή ανά έτος), ενώ σημαντικό ήταν το ποσοστό που λάμβανε συστηματικά εισπνεόμενα κορτικοειδή ως χρόνια αγωγή για τη νόσο (59,2%), αλλά και το ποσοστό των ασθενών με συννοσηρότητες (83,3%). Οι ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ (στάδια III-IV) είχαν 2,3 φορές και 4,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν συριγγμό ή δύσπνοια ως χρόνια συμπτώματα της νόσου [$p=0.002$ και $p=0.003$ αντίστοιχα] σε σύγκριση με τους ασθενείς σταδίων I-II, ενώ οι ασθενείς «υψηλού κινδύνου» (ομάδες C-D) είχαν 29,1 φορές αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις [OR:29.07, 95%CI: 8.81-95.92, $p=0.000$]. Το 60,4% των ασθενών ανέφερε τουλάχιστον μια παρόξυνση το τελευταίο έτος, ενώ το 42% των παροξύνσεων ήταν σοβαρές. Συχνές παροξύνσεις είχε το 19,6% του δείγματος με τις παροξύνσεις να αυξάνονται με την εξέλιξη της νόσου βάσει σταδίων ή ομάδων. Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ήταν πιθανότερο να πάσχουν από προχωρημένη νόσο [$p=0.002$] και είχαν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσηλευτούν λόγω παρόξυνσης [OR:2.5, 95%CI: 1.31-4.78, $p=0.005$]. Το μέσο ετήσιο άμεσο κόστος για τη σταθερή νόσο εκτιμήθηκε στα 1.034,55€ ανά ασθενή, εκ των οποίων τα 222,94€ (21,5%) αντιστοιχούσαν σε ιδιωτικές πληρωμές του ασθενή. Ο κυριότερος παράγοντας κόστους για τη διαχείριση της χρόνιας νόσου ήταν η φαρμακευτική αγωγή, η οποία αφορούσε σχεδόν το 71% των συνολικών δαπανών. Το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ήταν δύο με τρεις φορές υψηλότερο για τα άτομα με προχωρημένη νόσο (στάδια III-IV) σε σύγκριση με τους ασθενείς με νόσο σταδίων I-II [$p=0.000$] και ήταν διπλάσιο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) σε σύγκριση με τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B) [$p=0.000$].

Συμπεράσματα: Παρατηρείται υψηλό ποσοστό ενεργών καπνιστών, με έντονη συμπτωματολογία και συχνή παρουσία συνοδών νοσημάτων. Το μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών πάσχει από μετρίου ή σοβαρού βαθμού νόσο, ενώ περισσότεροι από τους μισούς πάσχοντες είναι υψηλού κινδύνου. Υπάρχει αυξημένη χρήση υγειονομικών υπηρεσιών από τους πάσχοντες με ΧΑΠ σε όλα τα στάδια της νόσου, ενώ πολλοί είναι οι παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εξέλιξη και τη πορεία της νόσου. Ανεξαρτήτως της βαρύτητας της νόσου, ένα σημαντικό ποσοστό εμφανίζει παροξύνσεις οι οποίες φαίνεται να σχετίζονται με πολλούς κλινικούς παράγοντες της νόσου. Οι

ασθενείς των ομάδων «υψηλού κινδύνου» φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για νοσηλείες λόγω παροξύνσεων, ενώ το ίδιο ισχύει και τα άτομα που εμφανίζουν συχνά παροξύνσεις. Ταυτόχρονα, το κόστος της σταθερής ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα υψηλό, με το μεγαλύτερο ποσοστό του κόστους για τη χρόνια αντιμετώπιση της νόσου να αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, ενώ τη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ στην Ελλάδα επιβαρύνονται κυρίως τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης. Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ φαίνεται να είναι ανάλογο της βαρύτητας της νόσου, ενώ είναι διπλάσιο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.

Λέξεις – κλειδιά: σταθερή ΧΑΠ, παράγοντες κινδύνου, παροξύνσεις ΧΑΠ, άμεσο κόστος, στάδια GOLD, ομάδες GOLD

ABSTRACT

Introduction: COPD is a chronic disease whose progression and natural course is affected by many factors, while it places a major burden on healthcare systems and has substantial social and economic effects.

Objective: The objective of the study was to investigate the epidemiological and clinical characteristics of COPD patients and the potential risk factors associated with the progression and natural course of the disease. Additionally, an estimation of the annual direct cost of stable COPD was attempted, also analyzed per disease stage and per patient's or payer's perspective.

Study Population and Methods: Data were collected from 245 COPD patients (males: 94.3%, mean age: 69.5 ± 8.8 years) who visited the outpatient units of the University Hospital of Larissa from 1/1/2014 to 31/12/2015. Each patient performed pulmonary function test, while medical history was taken and physical examination was performed. Moreover, the patients' direct cost during the maintenance phase was calculated, by recording the use of healthcare services during the maintenance phase in the 12 months prior to patient's enrollment. Cost estimates were conducted using bottom-up approach and costs were calculated as mean values per patient, in Euros. Statistical analysis was performed using SPSS v. 20.

Results: COPD patients were 11% of Stage I, 48.2% of Stage II, 29% of Stage III, and 11.8% of Stage IV, while according to GOLD 2016 groups the patients were 23.3% group A, 15.5% / group B, 22.9% / group C and 38.4% / group D. There was a significant proportion of current smokers (44,9%) and an increased use of healthcare services by patients with stable disease (7.19 ± 5 visits per patient per year). Also, a significant proportion of patients received inhaled corticosteroids as maintenance treatment (59.2%), and the percentage of patients with co-morbidities was remarkable (83.3%). Patients with advanced COPD (stages III-IV) were 2,3 times and 4,2 times more likely to report wheezing or dyspnea as chronic symptoms of the disease [$p=0.002$ and $p=0.003$ respectively] compared to patients with stage I-II disease, while high-risk patients (groups

C-D) had a 29.1-fold increased risk of severe exacerbations [OR:29.07, 95%CI:8.81-95.92, p=0.000]. 60.4% of patients reported at least one exacerbation during the last year, while 42% of the exacerbations reported were severe. Frequent exacerbations were evident in 19.6% of the sample with exacerbations increasing with disease progression based on stages or groups. Patients with frequent exacerbations were more likely to suffer from advanced disease [p = 0.002] and were 2.5 times more likely to be hospitalized due to exacerbation [OR: 2.5, 95% CI: 1.31-4.78, p = 0.005]. The mean annual direct cost for stable disease was estimated at €1,034.55 per patient, of which €222.94 (21,5%) corresponded to out-of-pocket payments. The key cost driver was pharmaceutical treatment, which reflected almost 71% of the total expenses for the management of stable disease. The mean annual per-patient cost was two to three times higher for those with advanced disease (stages III-IV) compared to those with stages I-II disease [p=0.000] and it was doubled for “high-risk” patients (groups C-D) compared to “low-risk” patients (groups A-B) [p=0.000].

Conclusions: There is a high percentage of active smokers, with increased respiratory symptoms and frequent presence of concomitant diseases. The majority of patients suffer from moderate or severe disease, and more than half of them are at high risk. There is increased use of health services by COPD patients at all stages of the disease and many risk factors were found to affect the progression and natural course of the disease. Regardless of disease severity, a significant proportion of patients reports exacerbations, which are appeared to be associated with many clinical factors of the disease. Patients in "high risk" groups appear to have a particularly high risk for hospitalizations due to exacerbations, as they do those who report frequent exacerbations. Moreover, the cost of stable COPD is remarkable with the key cost driver to be pharmaceutical treatment and social insurance funds the key payer for treating COPD patients in Greece. The cost of stable disease is proved proportional to the severity of COPD and it is doubled in patients of high-risk groups.

Keywords: stable COPD, risk factors, COPD exacerbations, direct cost, GOLD stages, GOLD groups

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή σελ. 23

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια..... σελ. 27

1.1 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια – Ορισμός σελ. 29

1.2 Επιδημιολογία..... σελ. 30

1.3 Αιτιολογία – Παράγοντες Κινδύνου σελ. 34

1.4 Κλινική Εικόνα – Διάγνωση ΧΑΠ..... σελ. 35

1.5 Εκτίμηση βαρύτητας – Σταδιοποίηση της ΧΑΠ σελ. 40

1.6 Θεραπευτική προσέγγιση σταθερής νόσου σελ. 42

1.7 Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ σελ. 45

Κεφάλαιο 2: Αποτίμηση του κόστους της ασθένειας..... σελ. 59

2.1 Μεθοδολογία εκτίμησης κόστους..... σελ. 62

2.2 Εκτίμηση κόστους της ασθένειας..... σελ. 67

2.3 Το κόστος της ΧΑΠ σελ. 69

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3: Μεθοδολογία της έρευνας..... σελ. 75

3.1 Σκοπός..... σελ. 77

3.2 Πληθυσμός μελέτης..... σελ. 77

3.3 Καταγραφή δεδομένων μελέτης σελ. 78

3.4 Επεξεργασία και κατηγοριοποίηση δεδομένων σελ. 80

3.5 Κοστολόγηση σταθερής νόσου σελ. 82

3.6 Στατιστική επεξεργασία..... σελ. 85

Κεφάλαιο 4: Αποτελέσματα μελέτης σελ. 87

4.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού σελ. 89

4.2 Χαρακτηριστικά νόσου σελ. 91

4.3 Παροξύνσεις της ΧΑΠ σελ. 98

4.4 Ειδικές κατηγορίες ασθενών	σελ. 110
4.5 Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ	σελ. 123
Κεφάλαιο 5: Συζήτηση – Συμπεράσματα – Προτάσεις	σελ. 135
5.1 Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ.....	σελ. 137
5.2 Το κόστος της ΧΑΠ	σελ. 147
5.3 Περιορισμοί της μελέτης	σελ. 150
5.4 Συμπεράσματα - Προτάσεις	σελ. 151
Βιβλιογραφία.....	σελ. 155
Παραρτήματα	
Παράρτημα I: Υπόδειγμα CRF	σελ. 169
Παράρτημα II: COPD Assessment Test (CAT)	σελ. 177
Παράρτημα III: Παρουσιάσεις και δημοσιεύσεις που προέκυψαν από τη παρούσα διδακτορική διατριβή	σελ. 181

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια φλεγμονώδης νόσος των πνευμόνων που χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής του αέρα των αεραγωγών ή/και κυψελιδικές ανωμαλίες που συνήθως προκαλούνται από σημαντική έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια, και κυρίως προκαλείται από το κάπνισμα ⁽¹⁾. Η ΧΑΠ αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως. Πολλοί άνθρωποι υποφέρουν από αυτή για χρόνια και πεθαίνουν πρόωρα εξαιτίας της νόσου και των επιπλοκών της. Σύμφωνα με εκτιμήσεις του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.), σήμερα 65 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ⁽²⁾. Παγκοσμίως αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου ⁽¹⁾ και προβλέπεται να αυξηθεί περισσότερο από 30% μέσα στις επόμενες δεκαετίες λόγω της συνεχούς έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ και της γήρανσης του πληθυσμού. Οι εκτιμήσεις δείχνουν ότι η ΧΑΠ το 2030 θα αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως ⁽²⁾.

Ταυτόχρονα, η ΧΑΠ είναι μία νόσος που επιβαρύνει σημαντικά κάθε εθνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, δεδομένου ότι ο επιπολασμός της ασθένειας και η διάρκεια της νόσου για τους ασθενείς, οι ιατρικές δαπάνες για τη θεραπεία της ΧΑΠ και το έμμεσο κόστος της νοσηρότητας μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό βάρος και έχουν σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις ^{(3), (4)}. Πιο συγκεκριμένα, δεδομένα από τις Ηνωμένες Πολιτείες αναφέρουν πως για το 2010 η συνολική οικονομική επιβάρυνση της ΧΑΠ εκτιμήθηκε στα 49,9 δισεκατομμύρια δολάρια ⁽⁵⁾, ενώ στην Ευρώπη, το κόστος της ΧΑΠ υπολογίστηκε στα 48,4 δισεκατομμύρια ευρώ για το 2011 ⁽⁶⁾. Στη χώρα μας σχεδόν εννέα ενήλικες καπνιστές στους 100 πάσχουν από τη νόσο, που σημαίνει ότι περίπου 700.000 Έλληνες νοσούν. Από αυτούς περίπου οι μισοί δε γνωρίζουν ότι πάσχουν, ενώ οι μισοί πάσχοντες συνεχίζουν να καπνίζουν ⁽⁷⁾. Παράλληλα, το κόστος της νόσου στην Ελλάδα έχει εκτιμηθεί από περιορισμένο αριθμό μελετών. Σε πρόσφατη μελέτη αναφέρετε συνολικό κόστος 4730€ ανά πάσχοντα ⁽⁸⁾, ενώ σε άλλη

μελέτη αναφέρεται μόνο το κόστος των σοβαρών παροξύνσεων που εκτιμήθηκε στα 1711€⁽⁹⁾.

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής ήταν να μελετήσουμε τους πόρους που σχετίζονται με τη διαχείριση των πασχόντων από ΧΑΠ που προσήλθαν στα Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας. Διερευνήσαμε λοιπόν τα επιδημιολογικά και κλινικά χαρακτηριστικά των πασχόντων και τους παράγοντες κινδύνου που επηρεάζουν την εξέλιξη και την πορεία της νόσου. Ταυτόχρονα, επιχειρήσαμε την οικονομική αποτίμηση του νοσήματος, υπολογίζοντας το άμεσο κόστος του πάσχοντος από σταθερή ΧΑΠ, και αναλύσαμε το κόστος αυτό με βάση τα στάδια βαρύτητας και τις ομάδες της νόσου και με βάση το ποιος επιβαρύνεται τις δαπάνες αυτές (ασθενής ή ασφαλιστικός φορέας). Για την υλοποίηση ως εκ τούτου η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελείται από το γενικό και ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος επιχειρείται η ανάδειξη του νοσήματος, της επιδημιολογίας, των χαρακτηριστικών και της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, αλλά και η οικονομική αποτίμηση και επιβάρυνση της νόσου, ενώ στο ειδικό μέρος περιγράφεται ο σκοπός και η μεθοδολογία της έρευνας και παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της διδακτορικής διατριβής. Τέλος, ακολουθεί η συζήτηση και ο σχολιασμός των αποτελεσμάτων καθώς και οι περιορισμοί, τα συμπεράσματα και οι προτάσεις που προκύπτουν από τη παρούσα διατριβή.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1:

Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

1.1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια – Ορισμός

Τη δεκαετία του 1990, οι δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενοι ορισμοί της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) ήταν αυτοί που προτάθηκαν από την European Respiratory Society (ERS) και την American Thoracic Society (ATS). Η ERS όρισε ότι «η ΧΑΠ είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή και βραδεία βίαιη εκκένωση των πνευμόνων - χαρακτηριστικά που δεν μεταβάλλονται σημαντικά με την πάροδο του χρόνου. Η απόφραξη των αεραγωγών εξελίσσεται, κατά κύριο λόγο αργά, και είναι μη αναστρέψιμη. Η απόφραξη των αεραγωγών οφείλεται σε ποικίλους συνδυασμούς νόσων των αεραγωγών και εμφυσήματος». Ομοίως η ATS όρισε τη ΧΑΠ ως «μια νόσο που χαρακτηρίζεται από την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών, λόγω χρόνιας βρογχίτιδας ή εμφυσήματος. Η απόφραξη των αεραγωγών είναι γενικά προοδευτική, μπορεί να συνοδεύεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και μπορεί να είναι εν μέρει αναστρέψιμη»⁽¹⁰⁾.

Οι παλαιότεροι ορισμοί έδιναν έμφαση στους όρους «εμφύσημα» και «χρόνια βρογχίτιδα», οι οποίοι δεν χρησιμοποιούνται πλέον για τον ορισμό της ΧΑΠ. Ο πιο πρόσφατος ορισμός της ΧΑΠ διατυπώθηκε το 2017 από την Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) και ορίζεται ως «μια νόσος που χαρακτηρίζεται από επίμονα αναπνευστικά συμπτώματα και περιορισμό της ροής του αέρα των αεραγωγών ή/και κυψελιδικές ανωμαλίες που συνήθως προκαλούνται από σημαντική έκθεση σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια. Ο χρόνιος περιορισμός της ροής του αέρα που είναι χαρακτηριστικός της ΧΑΠ προκαλείται από το συνδυασμό νόσου των μικρών αεραγωγών (π.χ. αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και καταστροφής του παρεγχύματος (εμφύσημα) καθένα από τα οποία συνεισφέρει σε διαφορετικό βαθμό από άτομο σε άτομο»⁽¹¹⁾.

1.2. Επιδημιολογία

Η ΧΑΠ αποτελεί κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως, και οδηγεί σε σημαντική και διαρκώς αυξανόμενη οικονομική και κοινωνική επιβάρυνση. Τα στοιχεία που αφορούν τη συχνότητα και τη νοσηρότητα υποτιμούν σε μεγάλο βαθμό τη συνολική επιβάρυνση της ΧΑΠ, καθώς είναι μια ασθένεια που συνήθως δεν διαγιγνώσκεται μέχρι να είναι κλινικά εμφανής και σε προχωρημένο στάδιο ⁽¹²⁾.

Η ΧΑΠ είναι μια από τις πιο σημαντικές αιτίες θανάτου παγκόσμια. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Π.Ο.Υ.), η ΧΑΠ που το 2002 αποτελούσε την πέμπτη αιτία θανάτου παγκοσμίως ⁽²⁾ προβλέπεται να γίνει η τρίτη αιτία θανάτου παγκοσμίως μέχρι το 2030 ⁽¹³⁾. Αυτή η αυξημένη θνησιμότητα οφείλεται στην διαρκώς αυξανόμενη συνήθεια καπνίσματος και τις δημογραφικές εξελίξεις (πχ. γήρανση πληθυσμού) ^{(14), (15)}. Ταυτόχρονα, η ΧΑΠ η οποία κάποτε ήταν συχνότερη στους άνδρες, τείνει πλέον να επηρεάζει το ίδιο άνδρες και γυναίκες, τόσο λόγω της αυξημένης χρήσης καπνού στις γυναίκες των χωρών υψηλού εισοδήματος, όσο και λόγω της υψηλής έκθεσης σε εσωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση (καύση βιομάζας που χρησιμοποιείται για θέρμανση ή μαγείρεμα) στις χώρες χαμηλού εισοδήματος ⁽¹³⁾. Σήμερα, ο Π.Ο.Υ. κατατάσσει τη ΧΑΠ ως την τρίτη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως μετά την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ., η ΧΑΠ το 2012 ήταν αιτία για 3.1 εκατομμύρια θανάτους, ποσοστό που αντανακλά στο 5,6% των θανάτων του παγκόσμιου πληθυσμού ⁽¹⁶⁾. Πιο πρόσφατα δεδομένα από τον Π.Ο.Υ. αναφέρουν ότι το 2015 η νόσος ήταν υπεύθυνη για 3,17 εκατομμύρια θανάτους, ενώ η Global Burden of Disease Study ανέφερε ο αριθμός των πασχόντων το 2016 έφτασε στα 251 εκατομμύρια παγκοσμίως. Ταυτόχρονα, το 90% των θανάτων από ΧΑΠ συμβαίνει σε χώρες χαμηλού ή μεσαίου εισοδήματος ⁽¹⁷⁾. Στις χώρες αυτές περίπου το ένα τρίτο των πρώιμων θανάτων από ΧΑΠ οφείλεται σε έκθεση σε οικιακή ατμοσφαιρική ρύπανση, η οποία επιβαρύνει εξίσου σημαντικά άνδρες και γυναίκες ⁽¹⁸⁾.

Στις Ηνωμένες Πολιτείες, η ΧΑΠ επηρεάζει περισσότερο από 5% του ενήλικου πληθυσμού, αποτελεί την τρίτη κύρια αιτία θανάτου και η 12η κύρια αιτία νοσηρότητας⁽⁵⁾. Σε μελέτη που δημοσιεύθηκε το 2005 από τους Jemal και συν.⁽¹⁹⁾ αναφέρεται ότι μεταξύ των 6 κυριότερων αιτιών θανάτου στις ΗΠΑ (καρκίνος, καρδιακή νόσος, ΧΑΠ, σακχαρώδης διαβήτης, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και ατυχήματα) η ΧΑΠ είναι η μοναδική που παρουσιάζει σταθερά αυξητική τάση από το 1970, ενώ πιο συγκεκριμένα αναφέρει ότι τα ποσοστά θνησιμότητας για τη ΧΑΠ αυξήθηκαν από 21,4% το 1970 σε 43,4% το 2002⁽¹⁹⁾.

Όσον αφορά τα στοιχεία επιπολασμού της νόσου που είναι διαθέσιμα, υπάρχει μεγάλος αριθμός επιδημιολογικών μελετών που αφορούν κυρίως τις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, ενώ πιο πρόσφατες μελέτες συμπεριλαμβάνουν και άλλες περιοχές. Ωστόσο, ο επιπολασμός της ΧΑΠ στις διάφορες χώρες παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση κυρίως λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας που ακολουθείται για τον υπολογισμό του στις διάφορες μελέτες. Τα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται και η διαφορετική αναλυτική προσέγγιση, δυσκολεύουν ακόμη περισσότερο την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς το μέγεθος του προβλήματος παγκοσμίως.

Μια πρόσφατη μεγάλη επιδημιολογική μελέτη που εξέτασε τον επιπολασμό της ΧΑΠ είναι η μελέτη BOLD⁽²⁰⁾, η οποία περιλαμβάνει στοιχεία από 17 χώρες παγκοσμίως (ΗΠΑ, Καναδάς, Αυστραλία, Νότιος Αφρική, Φιλιππίνες, Ινδία, Τουρκία, Αυστρία, Ισλανδία, Γερμανία, Πολωνία, Νορβηγία, Σουηδία, Ηνωμένο Βασίλειο, Πορτογαλία, Ολλανδία και Εσθονία). Στη μελέτη αυτή, συμπεριλήφθηκαν άτομα ηλικίας >40 ετών που ζούσαν σε μια καλά προσδιορισμένη διοικητική περιοχή, όπου ο πληθυσμός ξεπερνούσε τους 150.000 κατοίκους. Στον πληθυσμό της μελέτης έγινε σπιρομέτρηση και καταγράφηκαν δεδομένα για την κατάσταση υγείας των συμμετεχόντων, τα οποία έδειξαν ότι η ΧΑΠ είναι συχνότερη στους άνδρες μεγαλύτερης ηλικίας, με χαμηλότερο δείκτη μάζας σώματος (BMI), χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο και υψηλότερη συχνότητα καρδιακών παθήσεων, υπέρτασης και αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου συγκριτικά με τους συμμετέχοντες χωρίς ΧΑΠ, ενώ οι πάσχοντες από τη νόσο βρέθηκε να έχουν χαμηλότερο επίπεδο σωματικής και ψυχικής υγείας. Στη μελέτη αυτή, ο επιπολασμός της

ΧΑΠ ήταν $10,1 \pm 4,8\%$, ενώ πιο αναλυτικά ανά φύλο ήταν $11,8 \pm 7,9\%$ για τους άνδρες και $8,5 \pm 5,8\%$ για τις γυναίκες ⁽²¹⁾. Επιπλέον, σύμφωνα με μια συστηματική ανασκόπηση και μετά-ανάλυση 67 μελετών που πραγματοποιήθηκε με βάση τα αποτελέσματα από 28 χώρες, τη περίοδο από το 1990 έως το 2004, έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι μεγαλύτερος σε καπνιστές και πρώην καπνιστές σε σύγκριση με μη-καπνιστές, σε άτομα >40 ετών, σε σύγκριση με ασθενείς νεότερης ηλικίας και στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες, ενώ βάσει των μελετών αυτών προέκυψε ότι ο επιπολασμός της νόσου σε άτομα >40 ετών είναι 9-10% ⁽²²⁾.

Στη Λατινική Αμερική, η μελέτη PLATINO που προσδιόρισε τον επιπολασμό σε 5 χώρες, διαπίστωσε ότι ο επιπολασμός της νόσου κυμαινόταν από 7,8% έως 19,4% στο γενικό πληθυσμό, και από 18,4% έως 32,1% σε άτομα ηλικίας >60 ετών ⁽²³⁾. Την ίδια περίοδο στην Ευρώπη, στη μελέτη NICE - που αφορούσε δείγμα γενικού πληθυσμού στη περιοχή του Μπέλφαστ - ο επιπολασμός της ΧΑΠ κυμαινόταν για τους άνδρες από 4,9% (40-49 ετών) έως 12,3% (60-69 ετών) και σε γυναίκες, από 1,4% (40-49 ετών) έως 4,5% (60-69 ετών) ⁽²⁴⁾.

Σε ότι αφορά τα επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα, δεδομένα έχουμε από την μελέτη των Συχλετίδη και συν. ⁽²⁵⁾ που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Ελλάδα. Στη μελέτη συμμετείχαν 6.112 άτομα ηλικίας 21-80 ετών από 3 διαφορετικές κατηγορίες περιοχών (αστική, ορεινή και βιομηχανική), και ο επιπολασμός κατά μέσο όρο ήταν 5,6% (8,2% μεταξύ των ανδρών και 2,5% μεταξύ των γυναικών) ⁽²⁵⁾. Άλλη έρευνα για την Ελλάδα αναφέρει πως ο επιπολασμός της ΧΑΠ σε πληθυσμό >35 ετών, με ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 100 τσιγάρα, είναι 8,4%, ενώ ο τυποποιημένος ανά φύλο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι 11,6% για τους άνδρες και 4,8% για τις γυναίκες. Με βάση τις περιοχές που μελετήθηκαν, ο επιπολασμός ήταν 6% για την Αθήνα, 10,1% για τις άλλες αστικές περιοχές, 8,5% για τις ημιαστικές περιοχές και 9,1% για τις αγροτικές περιοχές, ενώ το υψηλότερο ποσοστό καταγράφηκε στους άνδρες αγροτικών περιοχών (15,1%) ⁽²⁶⁾. Τέλος, σε έρευνα που διεξήχθη σε 15 κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας στη Θεσσαλία, σε μια περίοδο 18 μηνών, η ΧΑΠ διαγνώστηκε σε 281 από τα 1.526 άτομα που παρέχουν έναν γενικό επιπολασμό της νόσου στο 18,4% του πληθυσμού ⁽²⁷⁾. Οι

ασθενείς με νεοδιαγνωσμένη νόσο αντιπροσώπευαν το 69% του πληθυσμού, ενώ το 73,7% των ασθενών με ΧΑΠ έπασχε από νόσο Σταδίου II ή υψηλότερο. Στη συγκεκριμένη μελέτη οι ασθενείς με ΧΑΠ ήταν συχνότερα άνδρες, μεγαλύτερης ηλικίας και με χαμηλότερο BMI σε σύγκριση με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ ⁽²⁷⁾.

Παράλληλα, σημαντικό θεωρείται και το γεγονός ότι η ΧΑΠ είναι μια νόσος που είναι ιδιαίτερα υποεκτιμημένη και υποδιαγνωσμένη παγκοσμίως ^{(27), (28)}, τόσο από τους παρόχους υγειονομικής περίθαλψης όσο και από τους ασθενείς ⁽²⁹⁾. Το γεγονός ότι πολλοί ασθενείς σταδίου I μπορεί να παραμένουν ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάζουν συμπτώματα τα οποία δεν εκλαμβάνονται από τους ίδιους ως κατά ανάγκη παθολογικά, υποδηλώνει ότι τόσο οι παγκόσμιες όσο και οι εθνικές εκτιμήσεις υποεκτιμούν τον επιπολασμό της ΧΑΠ ⁽³⁰⁾. Τα διαθέσιμα δεδομένα από Ευρώπη και Ηνωμένες Πολιτείες αναφέρουν ότι τα ποσοστά υποδιάγνωσης της νόσου διαφέρουν σημαντικά μεταξύ διαφορετικών χωρών και διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων με τις εκτιμήσεις να κυμαίνονται από 12% έως και 86% ^{(31), (32), (33)}. Στην Ελλάδα, το ποσοστό αδιάγνωστων ασθενών είναι υψηλό, αφού σύμφωνα με τη μελέτη των Spyrgatos και συν. ⁽²⁸⁾ το 52,6% των ασθενών με ΧΑΠ παραμένει αδιάγνωστο.

Επιπλέον, η νόσος παρουσιάζει υψηλή επιβάρυνση, τόσο σε οικονομικό (άμεσο κόστος ιατροφαρμακευτικών υπηρεσιών) όσο και σε κοινωνικό επίπεδο (έμμεσο κόστος από την έλλειψη παραγωγικότητας). Η ΧΑΠ δημιουργεί αυξημένη οικονομική επιβάρυνση στα υγειονομικά συστήματα κάθε χώρας, εξαιτίας της διάρκειας, της συχνότητας και των επιπλοκών που προκαλεί στους ασθενείς η εμφάνιση και η παρουσία της. Πρόσφατες εκτιμήσεις αναφέρουν ότι η συνολική οικονομική επιβάρυνση της νόσου στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμήθηκε στα 49,9 δισεκατομμύρια δολάρια για το 2010, με το συνολικό άμεσο κόστος της ιατρικής περίθαλψης είναι περίπου 29,5 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως ⁽⁵⁾, ενώ στην Ευρώπη, το κόστος της ΧΑΠ υπολογίστηκε στα 48,4 δισεκατομμύρια ευρώ για το 2011, εκ των οποίων τα 23,3 δισεκατομμύρια ευρώ αφορούσαν άμεσες δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη ⁽⁶⁾.

Όσον αφορά δε τη κοινωνική επιβάρυνση της νόσου φαίνεται ότι η ΧΑΠ έχει σημαντικές επιπτώσεις, καθώς είναι υψηλό το ποσοστό ασθενών όπου παρουσιάζεται περιορισμός των βασικών δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής, αλλά και συχνή απουσία από την εργασία λόγω της ασθένειας ⁽²⁹⁾. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη των Mannino και συν. ⁽³⁴⁾ αναφέρεται ότι σχεδόν το 40% των πασχόντων παρουσίαζε κάποιο περιορισμό στις δραστηριότητες του, με το αντίστοιχο ποσοστό να είναι 18% για τους μη-πάσχοντες. Ταυτόχρονα, στην ανασκόπηση των Hartert και συν. ⁽³⁵⁾ αναφέρεται ότι περισσότεροι από 190.000 άνθρωποι ηλικίας ≥ 65 ετών έχουν λάβει Κοινωνική Ασφάλιση ανικανότητας, εξαιτίας αναπνευστικών νόσων και κυρίως λόγω ΧΑΠ.

1.3. Αιτιολογία – Παράγοντες κινδύνου

Η ΧΑΠ είναι μια νόσος του αναπνευστικού η οποία προέρχεται από την αλληλεπίδραση τόσο της έκθεσης σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, όσο και της γενετικής προδιάθεσης. Το κάπνισμα ενοχοποιείται σαφώς ως ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου, παρόλο που η ΧΑΠ φαίνεται να προσβάλει μόνο 15-20% των καπνιστών. Το ποσοστό αυτό βέβαια, πιθανότατα να είναι υποτιμημένο, λόγω της γενικότερης υποδιάγνωσης της νόσου ^{(12), (36)}.

Ωστόσο, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που μπορεί να αυξάνουν τον κίνδυνο για ΧΑΠ, να επηρεάζουν την βαρύτητα της νόσου και πιθανόν να προκαλούν ΧΑΠ ακόμα και σε μη καπνιστές. Έτσι, πέραν από τον καπνό του τσιγάρου, οι κύριοι περιβαλλοντικοί παράγοντες που σχετίζονται με την νόσο είναι η ατμοσφαιρική ρύπανση, η επαγγελματική έκθεση σε επιβλαβείς σκόνες και αέρια, οι λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών, η κοινωνικό-οικονομική κατάσταση και η γενετική προδιάθεση ^{(12), (37)}. Παράλληλα, υπάρχουν παράγοντες κινδύνου που θα μπορούσαν να σχετίζονται με τα πρώτα χρόνια της ζωής ενός ατόμου. Τέτοιες περιπτώσεις είναι το παιδικό άσθμα, το παθητικό

κάπνισμα και οι λοιμώξεις αναπνευστικού σε νεαρή ηλικία, καθώς φαίνεται να σχετίζονται ισχυρά με την μειωμένη λειτουργία των πνευμόνων στην μετέπειτα ζωή ⁽³⁸⁾. Τέλος, όσον αφορά τους γενετικούς παράγοντες, η ανεπάρκεια της α₁-αντιθρυψίνης αποτελεί τον μοναδικό γενετικό παράγοντα που αποδεδειγμένα αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της νόσου, ενώ διερευνούνται αρκετά πιθανά γονίδια που προδιαθέτουν στην ανάπτυξη της ΧΑΠ ^{(14), (36)}.

Παράλληλα, αν και δεν υπάρχει ξεκάθαρη αιτιολογική σχέση της ΧΑΠ με διάφορες συννοσηρότητες, φαίνεται να επηρεάζεται και από άλλες χρόνιες παθήσεις όπως τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το σακχαρώδη διαβήτη και τα μυοσκελετικά νοσήματα, οδηγώντας πιθανόν σε περαιτέρω επιδείνωση της κατάστασης της υγείας του ασθενή. Σημαντική βέβαια στην ΧΑΠ θεωρείται και η κατάθλιψη καθώς φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένη στους συγκεκριμένους ασθενείς σε σχέση με άλλους χρονίως πάσχοντες ⁽³⁹⁾.

1.4. Κλινική εικόνα – Διάγνωση ΧΑΠ

Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΧΑΠ είναι ο χρόνιος βήχας, η παραγωγή πτυέλων και η δύσπνοια κατά την κόπωση. Η διάγνωση της νόσου θα πρέπει να ερευνάζεται σε κάθε ασθενή με τα παραπάνω συμπτώματα, κυρίως αν υπάρχει ιστορικό εκθέσεως σε παράγοντες που συμβάλουν στην παθογένεια της νόσου, όπως το κάπνισμα και η έκθεση σε σκόνες και χημικά. Κλινικά συμπτώματα όπως η δύσπνοια και ο παρατεταμένος χρόνος δυναμικής εκπνοής, συχνά θέτουν την υποψία της διαγνώσεως της ΧΑΠ. Ωστόσο, η διάγνωση της νόσου θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με σπιρομέτρηση ^{(40), (14)}.

Αξιολόγηση των συμπτωμάτων

Η δύσπνοια, το πιο χαρακτηριστικό σύμπτωμα της ΧΑΠ, είναι ο λόγος που οι περισσότεροι ασθενείς αναζητούν ιατρική φροντίδα και αποτελεί σημαντική αιτία αναπηρίας και άγχους που συνδέεται με την ασθένεια. Όσο η πνευμονική λειτουργία επιδεινώνεται, η δύσπνοια γίνεται όλο και πιο ενοχλητική. Ο χρόνιος βήχας αποτελεί συχνά το πρώτο σύμπτωμα της ΧΑΠ που αναπτύσσεται και συχνά προηγείται των συμπτωμάτων της δύσπνοιας. Μπορεί αρχικά να είναι διαλείπων, αλλά σταδιακά αρχίζει να είναι παρόν καθημερινά, συχνά καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Υπάρχουν όμως και περιπτώσεις που υπάρχει σημαντικός περιορισμός της ροής του αέρα χωρίς όμως την παρουσία βήχα. Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν και αυξημένη παραγωγή πτυέλων έπειτα από έναν επίμονο βήχα. Παράλληλα, ο συριγμός και το σφίξιμο στο στήθος είναι μη ειδικά συμπτώματα που μπορεί να συνυπάρχουν και μπορεί να διαφέρουν τόσο μεταξύ ημερών, όσο και κατά τη διάρκεια μιας ημέρας. Ωστόσο, η απουσία του συριγμού ή του σφιξίματος στο στήθος δεν αποκλείει τη διάγνωση της ΧΑΠ. Τέλος, η απώλεια βάρους, η ανορεξία, και η ψυχιατρική νοσηρότητα, ιδιαίτερα τα συμπτώματα της κατάθλιψης ή/και του άγχους, είναι κοινά προβλήματα σε προχωρημένη νόσο ⁽¹⁴⁾.

Ιατρικό ιστορικό

Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό είναι απαραίτητο προκειμένου να διαπιστωθεί αν ένας ασθενής πάσχει ή όχι από ΧΑΠ. Το ατομικό ιστορικό θα πρέπει να αξιολογεί τα ακόλουθα:

- ✓ Συμπτώματα αναπνευστικού (χρόνιος βήχας, απόχρεμψη, δύσπνοια)
- ✓ Καπνιστική συνήθεια – Θετικό ιστορικό καπνίσματος
- ✓ Έκθεση σε παράγοντες κινδύνου (ρύποι, σκόνες, άλλα χημικά) – Επαγγελματική έκθεση
- ✓ Οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ ή άλλων χρόνιων αναπνευστικών νόσων

- ✓ Προηγούμενο ιατρικό ιστορικό (άσθμα, αλλεργία, ιγμορίτιδα, ρινικοί πολύποδες, λοιμώξεις αναπνευστικού στην παιδική ηλικία, άλλες αναπνευστικές παθήσεις)
- ✓ Ρυθμός ανάπτυξης των συμπτωμάτων
- ✓ Ιστορικό αναπνευστικών λοιμώξεων, εξάρσεων ή προηγούμενων νοσηλειών για αναπνευστική διαταραχή
- ✓ Συνοδά νοσήματα (όπως καρδιαγγειακές νόσοι, κακοήθειες, οστεοπόρωση, μυοσκελετικές διαταραχές, οι οποίες μπορεί συμβάλλουν εξίσου στο περιορισμό της δραστηριότητας)
- ✓ Επιπτώσεις της νόσου στην καθημερινή ζωή του ασθενούς (περιορισμός στη δραστηριότητα, χαμένες εργατώρες και οικονομικές επιπτώσεις, επιπτώσεις στην καθημερινότητα της οικογένειας, συναισθήματα κατάθλιψης ή άγχους)
- ✓ Κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη του ασθενή
- ✓ Πιθανότητες μείωσης των παραγόντων κινδύνου (διακοπή καπνίσματος, αποφυγή παθητικού καπνίσματος κλπ) ^{(40), (14)}.

Φυσική εξέταση

Παρά το γεγονός ότι αποτελεί ένα σημαντικό μέρος της φροντίδας του ασθενούς, η κλινική εξέταση σπάνια βοηθά στην διάγνωση της ΧΑΠ ⁽¹⁴⁾. Μια φυσιολογική φυσική εξέταση μπορεί να είναι κοινή στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ. Ωστόσο, καθώς η νόσος εξελίσσεται, κάποια ευρήματα μπορεί να γίνονται εμφανή και σε προχωρημένα στάδια να είναι σαφώς παθολογικά ⁽¹²⁾. Σημεία περιορισμού της ροής του αέρα, συχνά δεν υπάρχουν έως ότου η βλάβη της λειτουργίας των πνευμόνων να είναι σημαντική, ενώ ο εντοπισμός τους έχει μια σχετικά χαμηλή ευαισθησία και ειδικότητα ⁽¹⁴⁾.

Η φυσική εξέταση θα πρέπει να στοχεύει στην εκμαίευση πληροφοριών για τη παρουσία του αναπνευστικών και συστηματικών επιδράσεων από τη νόσο. Έτσι, σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να ελέγχεται ο αναπνευστικός ρυθμός, το βάρος και το

ύψος τους ⁽¹²⁾. Από την άλλη, όσον αφορά τα σημεία από την φυσική εξέταση, οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν παράταση εκπνοής, συριγμό, αυξημένη αναπνευστική συχνότητα, υπερδιάταση πνευμόνων, επιπέδωση ημιδιαφραγμάτων, μείωση αναπνευστικού ψιθυρίσματος, αναπνοή με προπέτεια χείλεων, χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών, εισολκή κατώτερου θωρακικού κλωβού και οιδήματα κάτω άκρων ⁽⁴⁰⁾.

Εργαστηριακές και άλλες εξετάσεις

Σπιρομέτρηση: Η σπιρομέτρηση είναι μία εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας που μετρά την παρουσία και τη σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών ⁽⁵⁾. Είναι η πλέον χρησιμοποιούμενη και αντικειμενική εξέταση που χρησιμοποιείται για την διάγνωση της ΧΑΠ, αν και δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως το μόνο διαγνωστικό τεστ, γιατί παρά την καλή ευαισθησία της μεθόδου, έχει χαμηλή ειδικότητα ⁽¹⁾. Σε συμπτωματικούς ασθενείς, η σπιρομέτρηση είναι χρήσιμη προκειμένου να προσδιοριστεί αν τα συμπτώματα οφείλονται σε αναπνευστική νόσο ή σε άλλες παθήσεις. Η ΧΑΠ διαγιγνώσκεται όταν η σπιρομέτρηση δείχνει απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη ⁽⁵⁾. Η σπιρομέτρηση μετρά τον όγκο του αέρα που εκπνέεται βίαια από το σημείο της μέγιστης εισπνοής (Forced Vital Capacity - FVC) και τον όγκο του αέρα που εκπνέεται κατά το πρώτο δευτερόλεπτο του παρόντος ελιγμού (Forced Expiratory Volume in 1 second – FEV₁), και η αναλογία αυτών των δύο μετρήσεων (FEV₁/FVC) πρέπει να υπολογίζεται. Οι τιμές της σπιρομέτρησης αξιολογούνται σε σύγκριση με τις τιμές αναφοράς με βάση την ηλικία, το ύψος, το φύλο και τη φυλή ^{(1), (5)}. Οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν συνήθως μια μείωση στις τιμές της FEV₁ και FVC. Η παρουσία του περιορισμού της ροής αέρα ορίζεται από την τιμή του λόγου FEV₁/FVC < 0,70 μετά από βρογχοδιαστολή. Οι τιμές αυτές βέβαια θα πρέπει να συγκριθούν με τις προβλεπόμενες τιμές για την ηλικία του ασθενή προκειμένου να αποφευχθεί η υπερδιάγνωση της ΧΑΠ κυρίως στους ηλικιωμένους ασθενείς, διότι η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης επηρεάζει τους όγκους του πνεύμονα ⁽¹⁴⁾.

Απεικονιστικές μέθοδοι: Η ακτινογραφία θώρακος δεν θεωρείται ιδιαίτερα χρήσιμη για την διάγνωση της ΧΑΠ, αλλά είναι σημαντική για τον αποκλεισμό άλλων αναπνευστικών νοσημάτων (κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες, πλευριτική συλλογή κλπ) και τον καθορισμό άλλων σημαντικών συνοδών νοσημάτων, όπως οι μυοσκελετικές και οι καρδιακές παθήσεις. Οι ακτινολογικές μεταβολές που σχετίζονται με την ΧΑΠ περιλαμβάνουν σημεία πνευμονικής υπερδιάτασης και στοιχεία εμφυσήματος ^{(40), (14)}. Η αξονική τομογραφία (CT) του θώρακα δεν συνιστάται ως εξέταση ρουτίνας. Ωστόσο, όταν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση της ΧΑΠ, μια αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας μπορεί να βοηθήσει στη διαφορική διάγνωση και στον αποκλεισμό άλλων νόσων ⁽¹⁾.

Οξυμετρία και Αέρια Αρτηριακού Αίματος: Η παλμική οξυμετρία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να αξιολογηθεί ο κορεσμός του οξυγόνου στους ασθενείς με ΧΑΠ και να διαπιστωθεί αν χρήζουν συμπληρωματικής οξυγονοθεραπείας. Η μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος θεωρείται σημαντική κυρίως σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η εξέταση αυτή θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με σταθερή νόσο και $FEV_1 < 50\%$ της προβλεπόμενης τιμής ή με κλινικά σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν αναπνευστική ανεπάρκεια ή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια ^{(1), (14)}. Γενικά, αναπνευστική ανεπάρκεια υπάρχει όταν η αρτηριακή μερική πίεση οξυγόνου (PaO_2) είναι μικρότερη από 60 mmHg, με ή χωρίς αρτηριακή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα ($PaCO_2$) μεγαλύτερη από 50 mmHg αναπνέοντας ατμοσφαιρικό αέρα στο επίπεδο της θάλασσας ⁽¹⁴⁾.

Όγκοι πνευμόνων και Διαχυτική ικανότητα: Η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας των πνευμόνων με μονοξείδιο του άνθρακα (DL_{CO}) παρέχει πληροφορίες σχετικά με τη λειτουργική επίδραση του εμφυσήματος στην ΧΑΠ. Γενικότερα, δεν θεωρείται απαραίτητη, εκτός από ειδικές περιπτώσεις, όπως η παρουσία δύσπνοιας πέραν της αναμενόμενης σε σχέση με την απόφραξη ^{(1), (40)}.

1.5. Εκτίμηση βαρύτητας – Σταδιοποίηση της ΧΑΠ

Σύμφωνα με την GOLD, η σοβαρότητα της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας χωρίζεται σε 4 στάδια:

- ✓ Στάδιο I: Ήπια ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από ήπιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \geq 80\%$ των προβλεπόμενων τιμών), ενώ μπορεί να υπάρχουν συμπτώματα όπως ο χρόνιος βήχας και η παραγωγή πτυέλων. Σε αυτό το στάδιο, το άτομο συνήθως αγνοεί την ύπαρξη του προβλήματος.
- ✓ Στάδιο II: Μέτρια ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από βαρύτερη απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1/FVC < 70\%$ και $50\% \leq FEV_1 < 80\%$), ενώ στα συμπτώματα προστίθεται η δύσπνοια κυρίως στην άσκηση. Αυτό είναι το στάδιο κατά το οποίο οι ασθενείς συνήθως αναζητούν ιατρική φροντίδα εξαιτίας της επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους.
- ✓ Στάδιο III: Σοβαρή ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1/FVC < 70\%$ και $30\% \leq FEV_1 < 50\%$), με εντονότερη δύσπνοια και μειωμένη αντοχή στην άσκηση. Παράλληλα, υπάρχουν συχνές παροξύνσεις, οι οποίες επηρεάζουν και την ποιότητα ζωής του ασθενούς.
- ✓ Στάδιο IV: Πολύ σοβαρή ΧΑΠ - Χαρακτηρίζεται από βαριά απόφραξη των αεραγωγών ($FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 < 30\%$ ή $FEV_1 < 50\%$ σε συνδυασμό με χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια). Η ποιότητα ζωής είναι σημαντικά επηρεασμένη ενώ κάθε παρόξυνση μπορεί να είναι απειλητική για την ζωή του ασθενούς^{(1), (11), (14)}.

Μέχρι πρόσφατα, τα στάδια αυτά ήταν τα μόνα που καθόριζαν την σοβαρότητα της νόσου. Όμως, από το 2011 οι οδηγίες της GOLD εισάγουν στην κατηγοριοποίηση της

νόσου και άλλες παραμέτρους. Έτσι για την εκτίμηση της νόσου γίνεται επιπλέον αξιολόγηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων και του ιστορικού των παροξύνσεων. Λαμβάνονται δηλαδή υπόψη τα συμπτώματα του ασθενούς όπως αυτά εκτιμώνται με το ερωτηματολόγιο CAT και τη κλίμακα δύσπνοιας mMRC, και ο αριθμός των παροξύνσεων του ασθενή ανά έτος. Με αυτό τον τρόπο δημιουργούνται 4 ομάδες ασθενών [Πίνακας 1] που καθορίζουν και την αντιμετώπιση της νόσου ανάλογα με την κατηγορία.

Πίνακας 1: Κατηγοριοποίηση ασθενών σύμφωνα με τις νέες οδηγίες της GOLD ⁽¹⁾

Ομάδα ασθενών	Χαρακτηριστικά	Παροξύνσεις ανά έτος	mMRC	CAT
A	Χαμηλού κινδύνου, Λιγότερα συμπτώματα	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
B	Χαμηλού κινδύνου, Περισσότερα συμπτώματα	0 ή 1 που δεν οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10
C	Υψηλού κινδύνου, Λιγότερα συμπτώματα	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	0 - 1	< 10
D	Υψηλού κινδύνου, Περισσότερα συμπτώματα	≥ 2 ή ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία	≥ 2	≥ 10

Έτσι, σύμφωνα με τον παραπάνω πίνακα έχουμε:

1) Συμπτώματα:

- * Ασθενής με λιγότερα συμπτώματα (mMRC: 0-1 ή CAT: < 10) ανήκει στην Ομάδα A ή C
- * Ασθενής με περισσότερα συμπτώματα (mMRC: ≥ 2 ή CAT ≥ 10) ανήκει στην Ομάδα B ή D

2) Παροξύνσεις (ανά έτος):

- * Ασθενής χωρίς παροξύνσεις ή με 1 παρόξυνση που δεν οδηγεί σε νοσηλεία ανά έτος (χαμηλού κινδύνου) ανήκει στην Ομάδα Α ή Β
- * Ασθενής με ≥ 2 παροξύνσεις ανά έτος ή με ≥ 1 που οδηγεί σε νοσηλεία ανά έτος (υψηλού κινδύνου) ανήκει στην Ομάδα C ή D

Ορίζοντας λοιπόν την ομάδα που ανήκει ο κάθε ασθενής καθορίζεται και η καταλληλότερη αντιμετώπιση της νόσου ^{(1), (11)}.

1.6. Θεραπευτική προσέγγιση σταθερής νόσου

Δεν υπάρχουν θεραπείες ίασης για την Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Στόχος της θεραπείας είναι ο έλεγχος των συμπτωμάτων και η αποφυγή του επιβλαβούς περιβάλλοντος ⁽⁴¹⁾. Η θεραπευτική προσέγγιση για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ περιλαμβάνει την αποφυγή των παραγόντων κινδύνου για την πρόληψη της πρόοδου της νόσου και την φαρμακευτική αντιμετώπιση για τον έλεγχο των συμπτωμάτων. Επιπρόσθετα, η εκπαίδευση των ασθενών περιλαμβάνει συμβουλές για την διακοπή του καπνίσματος, οδηγίες για τη φυσική άσκηση και διατροφικές συμβουλές. Στόχος της αντιμετώπισης της νόσου είναι η ανακούφιση από τα συμπτώματα, η αύξηση της αντοχής στην άσκηση, η βελτίωση της ποιότητας ζωής, η πρόληψη και η θεραπεία των επιπλοκών και η μείωση της εξέλιξης της νόσου ⁽³⁶⁾.

Φαρμακολογική αντιμετώπιση

Η φαρμακολογική αντιμετώπιση της ΧΑΠ επικεντρώνεται στην μείωση των συμπτωμάτων, στην μείωση της συχνότητας και της σοβαρότητας των παροξύνσεων και στην βελτίωση της φυσικής κατάστασης και της αντοχής στην άσκηση.

Βρογχοδιασταλτικά: Τα βρογχοδιασταλτικά έχουν κεντρικό ρόλο στη συμπτωματική αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Στα κύρια βρογχοδιασταλτικά περιλαμβάνονται οι β₂-αγωνιστές, τα αντιχολινεργικά, τα παράγωγα ξανθίνης και οι συνδυασμοί τους. Γενικότερα, προτιμώνται τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά καθώς έχουν ταχεία δράση και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα φάρμακα. Τα μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικά χρησιμοποιούνται περισσότερο καθώς είναι πιο βολικά στη χρήση και πιο αποτελεσματικά για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, και μπορούν να χορηγούνται είτε κατ' επίκληση είτε σε τακτική βάση αναλόγως των συμπτωμάτων. Τέλος, συχνά χρησιμοποιούνται συνδυασμοί βρογχοδιασταλτικών διαφορετικής φαρμακολογικής ομάδας καθώς φαίνεται να βελτιώνεται η αποτελεσματικότητά τους και να μειώνεται ο κίνδυνος παρενεργειών σε σύγκριση με την αύξηση της δόσης ενός μόνο βρογχοδιασταλτικού ^{(1), (36)}.

Κορτικοστεροειδή: Στους ασθενείς με ΧΑΠ η τακτική θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ICS) βελτιώνει τα συμπτώματα, αυξάνει την πνευμονική λειτουργία, βελτιώνει την ποιότητα ζωής και μειώνει τη συχνότητα των παροξύνσεων. Ωστόσο, γενικά η μονοθεραπεία με ICS δεν συνιστάται και προτιμάται η χορήγηση συνδυασμού ICS με βρογχοδιασταλτικά αφού θεωρείται πιο αποτελεσματική, στην αύξηση της πνευμονικής λειτουργίας, στην βελτίωση της ποιότητας ζωής και στη μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων. Τέλος, η χρήση από του στόματος κορτικοστεροειδών δεν συνιστάται παρά μόνο ως βραχυχρόνια θεραπεία ⁽¹⁾.

Μη φαρμακολογική αντιμετώπιση – Άλλες Θεραπείες

Αποκατάσταση: Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορούν να ωφεληθούν από τα προγράμματα αποκατάστασης της ΧΑΠ καθώς φαίνεται να αυξάνουν την αντοχή στην άσκηση και να μειώνουν τα συμπτώματα της δύσπνοιας και της κόπωσης. Τα βέλτιστα οφέλη από ένα πρόγραμμα αποκατάστασης επιτυγχάνονται από προγράμματα που διαρκούν 6 έως 8 εβδομάδες, ενώ δεν υπάρχουν στοιχεία ότι η επέκταση της διάρκειας σε 12 εβδομάδες ή περισσότερο προσφέρει επιπλέον πλεονεκτήματα. Ωστόσο, η άσκηση

τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα συστήνεται καθώς βελτιώνει την κατάσταση υγείας του ασθενή^{(1), (11)}.

Οξυγονοθεραπεία: Το βασικό κριτήριο για την επιλογή των ασθενών με ΧΑΠ που θα συστηθεί η χορήγηση οξυγόνου κατ' οίκον είναι ο βαθμός της υποξαιμίας, που εκτιμάται με τη μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος, σε ηρεμία και αναπνοή ατμοσφαιρικού αέρα⁽⁴²⁾. Γενικά, η οξυγονοθεραπεία συστήνεται σε ασθενείς με $\text{PaO}_2 \leq 55$ mmHg και $\text{SatO}_2 \leq 88\%$ με ή χωρίς υπερκαπνία, ή σε ασθενείς με $\text{PaO}_2 \leq 60$ mmHg και $\text{SatO}_2 \leq 88\%$ αν υπάρχει πνευμονική υπέρταση, περιφερικά οιδήματα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή πολυκυτταραιμία (αιματοκρίτης > 55%)⁽¹⁾. Η μακροχρόνια χορήγηση οξυγόνου (>15ώρες την ημέρα) σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την επιβίωση⁽³⁶⁾.

Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός: Ο Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (MEMA) χρησιμοποιείται συχνά από τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο. Ο συνδυασμός MEMA και οξυγονοθεραπείας χρησιμοποιείται για συγκεκριμένους ασθενείς με ΧΑΠ, κυρίως σε εκείνους με υπερκαπνία. Ενώ δεν βελτιώνει την ποιότητα ζωής, φαίνεται να βελτιώνει την επιβίωση. Παράλληλα, οι ασθενείς με ΧΑΠ και σύνδρομο απνοιών στον ύπνο ωφελούνται σημαντικά από την παρέμβαση αυτή⁽¹⁾.

Εμβολιασμός: Ο εμβολιασμός των ασθενών με ΧΑΠ θεωρείται πολύ σημαντικός. Ο αντιγριπτικός εμβολιασμός μπορεί να μειώσει σοβαρές παροξύνσεις και θανάτους στους συγκεκριμένους ασθενείς και συνιστάται να γίνεται μία φορά το χρόνο. Επιπλέον, ο αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός καλό είναι να γίνεται σε ασθενείς με ΧΑΠ άνω των 65 ετών ή σε νεότερους ασθενείς με σημαντικές συννοσηρότητες από το καρδιαγγειακό ή το αναπνευστικό, αλλά και σε ασθενείς κάτω των 65 ετών με $\text{FEV}_1 < 40\%$, καθώς έχει φανεί ότι μειώνει τις εξωνοσοκομειακές πνευμονίες^{(1), (11)}.

1.7. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ

Αν και είναι γνωστό ότι οι παροξύνσεις της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας σχετίζονται με αύξηση της χρήσης των υπηρεσιών υγείας, του αριθμού των νοσηλείων και της θνησιμότητας, δεν υπάρχει κανένας ευρέως αποδεκτός ορισμός αυτής της διαταραχής⁽¹⁰⁾. Ωστόσο, η GOLD αναφέρει την παρόξυνση της ΧΑΠ ως «μια οξεία εκδήλωση που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς, πέρα από τις φυσιολογικές καθημερινές διακυμάνσεις, και που οδηγεί σε αλλαγή της φαρμακευτικής του αγωγής»⁽¹⁾.

Το 1980, ο Anthonisen και οι συνεργάτες του όρισαν την παρόξυνση της ΧΑΠ ως την ύπαρξη οποιασδήποτε από τις παρακάτω καταστάσεις: α) αύξηση του βήχα και του όγκου των πτυέλων, β) αύξηση των πυωδών πτυέλων, γ) αύξηση της δύσπνοιας⁽¹⁰⁾. Παράλληλα, ταξινόμησαν τις παροξύνσεις της ΧΑΠ ως *Τύπου 1* (όταν ο ασθενής αναφέρει επιδείνωση και των τριών συμπτωμάτων), *Τύπου 2* (όταν αναφέρεται επιδείνωση δύο συμπτωμάτων) και *Τύπου 3* (όταν έχουν επιδείνωση μόνο ενός συμπτώματος συν ένα από τα επόμενα: λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος τις τελευταίες 5 ημέρες, πυρετό (χωρίς άλλη αιτία), αυξημένο συριγμό, αύξηση των καρδιακών παλμών ή του ρυθμού της αναπνοής κατά 20%). Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν μειωμένη αντοχή στην άσκηση, κατακράτηση υγρών, κόπωση, οξεία σύγχυση, ή γενικότερη κακουχία. Κλινικό-εργαστηριακά, κατά την παρόξυνση παρατηρείται μείωση των τιμών της FEV₁, FVC και PEF, τα αέρια αίματος και ο κορεσμός του οξυγόνου (SatO₂) μπορεί να είναι χαμηλότερα, ενώ σε σοβαρές παροξύνσεις μπορεί να προκαλείται και αναπνευστική ανεπάρκεια⁽⁴³⁾.

Η συχνότητα των παροξύνσεων

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ εκτιμάται ότι οδηγούν σε 110.000 θανάτους και περισσότερες από 500.000 εισαγωγές σε νοσοκομείο ανά έτος, με δαπάνες που

ξεπερνούν τα 18 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως ⁽⁴⁴⁾. Η British Thoracic Society αναφέρει την ΧΑΠ ως την τρίτη αιτία θανάτου από νόσους του αναπνευστικού με ποσοστό 23% (27.478 θανάτους), ενώ αποτελεί το 21% των εισαγωγών στο νοσοκομείο για αναπνευστικές νόσους ⁽⁴⁵⁾. Την περίοδο 2003/2004 στην Αγγλία, η νόσος ευθύνονταν για περισσότερο από 0,9% του συνόλου των 11,7 εκατ. εισαγωγών στο νοσοκομείο και το 2,4% του συνόλου των 4,2 εκατ. επισκέψεων σε τμήματα επειγόντων περιστατικών ⁽⁴³⁾. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, στοιχεία από οικονομικές μελέτες αναφέρουν ότι, για το 1995, το συνολικό άμεσο κόστος των υγειονομικών υπηρεσιών που σχετίζονταν με τη θεραπεία των παροξύνσεων της ΧΑΠ ήταν 1,6 δισεκατομμύρια δολάρια, εκ των οποίων τα 1,2 δισεκατομμύρια δαπανήθηκαν για άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Το 1998 περίπου 2% του συνόλου των νοσηλειών αποδόθηκαν στην νόσο, ενώ στο 7% του συνόλου των νοσηλειών, η ΧΑΠ αναφερόταν ως συνοδός αιτία ⁽⁴⁶⁾. Το 2007 στον Καναδά, μελέτη για το κόστος των παροξύνσεων, 609 συμμετεχόντων, κατέγραψε 790 παροξύνσεις, εκ των οποίων το 81% αφορούσε μέτριες και το 19% σοβαρές παροξύνσεις. Από αυτές το 78% περιελάμβανε μία επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία, το 31% σε ΤΕΠ, και το 19% σε νοσοκομείο. Όσον αφορά τις μέτριες παροξύνσεις, το 86% και το 13% περιελάμβανε επισκέψεις σε γιατρούς και πνευμονολόγους, αντίστοιχα, με το μέσο συνολικό κόστος μιας μέτριας παροξύνσης να είναι τα 641 δολάρια. Για τις σοβαρές παροξύνσεις, η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 10 ημέρες και το μέσο συνολικό κόστος ήταν 9.557 δολάρια. Γενικά, η συνολική επιβάρυνση των παροξύνσεων για τον Καναδά εκτιμήθηκε στα 646 - 736 εκατομμύρια δολάρια ετησίως ⁽⁴⁷⁾.

Η συχνότητα των παροξύνσεων είναι ένας πολύ σημαντικός παράγοντας αξιολόγησης της νόσου, αλλά δυστυχώς υπάρχουν πολύ λίγα στοιχεία διαθέσιμα για την συχνότητά τους στον γενικό πληθυσμό ⁽⁴⁸⁾. Περισσότερες πληροφορίες έχουμε για τις παροξύνσεις της ΧΑΠ που οδήγησαν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο. Εκτιμήσεις δείχνουν ότι τα ποσοστά θνησιμότητας για ασθενείς που εισήχθησαν με παροξύνση ΧΑΠ στο νοσοκομείο ποικίλλουν από 4% - 30%. Η ευρεία αυτή διακύμανση προκύπτει από το γεγονός ότι οι μελέτες αφορούν διαφορετικές υποομάδες ασθενών. Έτσι, εκτιμήσεις για ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς αναπνευστική ανεπάρκεια κυμαίνονται από 5% έως 11%, ενώ σε

συνδυασμό με αναπνευστική ανεπάρκεια αυξάνονται στο 11% - 26% ⁽⁴³⁾. Τέλος, όσον αφορά την θνησιμότητα μετά από μία νοσηλεία λόγω παρόξυνσης, στο Ηνωμένο Βασίλειο το ποσοστό θνησιμότητας 3 μήνες μετά από νοσηλεία είναι περίπου 15%, ενώ στις ΗΠΑ, τα ποσοστά θνησιμότητας ήταν 11% κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, 20% μετά από 2 μήνες, 33% μετά από 6 μήνες, και 43% μετά από 12 μήνες ^{(43), (49)}.

Παρά τη σπουδαιότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ, γνωρίζουμε λίγα σχετικά με τη συχνότητά, τους καθοριστικούς παράγοντες, και τις επιπτώσεις που έχουν στους ασθενείς με ΧΑΠ. Παρά το γεγονός ότι παροξύνσεις φαίνεται να γίνονται πιο συχνές καθώς εξελίσσεται η νόσος, ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός δείκτης των παροξύνσεων σε έναν ασθενή φαίνεται να είναι το προηγούμενο ιστορικό των παροξύνσεων. Η μελέτη ECLIPSE αναφέρει ότι συνολικά το 22% των ασθενών με ΧΑΠ σταδίου II, το 33% με σταδίου III, και το 47% με σταδίου IV είχαν δύο ή περισσότερες παροξύνσεις κατά το πρώτο έτος της παρακολούθησης, ενώ για όλα τα στάδια της νόσου (κατά GOLD), ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης των παροξύνσεων, αποτελούσε το προηγούμενο ιστορικό των παροξύνσεων. Παράλληλα, ο φαινότυπος των συχνών παροξύνσεων φάνηκε να είναι σχετικά σταθερός καθ' όλη τη διάρκεια παρακολούθησης (3 έτη) και μπορούσε να προβλεφθεί με την ανάκληση των προηγούμενων παροξύνσεων που αντιμετωπίστηκαν ⁽⁵⁰⁾. Άλλη μελέτη στην Ισπανία προσπάθησε να συσχετίσει τον αριθμό των παροξύνσεων με την θνησιμότητα. Η πενταετής αυτή μελέτη έδειξε ότι οι ασθενείς με 3 ή περισσότερες παροξύνσεις είχαν ένα ποσοστό επιβίωσης 30% στα 5 χρόνια, ενώ αυτοί που δεν είχαν καμία παρόξυνση είχαν ένα ποσοστό επιβίωσης 80%. Παράλληλα, το ποσοστό επιβίωσης ήταν επηρεασμένο και από την ανάγκη επανεισαγωγής, με την επιβίωση να πέφτει στο 20% στα 5 χρόνια ⁽⁵¹⁾.

Επιπλέον, η συχνότητα των παροξύνσεων φαίνεται να σχετίζεται με τη βαρύτητα της νόσου. Μελέτη αναφέρει πως ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ (Σταδίου III) είχαν μια ετήσια συχνότητα παροξύνσεων 3,43 ανά έτος σε σύγκριση με τα άτομα με μέτρια νόσο (Σταδίου II), που η συχνότητα μειώνεται στο 2,68 ανά έτος. Σε άλλη μελέτη, αναφέρεται ότι οι παροξύνσεις της νόσου ήταν πιο συχνές σε ασθενείς με μέτρια ΧΑΠ (3 ανά έτος) από ό, τι σε εκείνους με ήπια (1,8 ανά έτος). Τέλος, σε μια τρίτη μελέτη φάνηκε ότι ο

μέσος αριθμός παροξύνσεων ανά έτος ήταν 1,6 για FEV1>60%, 1,9 για FEV1 59-40% και 2,3 για FEV1 <40% ⁽⁴³⁾. Συμπερασματικά, φαίνεται πώς οι ασθενείς με σοβαρή νόσο έχουν αυξημένες πιθανότητες για περισσότερες παροξύνσεις και συνεπώς ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου.

Παράλληλα, σημαντικό ζήτημα όσον αφορά την συχνότητα των παροξύνσεων αποτελεί το γεγονός ότι πολλές παροξύνσεις υποεκτιμώνται και δεν αναφέρονται. Μάλιστα, τα αποτελέσματα από μία ομάδα μελέτης στο ανατολικό Λονδίνο ανέφεραν ότι σχεδόν το ήμισυ του συνόλου των παροξύνσεων της ΧΑΠ δεν είχαν αναφερθεί. Αν και θα περίμενε κανείς ότι η αναφορά ή μη των παροξύνσεων μπορεί να επηρεάζεται από τη σοβαρότητα και την επίδραση των συμπτωμάτων, στην συγκεκριμένη ομάδα οι παροξύνσεις φαίνεται να είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά, όπως τύπο συμπτωμάτων, αλλαγή στη λειτουργία των πνευμόνων, διάρκεια συμπτωμάτων, κλπ ⁽⁵²⁾. Τέλος, μια πιο πρόσφατη μελέτη του 2008 έδειξε ότι λιγότερο από το 1/3 των παροξύνσεων αναφέρθηκαν (32% αναφερόμενες και 68% μη αναφερόμενες), ενώ ο αριθμός των συμπτωμάτων κατά την έναρξη ήταν ο πιο σημαντικός προγνωστικός δείκτης αναφοράς μιας παρόξυνσης. Ωστόσο, είτε αναφέρθηκαν είτε όχι, τελικά είχαν αντίκτυπο στην κατάσταση της υγείας του ασθενή καθώς φάνηκε κλινικά σημαντική μείωση της κατάστασης της υγείας στο 52% των ασθενών που ανέφεραν την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους και στο 43% που δεν αναζήτησε βοήθεια ⁽⁵²⁾.

Παθοφυσιολογία - Αίτια Παροξύνσεων

Οι παροξύνσεις ΧΑΠ σχετίζονται με αυξημένη συστηματική φλεγμονή και φλεγμονή των ανώτερων και κατώτερων αεραγωγών. Υπάρχουν λίγες διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις φλεγμονώδεις αλλαγές των αεραγωγών, κυρίως σε περίοδο παροξύνσεως, επειδή η λήψη βρογχικών βιοψιών σε αυτούς τους ασθενείς είναι δύσκολη. Γενικά, σε σταθερή νόσο παρατηρείται αύξηση των CD8+ λεμφοκυττάρων και των μακροφάγων στο βρογχικό βλεννογόνο, ενώ σε πιο σοβαρή νόσο παρατηρείται και αύξηση των ουδετερόφιλων. Κατά την διάρκεια μιας παρόξυνσης η συστηματική

φλεγμονή αυξάνεται, και αν και οι αιτίες αυτής της απάντησης στη ΧΑΠ δεν είναι σαφείς, είναι πιθανό να υπάρχουν ιδιαίτερα αυξημένοι δείκτες φλεγμονής από τους πνεύμονες. Η συστηματική φλεγμονή αυξάνεται όταν η έξαρση σχετίζεται με βακτηριακές και ιογενείς λοιμώξεις και υπάρχουν αρκετοί φλεγμονώδεις δείκτες που αυξάνονται, όπως το ινωδογόνο και η CRP. Οι φλεγμονώδεις αποκρίσεις των αεραγωγών κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ προκαλούν οίδημα των αεραγωγών, βρογχόσπασμο και αυξημένη παραγωγή πτυέλων, που οδηγεί σε επιδείνωση του περιορισμού της ροής του αέρα⁽⁵³⁾.

Οι κυριότερες αιτίες παροξύνσεων της ΧΑΠ είναι οι λοιμώξεις του τραχειοβρογχικού δένδρου και η μόλυνση του περιβάλλοντος. Αν και αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση των παροξύνσεων ΧΑΠ, μεταξύ των οποίων ιοί, βακτήρια και κοινοί παράγοντες μόλυνσης εντούτοις στο 1/3 των περιπτώσεων δεν είναι εφικτό να τεκμηριωθεί επίδραση κάποιου συγκεκριμένου αιτίου^{(14), (36)}.

Αν και ο ρόλος των βακτηριακών λοιμώξεων στις παροξύνσεις της νόσου είναι αμφιλεγόμενος, πρόσφατες έρευνες έχουν δείξει ότι τουλάχιστον το 50% των ασθενών έχουν υψηλές συγκεντρώσεις βακτηρίων στους κατώτερους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια των εξάρσεων της ΧΑΠ⁽¹⁴⁾. Έτσι ως προς την συχνότητα, είναι γενικά αποδεκτό ότι το 50% των παροξύνσεων οφείλεται σε βακτηριακή λοίμωξη. Αναλυτικότερα, ο *Haemophilus influenzae* ευθύνεται για το 20-30% των παροξύνσεων, ο *Streptococcus pneumoniae* για το 10-15%, η *Moraxella catarrhalis* για το 10-15% και η *Pseudomonas aeruginosa* για το 5-10%. Ωστόσο, και οι ιογενείς λοιμώξεις ευθύνονται για το περίπου 50% των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Οι ρινοϊοί ευθύνονται για το 20-25%, ο ιός της *parainfluenza* για το 20-25%, ο ιός της γρίπης για το 5-10%, ο αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (*RSV*) για το 5-10%, καθώς υπάρχουν και άλλοι ιοί που μπορεί σπανιότερα να ευθύνονται για τις παροξύνσεις της νόσου. Τα άτυπα βακτήρια (*Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*) ευθύνονται για το 4-7% των παροξυσμών⁽⁵⁴⁾.

Άλλα λιγότερο συχνά αίτια είναι περιβαλλοντικοί παράγοντες μόλυνσης και κυρίως η ατμοσφαιρική ρύπανση. Οι ασθενείς με ΧΑΠ έχει βρεθεί να έχουν αυξημένες εισαγωγές στο νοσοκομείο (και συνεπώς περισσότερες παροξύνσεις) όταν υπάρχει αυξημένη περιβαλλοντική ρύπανση ⁽⁵⁵⁾. Παράλληλα, η θερμοκρασία, η μη συμμόρφωση με την οξυγονοθεραπεία και τη λοιπή φαρμακευτική αγωγή, η λήψη ηρεμιστικών-ναρκωτικών ουσιών και η αλλεργία μπορούν επίσης να προκαλέσουν παρόξυνση.

Κλινική Διάγνωση – Αξιολόγηση βαρύτητας

Η αυξημένη δύσπνοια, αποτελεί το κύριο σύμπτωμα παρόξυνσης της νόσου και συχνά συνοδεύεται από συριγμό, σφίξιμο στο στήθος, αυξημένο βήχα και πτύελα, αλλαγή του χρώματος των πτυέλων και πυρετό. Εξάρσεις μπορεί επίσης να συνοδεύονται από έναν αριθμό μη ειδικών συμπτωμάτων, όπως ταχυκαρδία και ταχύπνοια, κακουχία, αϋπνία, υπνηλία, κόπωση, κατάθλιψη και σύγχυση ⁽¹⁴⁾.

Προκειμένου να γίνει η κλινική διάγνωση μίας παροξύνσεως της ΧΑΠ είναι απαραίτητο να εξετάσουμε και να αποκλείσουμε άλλες αιτίες αύξησης της δύσπνοιας στους ασθενείς που προσέρχονται στον γιατρό τους με επιδείνωση των συμπτωμάτων τους ⁽⁵⁶⁾. Δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι και άλλα νοσήματα ή καταστάσεις μπορούν να μιμηθούν τα συμπτώματα μιας παρόξυνσης σε έναν ασθενή με ΧΑΠ όπως η πνευμονία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και οι αρρυθμίες, ο πνευμοθώρακας, η πνευμονική εμβολή, η πλευριτική συλλογή, οι μεταβολικές νόσοι κλπ ⁽⁵⁷⁾. Η διάγνωση της παρόξυνσης ΧΑΠ λοιπόν απαιτεί κατάλληλη κλινική εκτίμηση και περαιτέρω διερεύνηση προκειμένου να αποκλειστούν άλλα νοσήματα.

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη διάγνωση της ΧΑΠ στο 50% των ασθενών, ένα κοινό πρόβλημα είναι να γνωρίζουμε εάν ο ασθενής έχει υποκείμενη νόσο. Γενικά, το ιστορικό καπνίσματος, η παρουσία βήχα, πτυέλων ή δύσπνοιας, η μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος και ο συριγμός είναι οι συνήθεις δείκτες για τη διάγνωση της ΧΑΠ. Ωστόσο, η διαγνωστική προσέγγιση της παρόξυνσης γίνεται με τέσσερα

βήματα: α) τη λήψη κατάλληλου ιατρικού ιστορικό με σκοπό την ανεύρεση των βασικών συμπτωμάτων της παρόξυνσης β) τη λεπτομερή φυσική εξέταση για τον προσδιορισμό σημείων που παρατηρούνται σε μια παρόξυνση γ) την αναγνώριση άλλων κλινικών καταστάσεων που συνδέονται με τη ΧΑΠ και δ) τη πραγματοποίηση εργαστηριακών, διαγνωστικών και απεικονιστικών εξετάσεων ⁽⁵⁸⁾.

Η αξιολόγηση της βαρύτητας μίας παρόξυνσης είναι απαραίτητη για την κλινική κατάταξη του ασθενούς και τον προσδιορισμό της κατάλληλης ιατρικής περίθαλψης. Εκτιμώντας την σοβαρότητα της κατάστασης ο ιατρός μπορεί να ορίσει την φαρμακευτική αγωγή του ασθενή, αλλά και να γνωρίζει την πιθανή έκβαση της νόσου ⁽⁵⁹⁾. Η εκτίμηση της σοβαρότητας της παρόξυνσης βασίζεται στο προηγούμενο ιστορικό του ασθενούς, στα συμπτώματα, στις προϋπάρχουσες παθήσεις, στη φυσική εξέταση και σε ένα σύνολο εξετάσεων όπως είναι η μέτρηση του κορεσμού αιμοσφαιρίνης και των αερίων αρτηριακού αίματος, η ακτινογραφία θώρακος, το καρδιογράφημα και οι αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις ^{(1), (14)}.

Ιδιαίτερη σημασία πρέπει να δίνεται στη συχνότητα και τη σοβαρότητα των προηγούμενων παροξύνσεων, στην ένταση των συμπτωμάτων και στον περιορισμό των καθημερινών δραστηριοτήτων που αυτές επιφέρουν στον ασθενή. Οι προηγούμενες τιμές των αερίων αίματος αποτελούν χρήσιμη πληροφορία στην αξιολόγηση της σοβαρότητας μιας παρόξυνσης καθώς η σύγκριση του με αυτές κατά την διάρκεια μίας παρόξυνσης είναι πιο σημαντική από τις απόλυτες τιμές τους. Σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ (στάδιο IV) το πιο σημαντικό σημείο μίας σοβαρής παρόξυνσης αποτελεί η αλλαγή του επιπέδου συνείδησης που σηματοδοτεί την ανάγκη για άμεση εκτίμηση στο νοσοκομείο ⁽¹⁴⁾. Τέλος, η ομαδοποίηση των ασθενών στις ομάδες χαμηλού κινδύνου (Ομάδα Α ή Β) ή υψηλού (Ομάδα C ή D) μπορεί να μας παρέχει σημαντικές πληροφορίες σχετικά με την θεραπευτική αντιμετώπιση της σταθερής νόσου. Φαίνεται πως οι ασθενείς με 2 ή περισσότερες παροξύνσεις αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου και συνεπώς ο γιατρός θα πρέπει να δώσει ιδιαίτερη προσοχή στην χρόνια αγωγή προκειμένου να προληφθούν οι παροξύνσεις της νόσου ⁽¹⁾.

Αντιμετώπιση παροξύνσεων

Μερικές παροξύνσεις είναι ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες και συχνά διαχειρίζονται από τους ασθενείς στο σπίτι χωρίς τη συμβουλή κάποιου επαγγελματία υγείας. Άλλες πάλι είναι σοβαρές, ενέχουν κίνδυνο θανάτου και απαιτούν νοσηλεία ⁽⁶⁰⁾. Είναι σημαντικό να εκτιμηθεί η σοβαρότητα μιας παρόξυνσης προκειμένου να αντιμετωπιστεί με τον κατάλληλο τρόπο.

Η αξιολόγηση της βαρύτητας μιας παρόξυνσης με βάση το κλινικό ιστορικό, τα κλινικά σημεία και τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα (παλμική οξυμετρία, αέρια αρτηριακού αίματος, ακτινογραφία θώρακος, αιματολογικές εξετάσεις, ΗΚΓ, καλλιέργεια πτυέλων κλπ) συμβάλουν στην απόφαση της ενδονοσοκομειακής ή εξωνοσοκομειακής αντιμετώπισης ^{(12), (57)}.

α) Εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση

Στόχος της εξωνοσοκομειακής διαχείρισης μιας παρόξυνσης είναι η θεραπεία της λοίμωξης (εφόσον υπάρχει), η απομάκρυνση της περίσσειας βρογχικών εκκρίσεων, η αύξηση της μέγιστης ροής αέρα, η βελτίωση της αναπνευστικής μυϊκής δύναμης έτσι ώστε να διευκολυνθεί ο βήχας, η αποφυγή και η παρακολούθηση των ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας και τέλος, η εκπαίδευση των ασθενών και των φροντιστών τους για σημάδια επιδείνωσης και για τις ακόλουθες παρεμβάσεις ⁽⁵⁷⁾.

Περισσότερο από το 80% των παροξύνσεων μπορούν να αντιμετωπιστούν εκτός νοσοκομείου με φαρμακολογικές θεραπείες όπως βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και αντιβιοτικά (1). Η βρογχοδιασταλτική θεραπεία κατά την διάρκεια μιας παρόξυνσης συχνά απαιτεί αύξηση της δόσης ή/και της συχνότητας της ήδη υπάρχουσας αγωγής, κατά προτίμηση με ένα β₂-αγωνιστή. Παράλληλα, εάν δεν χρησιμοποιείται ήδη, ένα αντιχολινεργικό μπορεί να προστεθεί έως ότου τα συμπτώματα βελτιωθούν. Από την άλλη, τα κορτικοστεροειδή φαίνεται να βοηθούν στη διαχείριση των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Συντομεύουν το χρόνο αποκατάστασης, βελτιώνουν την λειτουργία των πνευμόνων και την υποξαιμία, ενώ μπορεί να μειώσουν το κίνδυνο πρόωρης υποτροπής, αποτυχίας

της θεραπείας ή παρατεταμένης νοσηλείας. Γενικά, για την αντιμετώπιση της παρόξυνσης συνιστώνται 30 - 40 mg πρεδνιζολόνης την ημέρα για 7 έως 10 ημέρες ⁽¹⁴⁾. Τέλος, η χρήση αντιβιοτικών, αν και θεωρείται αμφιλεγόμενη, απαιτείται σε ασθενείς που η επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων υποδεικνύει βακτηριακή λοίμωξη ⁽¹⁾.

β) Ενδονοσοκομειακή αντιμετώπιση

Η αντιμετώπιση της παρόξυνσης ΧΑΠ στο νοσοκομείο μπορεί να στοχεύει στην σταθεροποίηση της αναπνευστικής και αιμοδυναμικής κατάστασης του ασθενούς, στην ίαση ή έστω στην βελτίωση της βασικής κλινικής κατάστασης του ασθενούς, στην ορθή διάγνωση της αιτιολογίας της παρόξυνσης, στον καθορισμό της βαρύτητας της υποκείμενης ΧΑΠ και άλλων πιθανών παθήσεων, στην εκπαίδευση του ασθενούς για τη σωστή χρήση των φαρμάκων και των λοιπών θεραπευτικών συσκευών και στον προσδιορισμό της ανάγκης για επιπλέον θεραπεία στο σπίτι (πχ. οξυγονοθεραπεία, αποκατάσταση, κατάλληλο περιβάλλον) ⁽⁶¹⁾.

Μια σειρά από κριτήρια χρησιμοποιούνται προκειμένου να διαπιστωθεί η ανάγκη για νοσοκομειακή αντιμετώπιση μίας παρόξυνσης της ΧΑΠ. Έτσι λοιπόν, ενδείξεις εισαγωγής ενός ασθενούς στο νοσοκομείο αποτελούν: α) η σημαντική αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων (όπως η ξαφνική ανάπτυξη της δύσπνοιας σε ηρεμία ή η αλλαγή στα ζωτικά σημεία), β) η σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ, γ) η έναρξη νέων κλινικών σημείων (π.χ. κυάνωση, περιφερικό οίδημα), δ) η μη ανταπόκριση της παρόξυνσης στην αρχική θεραπεία, ε) τα σημαντικά συνοδά νοσήματα, στ) οι συχνές παροξύνσεις, ζ) η εμφάνιση αρρυθμιών, η) η διαγνωστική αβεβαιότητα, θ) η μεγάλη ηλικία και ι) η ανεπαρκής υποστήριξη από το σπίτι. Παράλληλα, σε περίπτωση πολύ σοβαρής και απειλητικής για την ζωή νόσου, μπορεί να είναι αναγκαία ακόμα και η εισαγωγή σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ).

Η ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας ασθενών σε παρόξυνση. Βασικό στόχο αποτελεί η αύξηση της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (PaO_2), η αποτροπή της απειλητικής για τη ζωή υποξυγοναιμίας, και

τελικώς η επαρκής οξυγόνωση των ιστών. Μετά την εφαρμογή οξυγόνου θα πρέπει να ακολουθεί έλεγχος των αερίων αίματος για να επιβεβαιωθεί η ορθότητα της παρεχόμενης ροής οξυγόνου, έτσι ώστε αφενός να διατηρηθεί επαρκής οξυγόνωση, αφετέρου να μην προκληθεί κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα και αναπνευστική οξέωση⁽¹⁾.

Όσον αφορά την φαρμακευτική αγωγή για έναν νοσηλευόμενο ασθενή, τα βρογχοδιασταλτικά, τα κορτικοστεροειδή και πολλές φορές τα αντιβιοτικά χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση μιας έξαρσης της νόσου. Οι εισπνεόμενοι β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης και τα αντιχολινεργικά χρησιμοποιούνται ευρέως και αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ σαν δεύτερης γραμμής επιλογή προτιμώνται οι μεθυλξανθίνες (θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη) ενδοφλεβίως, παρόλα τα αμφιλεγόμενα αποτελέσματα τους. Παράλληλα, συστήνεται η από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την ενδονοσοκομειακή θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ. Αν και η ακριβής δόση στην οποία θα πρέπει να χορηγούνται δεν είναι γνωστή τονίζεται ότι οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται από σημαντικό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και τελικά προτείνεται ως ασφαλέστερο και αποτελεσματικότερο θεραπευτικό σχήμα τα 30-40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 7-10 ημέρες. Τέλος, τα αντιβιοτικά θα πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν τουλάχιστον 2 από τα 3 βασικά συμπτώματα (αυξημένη δύσπνοια, αύξηση όγκου πτυέλων, πυώδης απόχρεμψη) εκ των οποίων το ένα να είναι η πυώδης απόχρεμψη, ή σε ασθενείς που χρήζουν μηχανικού αερισμού (επεμβατικού ή μη)⁽⁶²⁾.

Η αποτελεσματικότητα του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού (MEMA) στα πλαίσια των παροξύνσεων ΧΑΠ έχει τεκμηριωθεί σε αρκετές μελέτες με ποσοστά επιτυχίας που αγγίζουν το 80-85%. Οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, της θεραπευτικής αποτυχίας και της ανάγκης για διασωλήνωση, βελτιώνοντας παράλληλα την αναπνευστική οξέωση και μειώνοντας την αναπνευστική συχνότητα και την παραμονή στο νοσοκομείο. Ενδείξεις για την εφαρμογή του αποτελούν: α) η μέτρια προς σοβαρή δύσπνοια με χρήση επικουρικών αναπνευστικών μυών και η παράδοση κοιλιακή αναπνοή, β) η μέτρια προς σοβαρή οξέωση (pH ≤ 7.35) με ή χωρίς υπερκαπνία

($\text{PaCO}_2 > 45 \text{ mmHg}$), και γ) η αναπνευστική συχνότητα $> 25/\text{min}$. Τέλος, σε πολύ σοβαρή νόσο μπορεί να υπάρχουν ενδείξεις για επεμβατικό μηχανικό αερισμό, ωστόσο η απόφαση για την εφαρμογή του επηρεάζεται από πολλούς παράγοντες και θα πρέπει να μελετάται ^{(14), (62)}.

Οι επιπτώσεις και η πρόληψη των παροξύνσεων

Οι οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ σχετίζονται με μειωμένου επιπέδου ποιότητα ζωής, σημαντικό οικονομικό κόστος, επιδείνωση και πρόοδο της πνευμονικής νόσου και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα. Μία παροξύνση συχνά οδηγεί τον ασθενή σε απρογραμμάτιστες επισκέψεις σε κέντρα υγείας και ΤΕΠ, ενώ πολλές φορές η εισαγωγή στο νοσοκομείο δεν μπορεί να αποφευχθεί. Οι παροξύνσεις αυτές, ανάλογα και με την σοβαρότητά τους, επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των ασθενών ακόμα και για μήνες μετά, ενώ πολλές φορές η βλάβη είναι ανεπανόρθωτη. Ακόμα και μετά την θεραπεία η αναπνευστική, φυσική, κοινωνική αλλά και συναισθηματική εξασθένηση μπορεί να διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα ^{(44), (63)}.

Το γεγονός ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ υποτιμούν το πρόβλημα τους και δεν αντιλαμβάνονται την σοβαρότητα της νόσου και την ανάγκη για συστηματική θεραπεία επηρεάζει σημαντικά την εξέλιξη της νόσου και την ποιότητα ζωής τους. Πολλές παροξύνσεις δεν αναφέρονται στους επαγγελματίες υγείας, και φαίνεται ότι οι ασθενείς που αναφέρουν χαμηλότερο ποσοστό παροξύνσεων τείνουν να έχουν προβλήματα υγείας που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής. Η διαφορά αυτή μπορεί να εξηγηθεί από το γεγονός ότι αυτοί οι ασθενείς δεν λαμβάνουν θεραπεία και κατά συνέπεια οι παροξύνσεις τους χρειάζονται περισσότερο χρόνο για να ιαθούν ⁽⁴³⁾.

Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συχνότερες παροξύνσεις τείνουν να έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής, υψηλότερους δείκτες φλεγμονής σε σταθερή νόσο και ταχύτερη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας. Ωστόσο, οι παροξύνσεις της ΧΑΠ δεν έχουν επιπτώσεις μόνο στην βραχυπρόθεσμη και μακροπρόθεσμη ποιότητα της ζωής

του ασθενή, αλλά φαίνεται να μειώνουν σημαντικά και τη φυσική δραστηριότητα. Έρευνες αναφέρουν ότι οι εξάρσεις της νόσου επιδρούν σημαντικά στην καθημερινή δραστηριότητα του ασθενή. Έτσι, οι ασθενείς αυτοί να είναι πιο πιθανό να μένουν κλεισμένοι στο σπίτι, πολύ περισσότερο απ' ό τι τα συμπτώματα τους δικαιολογούν, και να έχουν περισσότερα κρυολογήματα. Ταυτόχρονα, άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι οι παροξύνσεις δεν επηρεάζουν μόνο τη σωματική δραστηριότητα, αλλά και την ευημερία του ασθενή ^{(43), (44)}.

Σε γενικές γραμμές, υπάρχουν ενδείξεις ότι ή αναπνευστική λειτουργία δεν επανέρχεται στην αρχική της τιμή μετά από μια παρόξυνση, ενώ οι επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις οδηγούν σε σημαντική προοδευτική επιδείνωση ⁽⁶³⁾. Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς που εμφάνισαν περισσότερες παροξύνσεις έχουν ταχύτερη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας σε σχέση με εκείνους που είχαν λιγότερες ⁽⁴³⁾. Ειδικά οι συχνές παροξύνσεις, και κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή νόσο, μπορεί να επιταχύνουν δραματικά τη εξέλιξη της νόσου και πιθανόν να θέτουν σε κίνδυνο και την ίδια τη ζωή των ασθενών. Κλινικές μελέτες αναφέρουν υψηλά ποσοστά θνησιμότητας σε ασθενείς που εισήχθησαν στο νοσοκομείο με παρόξυνση, ενώ ταυτόχρονα το μειωμένο επίπεδο δραστηριότητας μετά από μία παρόξυνση συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο επανεισαγωγής. Τέλος, η ανάρρωση μετά από μία παρόξυνση επηρεάζεται από τη σοβαρότητα της, και φαίνεται πως όσο πιο σοβαρή είναι η έξαρση, τόσο περισσότερος χρόνος χρειάζεται για να επανέλθει ^{(43), (44)}.

Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί εκτός από την προοδευτική επίταση των συμπτωμάτων τους και την μειωμένη αντοχή στην άσκηση, παρουσιάζουν συναισθηματικές διαταραχές (κατάθλιψη ή/και άγχος), δυσκολεύονται να εκτελούν ακόμα και απλές καθημερινές δραστηριότητες (πχ προσωπική περιποίηση), ενώ παρουσιάζουν συχνά και συνυπάρχοντα νοσήματα όπως καρδιακές νόσους, υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη, κλπ. Ταυτόχρονα η απώλεια των σκελετικών μυών που αποτελεί χαρακτηριστικό της σταθερής νόσου, φαίνεται να επιτείνεται με τις συχνές παροξύνσεις ⁽⁴⁴⁾.

Όσον αφορά τη πρόληψη των παροξύνσεων, υπάρχει ένα ευρύ φάσμα επιλογών τόσο φαρμακολογικών, όσο και μη-φαρμακολογικών, που στοχεύουν στην μείωση των παροξύνσεων της ΧΑΠ, και κατ' επέκταση των νοσηλείων. Οι φαρμακολογικές επιλογές για την πρόληψη των παροξύνσεων περιλαμβάνουν μακράς δράσης β₂-αγωνιστές και αντιχολινεργικά, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, βλεννολυτικά και ερυθρομυκίνη (μακρολίδες). Παράλληλα, η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, ο κατ' οίκον μη-επεμβατικός μηχανικός αερισμός, η πνευμονική αποκατάσταση και η χειρουργική επέμβαση μείωσης του όγκου του πνεύμονα αποτελούν μεθόδους που μπορεί να μειώνουν τον αριθμό των παροξύνσεων. Ωστόσο, το σημαντικό είναι να διαπιστωθεί ποιοί ασθενείς θα επωφεληθούν από ποιους συνδυασμούς των παραπάνω προσεγγίσεων ⁽⁵⁶⁾.

Από την άλλη μεριά, υπάρχουν απλές συμβουλές και παρεμβάσεις που μπορεί να ωφελούν κάθε πάσχοντα, ανεξάρτητα από την βαρύτητα της νόσου ή τον αριθμό των παροξύνσεων, προκειμένου να αποφύγει μία πιθανή παρόξυνση. Πρώτα απ' όλα, πρέπει να τονιστεί η ανάγκη για αποφυγή των παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα και η περιβαλλοντική έκθεση, ενώ και η σημασία της σωστής και τακτικής λήψης της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής θα πρέπει να γίνει σαφής. Παράλληλα, όλοι οι πάσχοντες θα πρέπει να ενθαρρύνονται για τον αντιγριππικό και αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό, καθώς φαίνεται να προφυλάσσει σημαντικά από τις λοιμώξεις του αναπνευστικού. Η έγκαιρη πνευμονική αποκατάσταση μετά από μία νοσηλεία αποτελεί μία ασφαλή μέθοδο που συμβάλλει στην βελτίωση της ικανότητας για άσκηση και την βελτίωση της κατάστασης της υγείας του ασθενή. Οι ασθενείς θα πρέπει να ενθαρρύνονται να διατηρούν τη φυσική τους δραστηριότητα, ενώ το άγχος και η κατάθλιψη είναι κοινωνικά προβλήματα που θα πρέπει να συζητηθούν. Τέλος, οι ασθενείς και οι οικογένειές τους θα πρέπει να εκπαιδεύονται να αναγνωρίζουν μια μεταβολή των συμπτωμάτων τους, όπως πχ. των πτυέλων τους από φυσιολογικά σε πυώδη, ως ένδειξη επαπειλούμενης παρόξυνσης και να απευθύνονται έγκαιρα στο γιατρό τους προκειμένου να την αντιμετωπίσουν ^{(1), (64)}.

Κεφάλαιο 2:

Αποτίμηση του κόστους της ασθένειας

Λαμβάνοντας υπόψη αφενός ότι οι ανάγκες και οι επιθυμίες για την υγεία είναι απεριόριστες, αφετέρου ότι οι οικονομικοί πόροι είναι περιορισμένοι, είναι αυτονόητο ότι η κατανομή των πόρων θα πρέπει να γίνεται κατά τον οικονομικά αποδοτικότερο τρόπο, έτσι ώστε να μεγιστοποιηθεί συνολικά το κοινωνικό όφελος. Αυτός είναι ο ρόλος της πολιτικής υγείας, που καλείται να προσδιορίσει «πόση φροντίδα υγείας είναι αρκετή και πως αυτή θα πρέπει να διατεθεί»⁽⁶⁵⁾.

Το συνεχώς αυξανόμενο κόστος των υπηρεσιών υγείας καθώς και η έλλειψη αποτελεσματικότητας και αποδοτικότητας στη χρήση των πόρων είναι ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που αφορούν την πολιτική υγείας στην Ελλάδα⁽⁶⁶⁾. Η αύξηση του εισοδήματος και τα νέα καταναλωτικά πρότυπα, η θεραπευτική αποτελεσματικότητα και η επιμήκυνση της διάρκειας ζωής στις χρόνιες παθήσεις, ο νέος τρόπος ζωής και η εισαγωγή της βιοϊατρικής τεχνολογίας φαίνεται ότι συμβάλουν σημαντικά στην αύξηση των δαπανών για την υγεία⁽⁶⁷⁾.

Επιπλέον, η γήρανση του πληθυσμού και η βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης αυξάνει διαρκώς το ποσοστό των ατόμων της τρίτης ηλικίας στην Ελλάδα, με τα πιο πρόσφατα στοιχεία να αναφέρουν ότι το ποσοστό των ατόμων ηλικίας άνω των 65 ετών αγγίζει το 19.9% του συνολικού πληθυσμού⁽⁶⁸⁾. Οι ανάγκες των ατόμων αυτών για υπηρεσίες υγείας είναι μεγαλύτερες και ο χρόνος νοσηλείας τους υπερδιπλάσιος. Αυτό σημαίνει ότι τα άτομα αυτά καταναλώνουν πολλαπλά περισσότερες υπηρεσίες υγείας σε σχέση με νεαρότερα άτομα⁽⁶⁹⁾. Πιο συγκεκριμένα, πρόσφατα δεδομένα αναφέρουν ότι τα άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών καταναλώνουν περίπου το 60% των συνολικών υπηρεσιών υγείας⁽⁷⁰⁾. Τέλος, κύριο παράγοντα αύξησης των δαπανών για την υγεία αποτελεί η κοινωνική ασφάλιση (δημόσια ή ιδιωτική) καθώς η πλήρης ασφαλιστική κάλυψη του πληθυσμού οδήγησε σε αύξηση της κατανάλωσης των υπηρεσιών υγείας, καθότι το κόστος καλυπτόταν από τρίτους, δηλαδή τα ασφαλιστικά ταμεία ή τις ασφαλιστικές εταιρίες⁽⁶⁷⁾.

Σημαντικό εργαλείο για την επίτευξη του στόχου της συγκράτησης των δαπανών υγείας είναι οι μελέτες εκτίμησης του κόστους μιας ασθένειας με εκτίμηση του άμεσου υγειονομικού κόστους, την απώλεια παραγωγικότητας και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Οι μελέτες αυτές συνθέτουν όλες τις διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με το κόστος, τα οφέλη, τους κινδύνους και τις επιπτώσεις από κάθε θεραπευτική παρέμβαση και παρέχουν πληροφορίες σε όσους τις χρειάζονται για τη λήψη αποφάσεων και τη χάραξη νέων πολιτικών υγείας.

Τα πλεονεκτήματα που επέρχονται από την κοστολόγηση μιας ασθένειας είναι πολλά και αμφίδρομα, καθόσον συνεισφέρουν θετικά σε όλους τους εμπλεκόμενους με την παραγωγή, τη διανομή και τη κατανάλωση των υπηρεσιών υγείας. Έτσι οι επωφελούμενοι από τη κοστολόγηση είναι οι προμηθευτές (επαγγελματίες υγείας, μάνατζερ μονάδων υγείας, ιατρικοί σύλλογοι, σωματεία, φαρμακευτική βιομηχανία κ.α.), οι καταναλωτές (ασθενείς, σωματεία ασθενών, σύνολο πληθυσμού) και τέλος οι χρηματοδότες (κυβέρνηση, κοινωνική ασφάλιση, ιδιωτική ασφάλιση) ^{(65), (71)}.

2.1. Μεθοδολογία εκτίμησης κόστους

Στην οικονομική βιβλιογραφία, η πλέον συνηθισμένη μορφή αποτίμησης του κόστους μιας ασθένειας βασίζεται στον προσδιορισμό του άμεσου και του έμμεσου κόστους. Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που υπεισέρχονται στον προσδιορισμό του άμεσου και έμμεσου κόστους και οι οποίοι διαφοροποιούνται από ασθένεια σε ασθένεια. Οι συνηθέστερες κατηγορίες άμεσου και έμμεσου κόστους που συμπεριλαμβάνονται στην εκτίμηση του κοινωνικού κόστους μιας ασθένειας παρουσιάζονται στο *Πίνακα 2*.

Πίνακας 2: Το άμεσο, έμμεσο και άορατο κόστος ⁽⁷²⁾

ΑΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ	
Άμεσο ιατρικό κόστος	<ul style="list-style-type: none"> • Υγειονομική ενδονοσοκομειακή περίθαλψη • Εξωνοσοκομειακή περίθαλψη • Ιατρική φροντίδα κατ' οίκον • Νοσηλευτική φροντίδα κατ' οίκον • Βοηθητικές υπηρεσίες
Κόστος τεχνολογίας	<ul style="list-style-type: none"> • Σταθερό κόστος τεχνολογίας • Μεταβλητό κόστος χρήσης τεχνολογικής υποδομής • Απόσβεση τεχνολογικού εξοπλισμού • Αποθήκευση
Κόστος άλλων υπηρεσιών	<ul style="list-style-type: none"> • Σταθερά και μεταβλητά διοικητικά έξοδα • Σταθερά και μεταβλητά έξοδα άλλων υπηρεσιών • Λειτουργικά έξοδα νοσοκομείου / Κέντρου Υγείας
Κόστος φαρμάκων	<ul style="list-style-type: none"> • Κόστος φαρμάκων • Θεραπεία παρενεργειών και τοξικότητας • Παραγγελία και καταγραφή
Έρευνα και ανάπτυξη	<ul style="list-style-type: none"> • Δαπάνες έρευνας και ανάπτυξης • Δαπάνες εκπαίδευσης και κατάρτισης • Υπηρεσίες βιβλιοθήκης
Άμεσο μη ιατρικό κόστος	<ul style="list-style-type: none"> • Φροντίδα από την οικογένεια • Μεταφορά από και προς τις υπηρεσίες υγείας • Κοινωνικές υπηρεσίες • Διαρρύθμιση του σπιτιού για να φιλοξενηθεί ο άρρωστος

ΕΜΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ	
Χρόνος και παραγωγικότητα	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μεταβολή της παραγωγικότητας ως αποτέλεσμα της μεταβολής της κατάστασης της υγείας <ul style="list-style-type: none"> • Νοσηρότητα • Θνησιμότητα • Αποφυγή ασθένειας 2. Χαμένη παραγωγικότητα λόγω ασθένειας <ul style="list-style-type: none"> • Εισόδημα που χάθηκε από την οικογένεια • Χαμένος ελεύθερος χρόνος • Χρόνος που ξοδεύτηκε από τον ασθενή
ΑΟΡΑΤΟ ΚΟΣΤΟΣ	
Μεγέθη κρυφού κόστους	<ul style="list-style-type: none"> • Ψυχοκοινωνικό κόστος • Φόβος -Αγωνία • Θλίψη και απώλεια ευεξίας λόγω ασθένειας • Αναπηρία • Οικονομική και φυσική εξάρτηση • Απώλεια εργασίας • Κοινωνική απομόνωση • Σύγκρουση με οικογένεια • Πόνος • Αλλαγές στην κοινωνική λειτουργικότητα και τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής

Άμεσο κόστος

Το άμεσο κόστος (direct cost) αντιπροσωπεύει την αξία όλων των αγαθών, υπηρεσιών και άλλων πόρων που καταναλώνονται στην παροχή υπηρεσιών ιατρικής περίθαλψης ή ασχολείται με ανεπιθύμητες ενέργειες ή άλλες τωρινές και μελλοντικές

συνέπειες της υγειονομικής περίθαλψης⁽⁷³⁾. Στο άμεσο κόστος συμπεριλαμβάνονται όλα τα μεγέθη που αφορούν στη φροντίδα και τη νοσηλεία των ασθενών τόσο σε πρωτοβάθμιο (εξωνοσοκομειακή, οικογενειακή, κοινωνική φροντίδα), όσο και σε δευτεροβάθμιο και τριτοβάθμιο επίπεδο περίθαλψης (νοσοκομειακή φροντίδα), καθώς και το κόστος της προσωπικής, ιατρικής, νοσηλευτικής και κοινωνικής φροντίδας, ενδονοσοκομειακώς και εξωνοσοκομειακώς^{(72), (74)}.

Υπάρχουν δύο τύποι δαπανών που λαμβάνονται υπόψη για τον προσδιορισμό του άμεσου κόστους μιας ασθένειας, το άμεσο ιατρικό και το άμεσο μη-ιατρικό κόστος. Το άμεσο ιατρικό κόστος (direct medical cost) ορίζεται ως οι δαπάνες ιατρικής περίθαλψης για τη διάγνωση, τη θεραπεία και την αποκατάσταση και περιλαμβάνει τις δαπάνες για τις υπηρεσίες των ιατρών, των νοσοκομείων, των φαρμάκων και άλλων, που εμπλέκονται στην παροχή φροντίδας υγείας, ενώ το άμεσο μη ιατρικό κόστος (direct non-medical cost) είναι αυτό που πραγματοποιείται σε συνδυασμό με τη φροντίδα υγείας και σχετίζεται με την κατανάλωση μη υγειονομικών πόρων όπως για παράδειγμα η φροντίδα που παρέχεται από τα μέλη της οικογένειας ή η μεταφορά του ασθενούς από και προς την περιοχή που παρέχεται η φροντίδα υγείας. Οι εκτιμήσεις άμεσων δαπανών που συνδέονται με τις χρόνιες παθήσεις είναι υψηλότερες από εκείνες των οξέων ασθενειών ή των μεταδοτικών ασθενειών, υπό την προϋπόθεση ότι θα υιοθετηθούν οι αποτελεσματικές και αποτελεσματικές μέθοδοι θεραπείας και πρόληψης^{(73), (75)}.

Έμμεσο κόστος

Το έμμεσο κόστος (indirect cost) αποτελεί διαφορετική προσέγγιση στην εκτίμηση του κόστους μίας νόσου. Αντανακλά την απώλεια της παραγωγικότητας του ασθενή, η οποία θα μπορούσε να αποφευχθεί αν το άτομο δεν είχε αρρωστήσει. Περιλαμβάνει το κόστος που αφορά την απουσία από την εργασία ή την απώλεια εργασίας λόγω πρόωρης συνταξιοδότησης, τη μειωμένη παραγωγικότητα στην εργασία, καθώς και χαμένη ή μειωμένη δραστηριότητα αναψυχής. Τα έμμεσα κόστη περιλαμβάνουν επιπλέον και τις δαπάνες της πρόωρης θνησιμότητας⁽⁷³⁾.

Το έμμεσο κόστος αντιπροσωπεύει την οικονομική επιβάρυνση της κοινωνίας και του οικονομικού-παραγωγικού συστήματος λόγω της ασθένειας ή του πρόωρου θανάτου. Στα έμμεσα έξοδα συμπεριλαμβάνεται η αξία του διαφυγόντος εισοδήματος και της μειωμένης απόδοσης λόγω νοσηρότητας, αναπηρίας, θανάτου ^{(72), (74)}.

Αόρατο κόστος

Το αόρατο ή κρυφό κόστος (intangible cost) είναι μια κατηγορία κόστους που όπως και το έμμεσο κόστος δεν είναι εύκολα μετρήσιμο. Το κόστος αυτό αναφέρεται στον πόνο, την ταλαιπωρία, τη θλίψη, το ψυχολογικό κόστος της απομόνωσης και του «στιγματισμού» λόγω της ασθένειας, τα οποία είναι δύσκολο να αποτιμηθούν σε χρηματικές μονάδες και συχνά παραλείπονται από τις μελέτες του κόστους ^{(72), (73), (74)}.

Ο βαθμός ακρίβειας μιας μελέτης οικονομικής αποτίμησης είναι πολύ σημαντικός και ο ερευνητής θα πρέπει να αναφέρει με σαφήνεια και εγκυρότητα όλες τις εκτιμήσεις κόστους της μελέτης. Επίσης, είναι δυνατόν σε μια μελέτη να εφαρμοστούν διαφορετικά επίπεδα ακρίβειας, σε διαφορετικά δεδομένα κόστους, λόγω διαφόρων παραγόντων που επηρεάζουν την πορεία και το τελικό αποτέλεσμα ⁽⁷⁶⁾. Γενικά, υπάρχουν δύο βασικές προσεγγίσεις που μετρούν το κόστος της υγειονομικής περίθαλψης: η προσέγγιση “top-down” και η προσέγγιση “bottom-up”. Η προσέγγιση “top-down” (ή ακαθάριστη κοστολόγηση – gross costing) ξεκινά από το συνολικό κόστος των πόρων που καταναλώνονται, τα οποία λαμβάνονται αναδρομικά από βάσεις δεδομένων και εκτιμά το μέσο κόστος κατανάλωσης ανά άτομο. Αντίθετα, η προσέγγιση “bottom-up” (ή μικροοικονομική αποτίμηση – microcosting approach) βασίζεται στη συλλογή των στοιχείων της κατανάλωσης των πόρων μεμονωμένα για κάθε περιστατικό και στη συνέχεια συγκεντρώνονται όλες οι ατομικές δαπάνες για να υπολογιστεί το συνολικό κόστος. Η τελευταία μέθοδος είναι ακριβέστερη, αλλά και πιο χρονοβόρα από τη πρώτη, επειδή λαμβάνει υπόψη τις μεταβολές του κόστους μεταξύ των ατόμων. Ωστόσο, οι οικονομικές μελέτες συνήθως συνδυάζουν τις δύο μεθόδους δημιουργώντας μια μικτή προσέγγιση, ανάλογα με τη διαθεσιμότητα των δεδομένων ⁽⁷⁷⁾.

2.2. Εκτίμηση κόστους της ασθένειας

Η οικονομική αξιολόγηση αφορά την συγκριτική ανάλυση δύο ή περισσότερων εναλλακτικών μεθόδων ή προγραμμάτων υγείας, με βάση τα κόστη (εισροές) και τα αποτελέσματα (εκροές) τους. Οι εισροές αφορούν το άμεσο κόστος παροχής φροντίδας από τον τομέα της υγείας, και οι εκροές, τα αποτελέσματα που εξάγονται και είναι ανάλογα του τύπου ανάλυσης που επιλέχθηκε ^{(74), (76)}. Κύριος στόχος μιας πλήρους κοινωνικό-οικονομικής αξιολόγησης είναι να εξετάσει τόσο το κόστος μιας συγκεκριμένης θεραπείας όσο και τα κλινικά αποτελέσματα από τη θεραπεία αυτή ^{(72), (74)}. Συνεπώς, η κύρια αποστολή κάθε οικονομικής αξιολόγησης είναι να εντοπίσει, να μετρήσει, να αποτιμήσει και να συγκρίνει τα κόστη και τα αποτελέσματα κάθε εναλλακτικής λύσης που εξετάζεται ⁽⁷⁸⁾.

Η μελέτη του κόστους της ασθένειας μπορεί να θεωρηθεί ως πρόδρομος της κοινωνικό-οικονομικής αξιολόγησης καθώς αποβλέπει στην απλή οικονομική εκτίμηση μιας ασθένειας. Εστιάζει κυρίως την προσέγγιση της στην κοστολόγηση των εισροών (υγειονομικό δυναμικό, τεχνολογικός εξοπλισμός, εργαστήρια, φάρμακα), τα οποία χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση των ασθενών, με σκοπό την εκτίμηση του βαθμού που επιβαρύνεται οικονομικά η κοινωνία από την ασθένεια αυτή. Αποτελεί ένα τύπο εκτίμησης, ο οποίος υπολογίζει την πρόσφατη οικονομική επίδραση της ασθένειας, συμπεριλαμβάνοντας τα διαφορετικά μεγέθη κόστους που συμβάλουν στη θεραπεία, χωρίς όμως να λαμβάνει υπόψη τη κλινική αποτελεσματικότητα και τις γενικότερες επιπτώσεις της θεραπείας αυτής στο οικονομικό και κοινωνικό σύστημα. Η μέθοδος αυτή χρησιμοποιείται κυρίως, όταν θέλουμε να εκτιμήσουμε τις κοινωνικοοικονομικές συνέπειες σοβαρών ασθενειών με μεγάλη επίπτωση στην κοινωνία (καρκίνος, καρδιαγγειακές παθήσεις, κ.α.). Ο στόχος των μελετών κόστους είναι η παροχή γενικών πληροφοριών για πιθανά μεγέθη κόστους ^{(72), (74), (76)}.

Οι πληροφορίες που λαμβάνουμε από αυτού του είδους τις μελέτες είναι χρήσιμες καθώς: α) παρέχουν στους διοικούντες και σε αυτούς που λαμβάνουν αποφάσεις μια πρώτη εκτίμηση του κόστους της ασθένειας β) μπορούν να

ενσωματωθούν σε άλλες μελέτες κόστους που αποβλέπουν στη γενικότερη κοστολόγηση της κλινικής ή του νοσοκομείου και προσφέρουν χρήσιμες πληροφορίες για τη νοσηλεία, την πρόγνωση, τον προληπτικό έλεγχο, την εξωνοσοκομειακή ή νοσοκομειακή φροντίδα, και γ) δίνουν τη δυνατότητα διατύπωσης του μακροχρόνιου κόστους για χρόνιες ασθένειες. Ωστόσο, ο μεγαλύτερος περιορισμός της μεθόδου αυτής είναι ότι εστιάζει μόνο στο κόστος και αγνοεί την αποτελεσματικότητα της θεραπείας ^{(72), (74)}.

Η ανάλυση του κόστους της ασθένειας πραγματοποιείται με μελέτες βασισμένες στον επιπολασμό (prevalence based studies) και στην επίπτωση της νόσου (incidence based studies) ⁽⁷⁶⁾.

α) Στις μελέτες βασισμένες στον επιπολασμό πραγματοποιείται υπολογισμός του κόστους της ασθένειας, με βάση το κόστος συγκεκριμένων θεραπευτικών παρεμβάσεων, που απαιτούνται για την αντιμετώπιση ασθενών που πάσχουν από την ασθένεια αυτή, για ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα ⁽⁷⁹⁾. Οι μελέτες αυτές επιτρέπουν την εκτίμηση βασικών παραγόντων που διαμορφώνουν το κόστος της ασθένειας και συγχρόνως υπολογίζουν την αξία της μελλοντικής απώλειας παραγωγικότητας, λόγω θνησιμότητας από την συγκεκριμένη ασθένεια. Επίσης, προσφέρουν μια γενικότερη εικόνα για τον τρόπο που καταναλώνονται οι πόροι στον τομέα της υγείας ⁽⁷⁶⁾.

β) Στις μελέτες βασισμένες στην επίπτωση της νόσου υπολογίζεται το κόστος ανά περίπτωση νόσου (lifetime costs), δηλαδή πραγματοποιείται υπολογισμός του κόστους της ασθένειας, για καθένα ασθενή ξεχωριστά που εμφάνισε την ασθένεια αυτή, μέσα σε ένα χρονικό διάστημα και παρακολουθείται για όλη τη ζωή του. Οι μελέτες αυτές είναι ιδιαίτερα σημαντικές στον σχεδιασμό και στη λήψη προληπτικών μέτρων της ασθένειας, και συνάμα δύσκολες, όσον αφορά τη συλλογή μεγάλου όγκου πληροφοριών, που σχετίζονται με τη νόσο (είδος θεραπείας, ανικανότητα ή αναπηρία, πορεία νόσου, ίαση, επιπλοκές, θάνατος), με αποτέλεσμα την περιορισμένη εφαρμογή τους στη βιβλιογραφία ^{(76), (80)}.

Σημαντικό είναι στις μελέτες εκτίμησης του κόστους της ασθένειας, να συνυπολογίζονται όλα τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά της υπό μελέτης νόσου καθώς και οι συσχετιζόμενοι - με την ασθένεια – παράγοντες.

Τέλος, για την διεξαγωγή μιας οικονομικής ανάλυσης στο τομέα της υγείας υπάρχουν διαφορετικές οπτικές γωνίες, στις οποίες βασίζεται η ανάλυση αυτή, καθώς το κόστος μπορεί να είναι εντελώς διαφορετικό υπό το πρίσμα της κοινωνίας, του ασθενή, του προμηθευτή υπηρεσιών υγείας ή του φορέα που πληρώνει (π.χ. ασφαλιστικό ταμείο). Θα πρέπει να σημειωθεί ότι, η διεθνής τάση σήμερα είναι οι περισσότερες οικονομικές μελέτες να διεξάγονται μέσα από την οπτική γωνία της κοινωνίας (social perspective) και να συνυπολογίζονται όλα τα είδη κόστους ανεξάρτητα από το φορέα που τα επωμίζεται (κοινωνικοοικονομική αποτίμηση) ^{(76), (81)}.

2.3. Το κόστος της ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί μια νόσο που επιβαρύνει σημαντικά κάθε εθνικό σύστημα υγειονομικής περίθαλψης, δεδομένου ότι ο επιπολασμός της ασθένειας και η διάρκεια της νόσου για τους ασθενείς, οι ιατρικές δαπάνες για τη θεραπεία της ΧΑΠ και το έμμεσο κόστος της νοσηρότητας μπορούν να αποτελέσουν σημαντικό οικονομικό και κοινωνικό βάρος και έχουν σημαντικές κοινωνικές και οικονομικές επιπτώσεις ^{(3), (4)}.

Η συνολική οικονομική επιβάρυνση της νόσου στις ΗΠΑ έχει εκτιμηθεί στα 49,9 δισεκατομμύρια δολάρια για το 2011, με το συνολικό άμεσο κόστος της ιατρικής περίθαλψης να είναι περίπου 29,5 δισεκατομμύρια δολάρια ετησίως ⁽⁵⁾. Ταυτόχρονα για την Ευρώπη, στοιχεία για την οικονομική επιβάρυνση της νόσου έχουμε από τη European Respiratory Society που αναφέρει ότι το κόστος της ΧΑΠ υπολογίστηκε στα 48,4 δισεκατομμύρια ευρώ για το 2011. Από αυτά τα 23,3 δισεκατομμύρια ευρώ αφορούσαν άμεσες δαπάνες για την υγειονομική περίθαλψη (7,1 δισεκατομμύρια ευρώ για φαρμακευτική αγωγή, 8,9 δισεκατομμύρια ευρώ για εξωνοσοκομειακές δαπάνες και

7,3 δισεκατομμύρια ευρώ για ενδονοσοκομειακές δαπάνες) και 25,1 δισεκατομμύρια ευρώ αφορούσαν τις έμμεσες δαπάνες της νόσου, ενώ τονίζει ότι το κόστος της νόσου είναι ιδιαίτερα υποεκτιμημένο λόγω της μεγάλης υποδιάγνωσης της νόσου ⁽⁶⁾.

Παγκοσμίως, υπάρχει πλήθος μελετών που έχουν επιχειρήσει την οικονομική αποτίμηση του νοσήματος. Μια μεγάλη μελέτη που διερεύνησε το κόστος της ΧΑΠ σε 12 χώρες (ΗΠΑ, Μεξικό, Βραζιλία, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Ολλανδία, Ρωσία, Ιαπωνία και Νότιος Κορέα) είναι η μελέτη των Foo και συν. ⁽⁸²⁾, η οποία κατέγραψε αναλυτικά δεδομένα που αφορούσαν τη διαχείριση και το κόστος του νοσήματος από 4.343 ασθενείς με ΧΑΠ, το διάστημα από Νοέμβριο 2012 έως Μάιο 2013. Το συνολικό κόστος της νόσου ήταν αξιοσημείωτο για όλες τις χώρες, ωστόσο υπήρχαν σημαντικές διακυμάνσεις μεταξύ των διαφορετικών χωρών. Πιο συγκεκριμένα, το υψηλότερο συνολικό ετήσιο κόστος ανά ασθενή (άμεσο και έμμεσο) καταγράφηκε στις ΗΠΑ (\$30.826), και στη συνέχεια στο Ηνωμένο Βασίλειο (\$18.803) και στη Γερμανία (\$11.066), ενώ το χαμηλότερο καταγράφηκε στη Ρωσία (\$1721). Αντίθετα, σε ότι αφορά την εκτίμηση μόνο του άμεσου κόστους της νόσου, υψηλότερα κόστη ανά ασθενή αναφέρθηκαν στις ΗΠΑ (\$9.981), στην Ιαπωνία (\$4.650), στην Ισπανία (\$3.570) και στη Γαλλία (\$3.406), ενώ τα χαμηλότερα καταγράφηκαν στη Βραζιλία (\$555) και στη Νότιο Κορέα (\$504) [όλα τα κόστη είχαν μετατραπεί σε δολάρια ΗΠΑ 2013] ⁽⁸²⁾.

Στην Ιταλία, η μελέτη UPDATE ⁽⁸³⁾ που μελέτησε το κόστος της νόσου σε 275 ασθενείς, εκτίμησε το συνολικό κόστος της νόσου στα €3.290,70, εκ των οποίων €2.932,20 αφορούσαν τις άμεσες δαπάνες (89,1% του συνολικού κόστους). Συγκεκριμένα, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής εκτιμήθηκε στα €498,6 (17% του άμεσου κόστους), το εξωνοσοκομειακό κόστος στα €463,20 (15,8% του άμεσου κόστους), ενώ το κόστος των νοσηλείων εκτιμήθηκε στα €1970,40 (67,2% του άμεσου κόστους) ⁽⁸³⁾.

Στην Ισπανία, η μελέτη των Miravitlles και συν. ⁽⁸⁴⁾ αναφέρει ότι σε δείγμα 766 ασθενών με ΧΑΠ η φαρμακευτική αγωγή επιβάρυνε το συνολικό κόστος της νόσου σε ποσοστό 42,5%, η εξωνοσοκομειακή φροντίδα σε ποσοστό 15,9% και οι νοσηλείες σε

ποσοστό 41,6%. Ανά στάδιο νόσου, η φαρμακευτική αγωγή αφορούσε το 42,5% των δαπανών στο στάδιο I, το 43,9% στο στάδιο II και το 40,6% στα στάδια III/IV. Παρομοίως, τα ποσοστά επιβάρυνσης της εξωνοσοκομειακής φροντίδας ήταν 16,2%, 17,2% και 12,6% και τα ποσοστά επιβάρυνσης των νοσηλείων ήταν 41,2%, 38,9% και 46,8%, για τα στάδια I, II και III/IV αντίστοιχα. Ταυτόχρονα, η μελέτη των Izquierdo-Alonso και συν. ⁽⁸⁵⁾ αναφέρει ότι το άμεσο κόστος της νόσου ήταν €2.061 ανά ασθενή, με το 38% των δαπανών να αφορούν τη φαρμακευτική αγωγή. Επιπλέον αναφέρει ότι το ετήσιο άμεσο κόστος ήταν €1.657 στο στάδιο I, €2.425 στο στάδιο II και €3.303 στα στάδια III-IV, ενώ το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής αφορούσε το 43%, 37,6% και 28,4% των δαπανών αντίστοιχα.

Στην Σουηδία, μια μελέτη όπου συμμετείχαν 235 ασθενείς με ΧΑΠ αναφέρει ότι το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου ανά ασθενή είναι €596 για τους ασθενείς με ήπια νόσο (στάδιο I), €3.245 για τους ασθενείς με μέτρια νόσο (στάδιο II), €5.686 για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο (στάδιο III) και €17.355 για τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο (στάδιο IV), ενώ συμπληρώνει ότι ο συντελεστής που επιβάρυνε περισσότερο στο συνολικό κόστος της νόσου ήταν η φαρμακευτική αγωγή για τους ασθενείς με ήπια έως σοβαρή νόσο και οι νοσηλείες λόγω παρόξυνσης για τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο. Πιο αναλυτικά, όσον αφορά το άμεσο κόστος της νόσου, αναφέρουν ότι το κόστος είναι €269 για τους ασθενείς σταδίου I, €1.029 για τους ασθενείς σταδίου II, €2.201 για τους ασθενείς σταδίου III και €5.351 για τους ασθενείς σταδίου IV. Φαίνεται λοιπόν ότι το κόστος της νόσου εξαρτάται σημαντικά από το στάδιο της νόσου, καθώς σύμφωνα με τη μελέτη αυτή το κόστος για έναν ασθενή με πολύ σοβαρή ΧΑΠ είναι 29 φορές υψηλότερο σε σχέση με έναν ασθενή που πάσχει από ήπια νόσο ⁽³⁾.

Στην Ελλάδα, υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που έχουν επιχειρήσει να προσδιορίσουν το κόστος της ΧΑΠ. Σε μια πρόσφατη μελέτη, η οποία βασίστηκε στη γνώμη ειδικών για την εξαγωγή συμπερασμάτων, το συνολικό ετήσιο κόστος ανά ασθενή με ΧΑΠ εκτιμήθηκε στα €4.730, εκ των οποίων €2.809,70 (59,4%) αφορούσαν άμεσες ιατρικές δαπάνες για τη νόσο. Πιο συγκεκριμένα, το κόστος για τη νόσο στη φάση συντήρησης υπολογίστηκε στα €835 (17,7% του συνολικού κόστους) και το κόστος για τις

πρόσθετες παροχές όπως είναι η χρόνια οξυγονοθεραπεία στα €462,30 (9,8% του συνολικού κόστους), ενώ το κόστος των παροξύνσεων υπολογίστηκε στα €1.512,40 (32% του συνολικού κόστους για τη νόσο). Ταυτόχρονα, έγινε εκτίμηση του άμεσου μη ιατρικού κόστους όπως είναι ο χρόνος των ασθενών στα €146,10 (3,1% του συνολικού κόστους) και το κόστος της χαμένης παραγωγικότητας στα €1.774,10 (37,5% του συνολικού κόστους)⁽⁸⁾. Παράλληλα, μια άλλη μελέτη όπου χρησιμοποιήθηκε παρόμοια μεθοδολογία με τη παρούσα διδακτορική διατριβή (προσέγγιση bottom-up) επικεντρώθηκε στο κόστος μόνο για τις σοβαρές παροξύνσεις. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 142 ασθενείς με ΧΑΠ που νοσηλεύτηκαν το 2006 και 2007 στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης και ανέφερε συνολικό κόστος €1.711 για κάθε σοβαρή παρόξυνση⁽⁹⁾. Άλλες μελέτες από την Ελλάδα επικεντρώνονται μόνο στην εκτίμηση του κόστους της χρόνιας εισπνεόμενης αγωγής για τη νόσο^{(86), (87)}. Για παράδειγμα, η μελέτη των Τζοναγας και συν.⁽⁸⁷⁾ που δημοσιεύθηκε το 2005 και πραγματοποιήθηκε σε κέντρα υγείας στην κεντρική Ελλάδα, υπολόγισε ότι το ετήσιο κόστος της φαρμακευτικής αγωγής για τη ΧΑΠ είναι €897 ανά ασθενή, που ξεκινά από τα €413 για τους ασθενείς σταδίου I, και αυξάνεται στα €892 για τους ασθενείς σταδίου III και τα €1.948 στους ασθενείς σταδίου IV.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 3:
Μεθοδολογία της έρευνας

3.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να καταγράψουμε και να διερευνήσουμε τα επιδημιολογικά και τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ, καθώς και την χρήση των υπηρεσιών υγείας από τους πάσχοντες. Ταυτόχρονα, μελετήσαμε τους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με την εξέλιξη και τη πορεία της νόσου, όπως είναι η καπνιστική συνήθεια, η ηλικία, ο αριθμός των παροξύνσεων το προηγούμενο έτος, οι συννοσηρότητες, η χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια, η οξυγονοθεραπεία κλπ. Επιπρόσθετα, επιχειρήσαμε να εκτιμήσουμε το άμεσο κόστος του πάσχοντος από σταθερή νόσο και να αναλύσουμε το κόστος αυτό ανάλογα με τα στάδια βαρύτητας της νόσου και ανάλογα με τη κατηγορία κάλυψης των δαπανών.

3.2. Πληθυσμός μελέτης

Στην μελέτη συμπεριλήφθηκαν 245 ασθενείς με σταθερή νόσο ΧΑΠ, οι οποίοι επισκέφθηκαν τα Τακτικά Εξωτερικά Ιατρεία του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Λάρισας το διάστημα από 01/01/2014 έως 31/12/2015. Τα κριτήρια επιλογής των ασθενών ήταν να πάσχουν από Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια διαγνωσμένη με σπιρομέτρηση ($FEV_1/FVC < 70\%$) και να είναι ηλικίας τουλάχιστον 40 ετών. Από την μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με άλλα αναπνευστικά νοσήματα που μπορεί να προκαλούν αποφρακτικό πρότυπο (όπως βρογχικό άσθμα, βρογχεκτασίες, κυστική ίνωση κλπ) καθώς και ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του πνεύμονα.

3.3. Καταγραφή δεδομένων μελέτης

Κλινικά χαρακτηριστικά πασχόντων

Στην πρώτη επίσκεψη των ασθενών στα Εξωτερικά Ιατρεία οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε σπιρομετρικό έλεγχο για την επιβεβαίωση της νόσου και καταγράφηκαν οι παράμετροι της πνευμονικής λειτουργίας FEV₁, FVC και FEV₁/FVC%. Στη συνέχεια έγινε λήψη του ιατρικού ιστορικού και φυσική εξέταση. Η λήψη του ιατρικού ιστορικού έγινε με την βοήθεια του CRF που παρατίθεται στο *Παράρτημα Ι*.

Το ιατρικό ιστορικό περιελάμβανε πληροφορίες που αφορούσαν τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών (ηλικία, περιοχή διαμονής, ύψος, βάρος κλπ), την καπνιστική συνήθεια (τρέχουσα καπνιστική συνήθεια, ηλικία έναρξης, ηλικία διακοπής, PYS), την επαγγελματική έκθεση, τα συμπτώματα από το αναπνευστικό και την κλίμακα δύσπνοιας mMRC (για σταθερή νόσο), το ατομικό αναμνηστικό ΧΑΠ (ηλικία διάγνωσης, έτη με ΧΑΠ), την ύπαρξη αναπνευστικής ανεπάρκειας και τη χρήση οξυγονοθεραπείας ή ΜΕΜΑ, τα συνοδά νοσήματα, τον εμβολιασμό (αντιγριππικό και αντιπνευμονιοκοκκικό) και την φαρμακολογική θεραπεία της σταθερής νόσου.

Όσον αφορά τις παροξύνσεις καταγράφηκε το σύνολο των παροξύνσεων που αναφέρθηκαν από τον ασθενή το τελευταίο έτος. Ως παροξύνσεις ορίστηκαν τα περιστατικά που ανέφερε ο ασθενής ως «εμμένουσα επιδείνωση της κατάστασης του σε σχέση με τη σταθερή του κατάσταση, πέρα από τις φυσιολογικές διακυμάνσεις, η οποία είχε οξεία έναρξη και απαιτούσε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής που λάμβανε για την υποκείμενη νόσο». Στη συνέχεια καταγράφηκε ο αριθμός των επισκέψεων σε γιατρό, ο αριθμός των επισκέψεων σε Κέντρα Υγείας ή Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και οι νοσηλείες λόγω παροξύνσεων (αριθμός νοσηλείων και συνολική διάρκεια νοσηλείων σε ημέρες). Τέλος, καταγράφηκαν τα συμπτώματα των ασθενών κατά την παρόξυνση με τα κριτήρια κατά Anthonisen ⁽¹⁰⁾, καθώς και οποιοδήποτε άλλο σύμπτωμα ανέφερε ο ασθενής κατά την διάρκεια της παρόξυνσης, ενώ ερωτήθηκαν και

οι αλλαγές της θεραπευτικής προσέγγισης της νόσου. Συγκεκριμένα, καταγράφηκαν πληροφορίες για αλλαγές της φαρμακολογικής αντιμετώπισης της νόσου (λήψη αντιβιοτικών ή κορτικοστεροειδών από το στόμα ή extra βρογχοδιασταλτικών). Η συλλογή των στοιχείων της φαρμακολογικής αντιμετώπισης των σοβαρών παροξύνσεων (που απαιτήθηκε νοσηλεία) καταγράφηκαν από τον φάκελο νοσηλείας του ασθενή και τα ενημερωτικά σημειώματα που έφερε ο ασθενής. Αντίθετα, η συλλογή των στοιχείων για τις ήπιες και μέτριες παροξύνσεις καταγράφηκαν από αναφορές του ασθενή ή των συνοδών του, από το βιβλιάριο υγείας του ασθενή και από την αναζήτηση του ιστορικού συνταγογράφησης στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης www.e-prescription.gr.

Οικονομικά δεδομένα

Για τον υπολογισμό του κόστους της σταθερής νόσου καταγράφηκε αναλυτικά η χρήση υπηρεσιών υγείας τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Συλλέχθηκαν δεδομένα σχετικά με τον αριθμό των ιατρικών επισκέψεων σε ιδιώτες, σε ΙΚΑ και πολυιατρεία του ΕΟΠΥΥ, σε Εξωτερικά Ιατρεία νοσοκομείων, και σε Κέντρα Υγείας ή Περιφερειακά Ιατρεία. Παράλληλα, καταγράφηκε και ο λόγος επίσκεψης (τακτικός έλεγχος ή συνταγογράφηση), οι ιδιωτικές δαπάνες του ασθενή και το μέσο μετακίνησης για κάθε επίσκεψη. Επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν λόγω παροξύνσεων καταγράφηκαν ξεχωριστά μαζί με τα υπόλοιπα δεδομένα των παροξύνσεων που αναφέρθηκαν παραπάνω. Ταυτόχρονα, για την κοστολόγηση της σταθερής νόσου καταγράφηκε η χρήση χρόνιας οξυγονοθεραπείας και οι εμβολιασμοί που είχαν πραγματοποιηθεί στο διάστημα καταγραφής. Επιπλέον, συγκεντρώθηκαν δεδομένα για τις εργαστηριακές, απεικονιστικές και διαγνωστικές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια τακτικού ελέγχου (ακτινογραφίες θώρακος, αξονικές θώρακος, σπιρομετρήσεις, αέρια αίματος, αιματολογικές ή βιοχημικές εξετάσεις) το τελευταίο χρόνο. Τέλος, για τη κοστολόγηση της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής, καταγράφηκε η εμπορική ονομασία των σκευασμάτων που λάμβανε ο ασθενής για τη νόσο το τελευταίο έτος.

3.4. Επεξεργασία και κατηγοριοποίηση δεδομένων

Τα CRF των ασθενών καταγράφηκαν ηλεκτρονικά σε βάση δεδομένων Microsoft Access 2010, και αργότερα προκειμένου να αναλυθούν μεταφέρθηκαν σε Microsoft Excel 2010. Για την επεξεργασία των δημογραφικών δεδομένων κατηγοριοποιήθηκε ο τόπος διαμονής σε αστική (πληθυσμός: >10.000), ημιαστική (πληθυσμός: 2.000-10.000) και αγροτική περιοχή (πληθυσμός: <2.000), ενώ χρησιμοποιήθηκε το ύψος και το βάρος για τον υπολογισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI). Στη συνέχεια το BMI κατηγοριοποιήθηκε σε 4 ομάδες ως εξής: Λιποβαρής (BMI < 18,5), Φυσιολογικός (18,5 ≤ BMI < 25), Υπέρβαρος (25 ≤ BMI < 30) και Παχύσαρκος (BMI ≥ 30). Όσον αφορά την καπνιστική συνήθεια, πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι είχαν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον για ένα χρόνο, ενώ για όλους τους ασθενείς υπολογίστηκε και ο αριθμός των πακέτων ανά έτος (PYS), δηλαδή ο αριθμός των πακέτων τσιγάρων ανά ημέρα επί τον αριθμό των ετών που το άτομο είχε καπνίσει.

Για τα συμπτώματα των ασθενών χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα δύσπνοιας mMRC (Modified British Medical Research Council Dyspnea Scale)⁽⁸⁸⁾ και το τεστ αξιολόγησης της ΧΑΠ CAT (COPD Assessment Test)⁽⁸⁹⁾. Η κλίμακα mMRC είναι ένα εργαλείο μέτρησης της δύσπνοιας, όπου η δύσπνοια βαθμολογείται με αριθμούς από το 0 έως το 4. Αναλυτικά η βαθμολογία για κάθε στάδιο δύσπνοιας παρατίθεται στο CRF του Παραρτήματος I. Το ερωτηματολόγιο CAT αποτελείται από 8 ερωτήσεις οι οποίες αφορούν την ένταση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, καθώς και το πόσο αυτά επηρεάζουν τις καθημερινές δραστηριότητες του ασθενή [Παράρτημα II]. Ο ασθενής καλείται να βαθμολογήσει τις ερωτήσεις αυτές σε μια κλίμακα εύρους 0-5. Η βαθμολογία των επιμέρους ερωτήσεων αθροίζεται, ώστε να υπολογιστεί η συνολική βαθμολογία (ελάχιστη: 0 – μέγιστη: 40). Στη συνέχεια το score αυτό προκειμένου να εκτιμηθεί χωρίστηκε σε 2 ομάδες (<10 και ≥10). Τέλος, ως πρωτοδιαγνωσμένοι ασθενείς ορίστηκαν εκείνοι που η διάγνωση της ΧΑΠ είχε τεθεί τον τελευταίο μήνα.

Οι παροξύνσεις χωρίστηκαν για κάθε ασθενή, ανάλογα με την συχνότητά τους, σε μη συχνές (0-1 παροξύνσεις) και σε συχνές (≥ 2 παροξύνσεις/το τελευταίο έτος). Παράλληλα, χωρίστηκαν σε 3 κατηγορίες ανάλογα με τη βαρύτητά τους και τη θεραπευτική τους προσέγγιση. Ήπιες θεωρήθηκαν οι παροξύνσεις που αναφέρθηκε αλλαγή των συμπτωμάτων και μπορεί να είχε σαν αποτέλεσμα την αύξηση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων χωρίς όμως τη λήψη αντιβιοτικών ή από του στόματος κορτικοειδών. Μέτριες θεωρήθηκαν αυτές που ο ασθενής επισκέφθηκε γιατρό, κέντρο υγείας ή ΤΕΠ ή έλαβε μόνος του αντιβίωση ή κορτικοειδή από το στόμα, και τέλος Σοβαρές θεωρήθηκαν αυτές για τις οποίες απαιτήθηκε νοσηλεία. Ταυτόχρονα, οι παροξύνσεις ταξινομήθηκαν με τα κριτήρια κατά Anthonisen (αυξημένα πτύελα, πυώδη πτύελα, αυξημένη δύσπνοια) ως εξής: *Τύπου I*, όταν ο ασθενής ανέφερε επιδείνωση και των τριών συμπτωμάτων, *Τύπου II*, όταν ανέφερε επιδείνωση δύο μόνο συμπτωμάτων, και *Τύπου III*, όταν ανέφερε επιδείνωση μόνο ενός συμπτώματος από τα παραπάνω και κάποιο άλλο σύμπτωμα (πχ. βήχα, πυρετό, συριγμό).

Όλοι οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με τις τιμές του σπιρομετρικού τους ελέγχου στα 4 στάδια της GOLD (στάδια I, II, III και IV), ενώ παράλληλα, χρησιμοποιώντας τα δεδομένα από το ιατρικό ιστορικό (mMRC, CAT, παροξύνσεις το τελευταίο έτος, FEV₁/στάδια GOLD) όλοι οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στις τέσσερις ομάδες (A, B, C, D) σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD 2016⁽⁹⁰⁾. Τέλος, η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών χωρίστηκε και στις κατηγορίες LAMA, LABA, LAMA+LABA, LABA+ICS, LAMA+LABA+ICS, SAMA, SABA, SAMA+SABA, ICS και PDE4*.

Τα συνοδά νοσήματα καταγράφηκαν και βαθμολογήθηκαν με την βοήθεια του δείκτη συννοσηρότητας Charlson (CCI)⁽⁹¹⁾. Το Charlson score είναι ένας δείκτης που προβλέπει τη δεκαετή θνησιμότητα για έναν ασθενή που μπορεί να πάσχει από μια σειρά συνοδών νοσημάτων. Κάθε κατάσταση αποδίδεται με βαθμολογίες 1, 2, 3 ή 6,

* **LAMA:** Long-acting anticholinergics (αντιχολινεργικά μακράς δράσης), **LABA:** Long-acting beta2-agonists (β₂-αγωνιστές μακράς δράσης), **ICS:** Inhaled corticosteroids (εισπνεόμενα κορτικοειδή), **SAMA:** Short-acting anticholinergics (αντιχολινεργικά βραχείας δράσης), **SABA:** Short-acting beta2-agonists (β₂-αγωνιστές βραχείας δράσης), **PDE4:** Inhibitors of phosphodiesterase – 4 (αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης – 4)

ανάλογα με τον κίνδυνο θανάτου που σχετίζεται και οι βαθμολογίες αυτές αθροίζονται για να παρέχουν μια συνολική βαθμολογία, η οποία θα προβλέψει τη θνησιμότητα. Έτσι, βαθμολογήθηκαν με 1 βαθμό το έμφραγμα του μυοκαρδίου, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η περιφερική αγγειακή νόσος, η άνοια, η εγκεφαλική αγγειακή νόσος, η χρόνια πνευμονική νόσος, τα νοσήματα του συνδετικού ιστού, ο ελεγχόμενος διαβήτης, το έλκος και τα ηπατικά νοσήματα. Ακολούθησαν με 2 βαθμούς η ημιπληγία, τα νεφρικά νοσήματα, ο διαβήτης με επιπλοκές, οι όγκοι, η λευχαιμία και το λέμφωμα, βαθμολογήθηκαν με 3 βαθμούς οι σοβαρές ηπατικές νόσοι, ενώ το μεταστατικό νεόπλασμα και το AIDS βαθμολογήθηκαν με 6 βαθμούς. Ταυτόχρονα, καταγράφηκαν και όλα τα υπόλοιπα νοσήματα που αναφέρθηκαν και δεν ταξινομούνται στις παραπάνω κατηγορίες.

3.5. Κοστολόγηση σταθερής νόσου

Η ΧΑΠ αποτελεί ένα χρόνια νόσημα του οποίου το κόστος για την αντιμετώπιση του επιβαρύνει σημαντικά τον πάσχοντα. Προκειμένου να υπολογιστεί το μέσο κόστος του πάσχοντος στη φάση της σταθερής νόσου, καταγράφηκαν στοιχεία που αφορούσαν το άμεσο ιατρικό και μη ιατρικό κόστος, όπως τη φαρμακευτική αντιμετώπιση της χρόνιας νόσου, τη χρήση ιατρικών υπηρεσιών (ιατρικές επισκέψεις) για τακτική παρακολούθηση και συνταγογράφηση, τις εργαστηριακές, απεικονιστικές και διαγνωστικές εξετάσεις στα πλαίσια τακτικής παρακολούθησης, τις λοιπές θεραπευτικές παρεμβάσεις (πχ. εμβολιασμός, οξυγονοθεραπεία) και τις μετακινήσεις των ασθενών στα πλαίσια των ιατρικών επισκέψεων.

Η συλλογή των δεδομένων αφορά τη χρήση υγειονομικών υπηρεσιών που πραγματοποιήθηκαν τους τελευταίους 12 μήνες πριν την ένταξη των ασθενών στη μελέτη. Τα δεδομένα συλλέχθηκαν από τα διαθέσιμα στοιχεία των ιατρικών φακέλων των ασθενών, από τα βιβλιάρια υγείας των ασθενών και το ιστορικό τους στο

ηλεκτρονικό σύστημα συνταγογράφησης (*e-prescription*) και από προσωπικές συνεντεύξεις των ασθενών.

Οι δαπάνες υπολογίστηκαν ως μέσες τιμές ανά ασθενή, σε ευρώ. Οι εκτιμήσεις κόστους πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας την προσέγγιση της κοστολόγησης βάσει δραστηριοτήτων «ABC» (Activity Based Costing bottom-up approach), η οποία προσδιορίζει όλους τους πόρους που χρησιμοποιούνται άμεσα για την παροχή υγειονομικής περίθαλψης. Υπολογίστηκαν όλες οι κατηγορίες κόστους ανεξάρτητα με το φορέα που επιβάρυναν, ώστε να υπολογιστεί η συνολική οικονομική επιβάρυνση της σταθερής νόσου, ενώ στη συνέχεια έγινε ταξινόμηση με βάση τις δαπάνες των ασφαλιστικών ταμείων και τις ιδιωτικές δαπάνες των ασθενών. Τέλος, το κόστος υπολογίστηκε αναλυτικά για κάθε στάδιο νόσου και για κάθε ομάδα νόσου σύμφωνα με τη ταξινόμηση της GOLD, προκειμένου να διερευνηθούν οι μεταβολές του κόστους ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου.

Το Άμεσο Ιατρικό Κόστος

α) Φαρμακευτικό κόστος: Για τον υπολογισμό του φαρμακευτικού κόστους της σταθερής νόσου καταγράφηκε η εμπορική ονομασία των σκευασμάτων που λάμβανε ο ασθενής ως χρόνια αγωγή για τη νόσο κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Για την κοστολόγηση των σκευασμάτων χρησιμοποιήθηκε το ισχύον (κατά τη στιγμή της καταγραφής) Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης του Υπουργείου Υγείας (92,93,94,95). Σύμφωνα με τις τιμές αυτές υπολογίστηκε το ετήσιο κόστος της φαρμακολογικής αντιμετώπισης της σταθερής νόσου. Σε περίπτωση που ο ασθενής είχε τροποποιήσει την φαρμακευτική του αγωγή κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους, προκειμένου να υπολογιστεί το ετήσιο κόστος της φαρμακευτικής του αγωγής, υπολογίστηκε για πόσους μήνες είχε ληφθεί κάθε ένα από τα σκευάσματα που είχε λάβει κατά τη διάρκεια του τελευταίου χρόνου. Παράλληλα, υπολογίστηκε ξεχωριστά το κόστος επιβάρυνσης του υγειονομικού συστήματος, αλλά και το κόστος που επιβαρύνθηκε ο ίδιος ο ασθενής για τη λήψη της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής της

ΧΑΠ. Για τους ασθενείς δικαιούχους ΕΚΑΣ η συμμετοχή του ασθενή ορίστηκε ως το 10%, ενώ για τους υπόλοιπους ορίστηκε ως το 25% της λιανικής τιμής των σκευασμάτων. Σε περίπτωση λήψης μη γενόσημου σκευάσματος υπολογίστηκε το κόστος επιβάρυνσης του ασφαλιστικού φορέα ως το 75% του γενόσημου σκευάσματος (ή το 90% για τους δικαιούχους ΕΚΑΣ) και το υπόλοιπο ποσό καταχωρήθηκε ως δαπάνη του ασθενή.

β) Κόστος ιατρικών επισκέψεων και υπηρεσιών: Για να πραγματοποιηθεί η κοστολόγηση των ιατρικών επισκέψεων, καταγράφηκαν δεδομένα από προσωπικές συνεντεύξεις των ασθενών ή από το ιατρικό ιστορικό των ασθενών όποτε αυτό ήταν εφικτό. Ορίστηκε μία μέση τιμή 15€ για κάθε επίσκεψη που πραγματοποιήθηκε σε γιατρούς συμβεβλημένους με τα ασφαλιστικά ταμεία, ενώ για τις επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν σε μονάδες του Εθνικού Συστήματος Υγείας (ΕΣΥ) - εξωτερικά ιατρεία δημόσιων νοσοκομείων, κέντρα υγείας ή περιφερειακά ιατρεία - δεν ορίστηκε τιμή καθώς οι υπηρεσίες στις δομές του ΕΣΥ παρέχονται δωρεάν. Στη περίπτωση που ο ασθενής ανέφερε κάποια επιπλέον ιδιωτική δαπάνη, στο κόστος επίσκεψης συνυπολογίστηκε ως επιπλέον κόστος η επιπλέον αυτή ιδιωτική δαπάνη ως ποσό που επιβαρύνει τον ασθενή.

γ) Εργαστηριακές/Απεικονιστικές/Διαγνωστικές εξετάσεις: Οι εργαστηριακές, απεικονιστικές και διαγνωστικές εξετάσεις της σταθερής νόσου κοστολογήθηκαν με βάση το κόστος που έχει καταχωρηθεί στο σύστημα ηλεκτρονικής συνταγογράφησης www.e-prescription.gr. Το ποσοστό επιβάρυνσης του ασθενή ορίστηκε ως 15% για τις εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε ιδιώτες και ιδιωτικά κέντρα συμβεβλημένα με τον ΕΟΠΥΥ και ως 0% για εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν σε δημόσια ιδρύματα (Νοσοκομεία, Κέντρα Υγείας κλπ).

δ) Λοιπές θεραπευτικές παρεμβάσεις: Στους ασθενείς που είχαν υποβληθεί στον ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό στο μέσο ετήσιο κόστος της νόσου προστέθηκε και το κόστος του εμβολίου, ενώ για τους ασθενείς που είχαν υποβληθεί στον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό το κόστος του εμβολίου υπολογίστηκε μόνο εφόσον ο εμβολιασμός είχε πραγματοποιηθεί κατά το διάστημα καταγραφής (τους τελευταίους

12 μήνες). Για τη κοστολόγηση των εμβολιασμών χρησιμοποιήθηκε το ισχύον (κατά τη στιγμή της καταγραφής) Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης του Υπουργείου Υγείας ^(92,93,94,95). Και για τα δύο εμβόλια το κόστος συμμετοχής για το πάσχοντα ορίστηκε ως 0%. Για το κόστος χρήσης της οξυγονοθεραπείας ορίστηκε ως μηνιαία δαπάνη το ποσό των 90 ευρώ μηνιαίως, ποσό που προκύπτει από την απόφαση του Δ.Σ. του ΕΟΠΥΥ (αρ. 328/39/18-5-2012) ⁽⁹⁶⁾, και που καλύπτεται πλήρως από τον ασφαλιστικό φορέα του ασθενή. Το κόστος ΜΕΜΑ και νεφελοποιητή δεν υπολογίστηκε στο κόστος της νόσου καθώς τα διαθέσιμα στοιχεία για το έτος αγοράς τους και τη τιμή αγοράς τους (καθώς και τα στοιχεία για τα ποσοστά συμμετοχής των ασθενών ανά ασφαλιστικό φορέα) δεν θεωρήθηκαν επαρκή προκειμένου να βγουν αξιόπιστα αποτελέσματα.

Άμεσο μη ιατρικό κόστος

Κόστος μετακινήσεων: Για να κοστολογηθούν οι μετακινήσεις των ασθενών για τη χρήση υπηρεσιών υγείας καταγράφηκαν τα έξοδα μετακινήσεων του ασθενή για κάθε επίσκεψη σε υγειονομικό φορέα. Σε περίπτωση χρήσης Μέσων Μαζικής Μεταφοράς ή Ταξί καταγράφηκε το κόμιστρο που ανέφερε ο ασθενής από και προς την περιοχή διαμονής του (αν συνοδευόταν από κάποιο συγγενικό/φιλικό άτομο υπολογίστηκε και το κόστος του δικού του κόμιστρου), ενώ σε περίπτωση που ο ασθενής χρησιμοποίησε Ιδιωτικής Χρήσης όχημα καταγράφηκε η χιλιομετρική απόσταση που πραγματοποίησε ο ασθενής και κοστολογήθηκε με 0,15 ευρώ/χιλιόμετρο (ποσό που προκύπτει από την Υπουργική Απόφαση 2/39054/0022/08/2009 - ΦΕΚ 1850/Β'/3.9.2009 ⁽⁹⁷⁾).

3.6. Στατιστική επεξεργασία

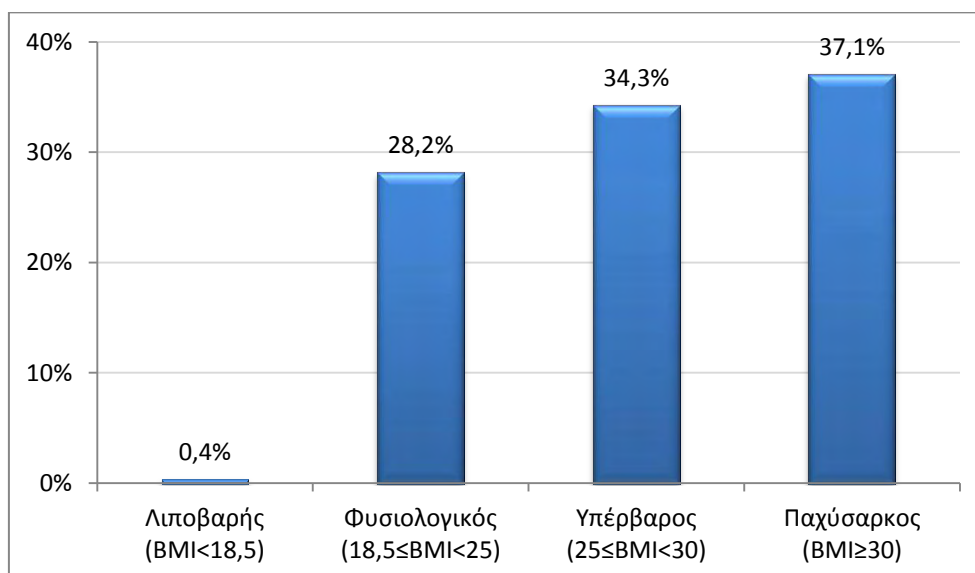
Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων της μελέτης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα Statistical Package for Social Sciences (SPSS)

version 20, το οποίο θεωρείται ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία για την επεξεργασία δεδομένων και την στατιστική ανάλυση. Χρησιμοποιήθηκε περιγραφική ανάλυση των δεδομένων για την περιγραφή ποσοτικών και ποιοτικών μεταβλητών. Οι ποσοτικές μεταβλητές καταγράφηκαν ως μέσες τιμές \pm τυπικές αποκλίσεις (mean \pm standard deviation [SD]) και οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες τιμές (N) και ποσοστά (%). Η κανονικότητα της κατανομής για συνεχή δεδομένα ελέγχθηκε με βάση το τεστ Kolmogorov – Smirnov. Για συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το t-test για ανεξάρτητα δείγματα, ενώ για τις συνεχείς μεταβλητές που δεν ακολουθούσαν την κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε το Mann-Whitney U test. Για κατηγορικά/ονομαστικά δεδομένα χρησιμοποιήθηκε το chi-square test. Οι τιμές p-value <0.05 θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Κεφάλαιο 4:
Αποτελέσματα μελέτης

4.1. Χαρακτηριστικά πληθυσμού

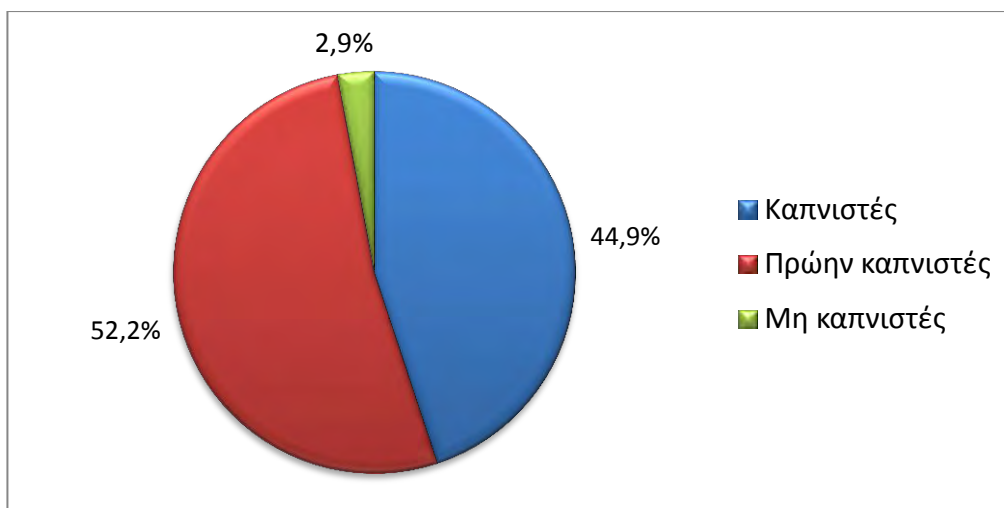
Στην μελέτη συμμετείχαν συνολικά 245 ασθενείς με ΧΑΠ, εκ των οποίων οι 231 (94,3%) ήταν άνδρες και οι 14 (5,7%) ήταν γυναίκες. Η μέση ηλικία του δείγματος ήταν τα $69,53 \pm 8,83$ έτη, με ελάχιστη ηλικία τα 42 έτη και μέγιστη τα 90 έτη. Το 41,6% των ασθενών ήταν κάτοικοι αστικής περιοχής, το 20% ημιαστικής και το 38,4% αγροτικής περιοχής. Επιπλέον, 193 ασθενείς (78,8%) ήταν συνταξιούχοι, 39 (15,9%) εργαζόμενοι και 13 (5,3%) άνεργοι. Η μέση τιμή του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) ήταν $28,91 \pm 5,98$, ενώ αναλυτικά το BMI των ασθενών φαίνεται στο *Γράφημα 1*.



Γράφημα 1: Ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI) των ασθενών

Καπνιστική συνήθεια

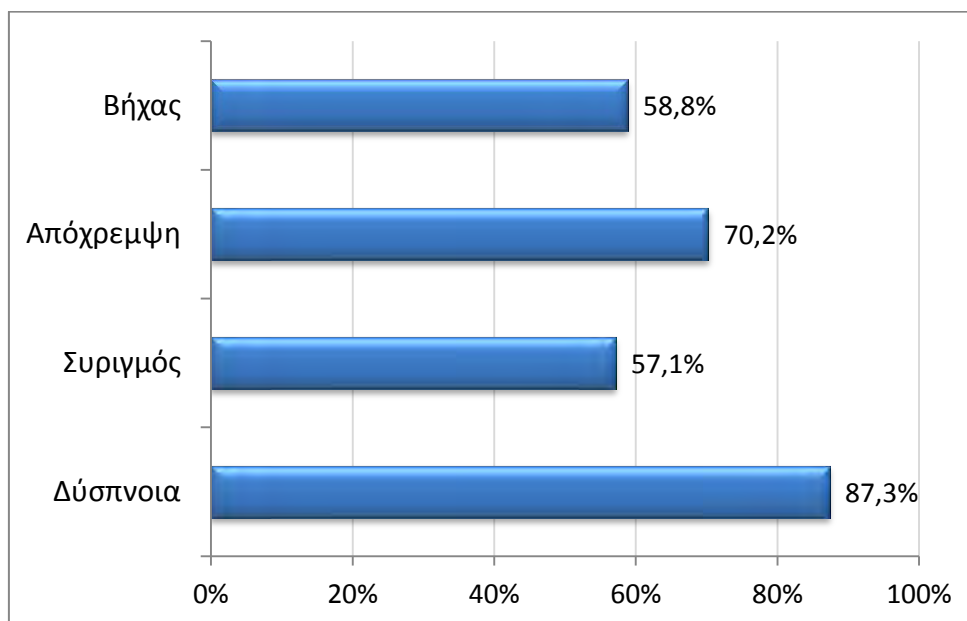
Το δείγμα αποτέλεσαν 110 καπνιστές (44,9%), 128 πρώην καπνιστές (52,2%) και 7 μη καπνιστές (2,9%) [*Γράφημα 2*]. Η μέση ηλικία έναρξης καπνίσματος ήταν τα $17,73 \pm 5,63$ έτη, ενώ η μέση ηλικία διακοπής του καπνίσματος ήταν τα $60,63 \pm 10,9$ έτη. Τα πακέτα των τσιγάρων ανά έτος (PYS) που κάπνιζαν οι ασθενείς ήταν $79,57 \pm 37,18$, με ελάχιστη τιμή τα 10 PYS και μέγιστη τα 200 PYS. Επαγγελματική έκθεση ανέφεραν 29 ασθενείς (11,8%).



Γράφημα 2: Η καπνιστική συνήθεια των ασθενών

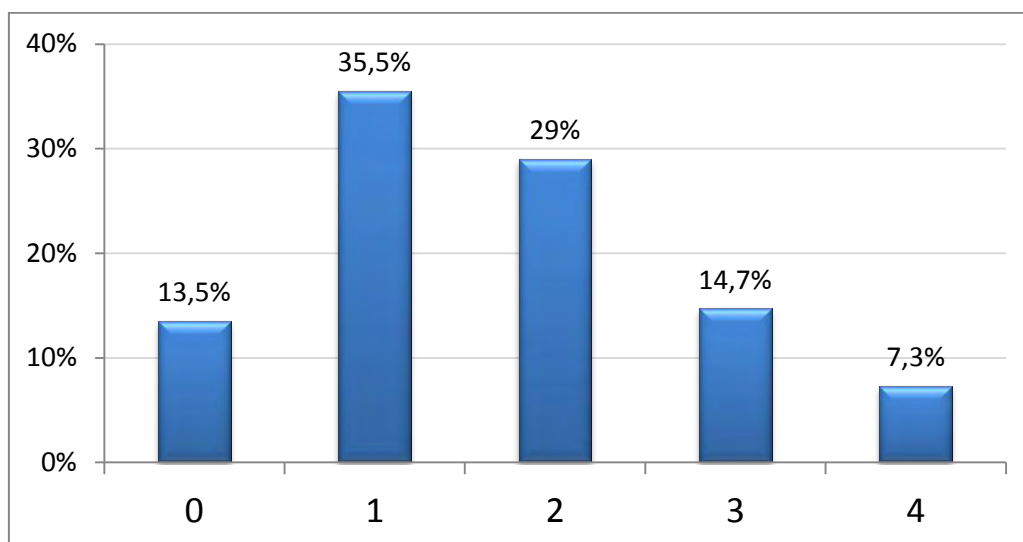
Συμπτώματα αναπνευστικού

Το συχνότερο σύμπτωμα που αναφέρθηκε από τους ασθενείς που συμμετείχαν ήταν η δύσπνοια στο 87,3% των ασθενών. Άλλα συμπτώματα που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά ήταν η απόχρεμψη στο 70,2% των ασθενών, ο χρόνιος βήχας στο 58,8% των ασθενών και ο συριγμός στο 57,1% των συμμετεχόντων [Γράφημα 3].



Γράφημα 3: Συμπτώματα ασθενών σε σταθερή νόσο

Στην κλίμακα αξιολόγησης της δύσπνοιας mMRC, MRC=0 είχαν 33 ασθενείς (13,5%), MRC=1 είχαν 87 ασθενείς (35,5%), MRC=2 είχαν 71 ασθενείς (29%), MRC=3 είχαν 38 ασθενείς (14,7%) και MRC=4 είχαν 18 ασθενείς (7,3%) [Γράφημα 4]. Συνολικά το 49% των ασθενών είχε χαμηλό MRC (0-1) και το 51% υψηλό MRC (2-4). Στο τεστ αξιολόγησης της ΧΑΠ CAT υψηλό άθροισμα (≥ 10) είχε το 49,8% των ασθενών.



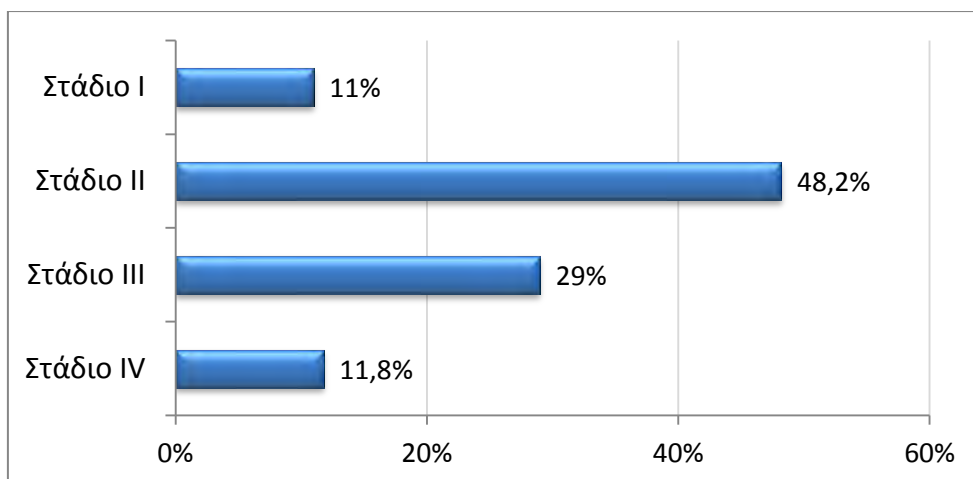
Γράφημα 4: Κλίμακα δύσπνοιας mMRC

4.2. Χαρακτηριστικά νόσου

Διάγνωση - Σταδιοποίηση νόσου

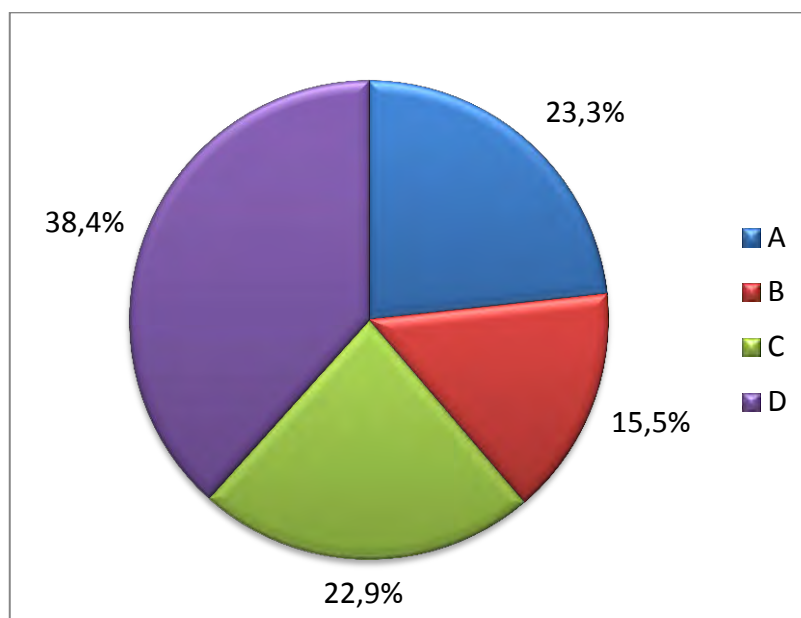
Η μέση ηλικία διάγνωσης της νόσου ήταν τα $63,59 \pm 9,42$ έτη, με ελάχιστη ηλικία τα 40 και μέγιστη ηλικία τα 90 έτη. Η μέση διάρκεια νόσου ήταν $6,68 \pm 5,6$ έτη. Πρωτοδιαγνωσμένοι ασθενείς (διάγνωση τον τελευταίο μήνα) ήταν το 13,5% του δείγματος.

Η σταδιοποίηση των ασθενών έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD και κατανεμήθηκαν 27 ασθενείς (11%) στο Στάδιο I, 118 ασθενείς (48,2%) στο στάδιο II, 71 ασθενείς (29%) στο Στάδιο III και 29 ασθενείς (11,8%) στο Στάδιο IV. Η κατανομή των ασθενών στα στάδια νόσου φαίνεται στο *Γράφημα 5*.



Γράφημα 5: Σταδιοποίηση των ασθενών σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD

Ταυτόχρονα οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν στις τέσσερις ομάδες της GOLD. 57 ασθενείς (23,3%) κατανεμήθηκαν στην ομάδα A, 38 ασθενείς (15,5%) στην ομάδα B, 56 ασθενείς (22,9%) στην ομάδα C και 94 ασθενείς (38,4%) στην ομάδα D [Γράφημα 6]. Συνολικά, το 61,3% των ασθενών άνηκε σε ομάδα υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D).



Γράφημα 6: Κατανομή ασθενών σε ομάδες σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά ασθενών ανά στάδιο νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών	Σύνολο Ασθενών (N=245)	Σταδίου I (N=27)	Σταδίου II (N=118)	Σταδίου III (N=71)	Σταδίου IV (N=29)
Φύλο (Α/Γ) [*]	231/14	25/2	110/8	68/3	28/1
Ηλικία	69,5±8,8	71,8±10,7	68,2±8,8	70,4±8,3	70,7±7,9
BMI	28,9±6	27,3±4	30,2±5,6	28,9±6,9	25,2±5
Καπνιστική Συνήθεια					
Κ/ΠΚ/ΜΚ ^{**}	110/128/7	15/11/1	59/56/3	30/39/2	6/22/1
Ηλικία Έναρξης	17,7±5,6	17,9±6,5	18,4±5,2	16,6±5,1	17,6±7,4
Ηλικία Διακοπής	60,6±10,9	60±10,9	60,2±10	63,1±11,1	56,6±12,5
PYS	79,6±37,2	74,4±33,7	75,7±35,3	86,1±40,2	84,1±39,3
Χαρακτηριστικά νόσου					
Πρωτοδιάγνωση	33	9	20	2	2
Ηλικία Διάγνωσης	63,6±9,4	68,2±10,5	63,6±8,6	63,1±9,7	60,7±10,1
Έτη νόσου	6,7±5,6	5,47±6,2	5,3±5,1	7,4±5,1	10,7±6,3
FEV1%	55,2±19,9	89,6±11,2	63,7±7,9	40,7±5,5	24±4,4
FEV1 ml	1480±577	2300±442	1731±354	1086±255	657±148
FVC%	72,5±19,3	102,4±11,9	79,8±10,1	60,2±9,9	45,1±13,8
FVC ml	2509±757	3406±671	2780±565	2076±503	1624±486
FEV1/FVC %	57,9±9,9	67,5±1,7	62,5±5,8	52,8±8,1	43,1±8,9
Συμπτώματα σταθερής νόσου					
Δύσπνοια (%)	87,3	74,1	83,9	93	100
Βήχας (%)	58,8	63	53,4	63,4	65,5
Απόχρεμψη (%)	70,2	70,4	68,6	69	79,3
Συριγμός (%)	57,1	48,1	49,2	71,8	65,1
MRC ≥2 (%)	51	25,9	36,4	69	89,7
CAT ≥10 (%)	49,8	29,6	36,4	67,6	79,3

*Α/Γ: Άνδρες/Γυναίκες, **Κ/ΠΚ/ΜΚ: Καπνιστές/Πρώην καπνιστές/Μη καπνιστές

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών ανά ομάδα GOLD

Χαρακτηριστικά ασθενών	Σύνολο Ασθενών (N=245)	Ομάδα A (N=57)	Ομάδα B (N=38)	Ομάδα C (N=56)	Ομάδα D (N=94)
Φύλο (Α/Γ)*	231/14	53/4	35/3	52/4	91/3
Ηλικία	69,5±8,8	67,3±8,7	71,2±9	67,6±9,6	71,4±7,9
BMI	28,9±6	28,3±4,5	29,5±6,1	30,3±6,1	28,2±6,5
Καπνιστική Συνήθεια					
Κ/ΠΚ/ΜΚ**	110/128/7	32/25/0	20/16/2	25/30/1	33/57/4
Ηλικία Έναρξης	17,7±5,6	18,4±5,2	19,2±7,1	17,5±4,3	16,9±5,9
Ηλικία Διακοπής	60,6±10,9	58,4±9,7	63,6±10,5	58,9±10,7	61,7±11,6
PYS	79,6±37,2	75,4±36,6	81,7±37	72,4±31,1	85,8±40,4
Χαρακτηριστικά νόσου					
Πρωτοδιάγνωση	33	14	7	8	4
Ηλικία Διάγνωσης	63,6±9,4	63,2±7,9	65,9±10	62,1±10,1	63,7±9,5
Έτη νόσου	6,7±5,6	5,2±5,3	6,5±6,2	5,8±4,7	7,9±5,8
FEV1%	55,2±19,9	70,3±13,9	69,7±15	57±16,1	39,1±13,9
FEV1 ml	1480±577	1948±511	1794±367	1541±455	1032±400
FVC%	72,5±19,3	87,1±13,6	84,7±14,8	73±16,4	58,4±15
FVC ml	2509±757	3077±687	2833±582	2538±653	2016±587
FEV1/FVC %	57,9±9,9	63±5,9	63,5±5,6	60,3±7	51,2±10,8
Συμπτώματα σταθερής νόσου					
Δύσπνοια (%)	87,3	75,4	97,4	71,4	100
Βήχας (%)	58,8	49,1	71,1	44,6	68,1
Απόχρεμψη (%)	70,2	63,2	81,6	51,8	80,9
Συριγμός (%)	57,1	47,4	57,9	46,4	69,1

*Α/Γ: Άνδρες/Γυναίκες, **Κ/ΠΚ/ΜΚ: Καπνιστές/Πρώην καπνιστές/Μη καπνιστές

Αναπνευστική Ανεπάρκεια – Χρήση ιατρικών συσκευών

Αναπνευστική ανεπάρκεια παρατηρήθηκε σε 44 ασθενείς (18%). Οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον λάμβαναν 54 ασθενείς (22%), με μέση διάρκεια οξυγονοθεραπείας το εικοσιτετράωρο τις $12,1 \pm 4,1$ ώρες και μέση διάρκεια χρήσης τα $4,22 \pm 3,67$ έτη. Μη Επεμβατικό Μηχανικό Αερισμό (MEMA) λάμβαναν 42 ασθενείς (17,1%), με μέση διάρκεια ημερήσιας χρήσης τις $8,4 \pm 1,8$ ώρες το εικοσιτετράωρο και διάρκεια χρήσης τα $4,13 \pm 2,68$ έτη. Τέλος, χρήση νεφελοποιητή καταγράφηκε σε 25 ασθενείς (10,2%).

Εμβολιασμός

Από το σύνολο των 245 ασθενών, 85 άτομα είχαν υποβληθεί σε αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό (34,7%) και 143 άτομα στον ετήσιο αντιγριπικό εμβολιασμό (58,4%). Εμβολιασμένοι τόσο για τον πνευμονιόκοκκο, όσο και για τον ιό της γρίπης ήταν 71 ασθενείς (29%), ενώ 88 ασθενείς (35,9%) δεν είχαν εμβολιαστεί με κανένα από τα δύο εμβόλια.

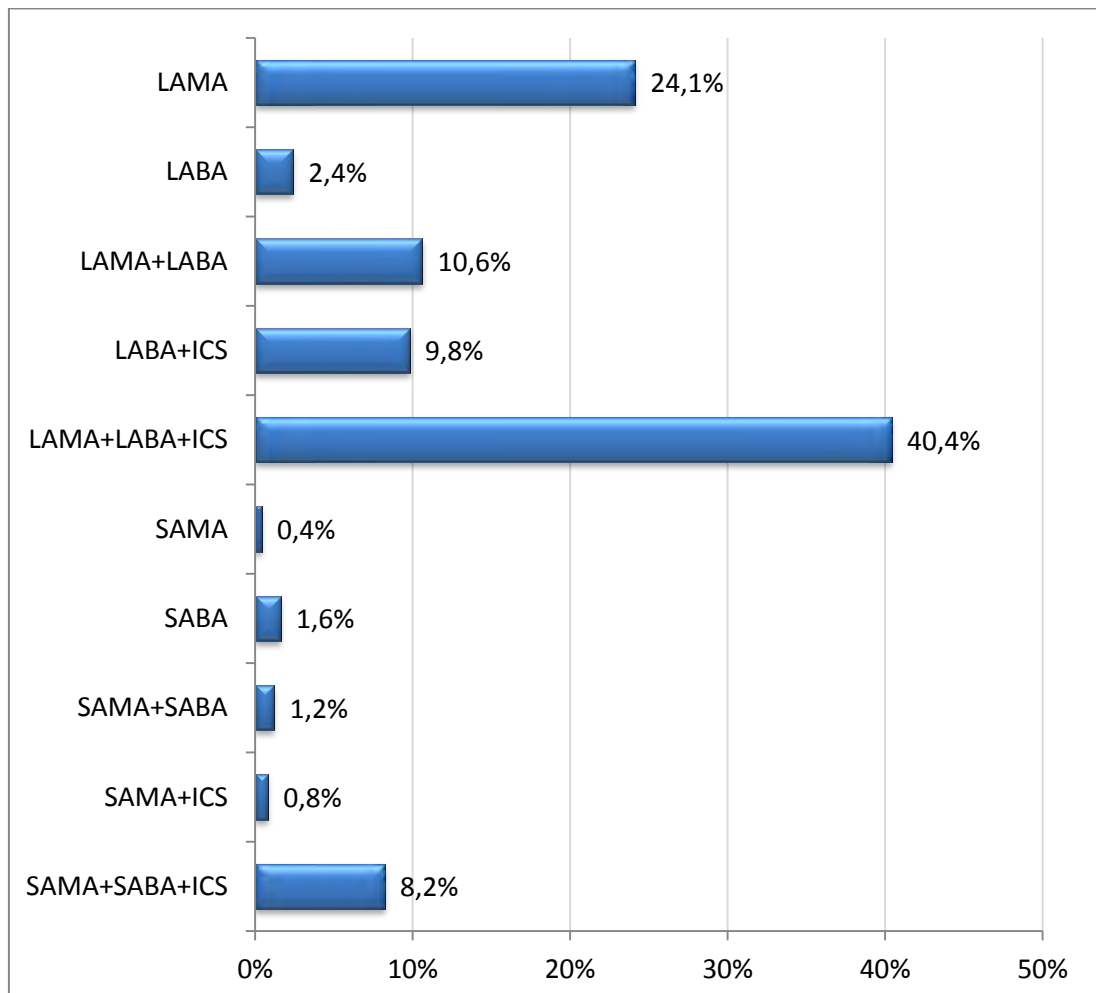
Συννοσηρότητες

Από το σύνολο των ασθενών που συμμετείχαν στην μελέτη 204 ασθενείς (83,3%) ανέφεραν τουλάχιστον ένα συνοδό νόσημα. Τα συχνότερα συνοδά νοσήματα που αναφέρθηκαν ήταν η αρτηριακή υπέρταση σε ποσοστό 49,4%, η υπερχοληστεριναιμία σε ποσοστό 19,6%, η στεφανιαία νόσος και ο σακχαρώδης διαβήτης σε ποσοστά 19,2%, τα νοσήματα του προστάτη σε ποσοστό 14,3%, η καρδιακή ανεπάρκεια σε ποσοστό 10,6% και το οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου σε ποσοστό 4,9%. Σε χαμηλότερα ποσοστά αναφέρθηκαν άλλα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενδοκρινολογικές διαταραχές κλπ.

Παράλληλα, από τον υπολογισμό του δείκτη συννοσηρότητας Charlson (CCI) βρέθηκε μέση τιμή CCI $1,44 \pm 0,96$. Πιο αναλυτικά υπολογίστηκε CCI=0 στο 7,8% των ασθενών, CCI=1 στο 58,4%, CCI=2 στο 20,8%, CCI=3 στο 10,2% και CCI \geq 4 στο 2,8% των ασθενών.

Φαρμακολογική θεραπεία σταθερής νόσου

Από το σύνολο των ασθενών της μελέτης, 145 ασθενείς (59,2%) λάμβαναν συστηματικά φαρμακευτική αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS) για την αντιμετώπιση της χρόνιας νόσου. Οι συχνότερες θεραπείες συντήρησης που καταγράφηκαν ήταν ο συνδυασμός LAMA/LABA/ICS σε 99 ασθενείς (40,4%), η μονοθεραπεία με LAMA σε 59 ασθενείς (24,1%), ο συνδυασμός LAMA/LABA σε 26 ασθενείς (10,6%) και ο συνδυασμός LABA/ICS σε 24 ασθενείς (9,8%). Οι θεραπευτικοί συνδυασμοί που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερα ποσοστά απεικονίζονται σχηματικά στο *Γράφημα 7*. Τέλος, ένα ποσοστό 4,9% των ασθενών ανέφερε χρήση PDE4 ταυτόχρονα με την χρόνια εισπνεόμενη αγωγή τους.

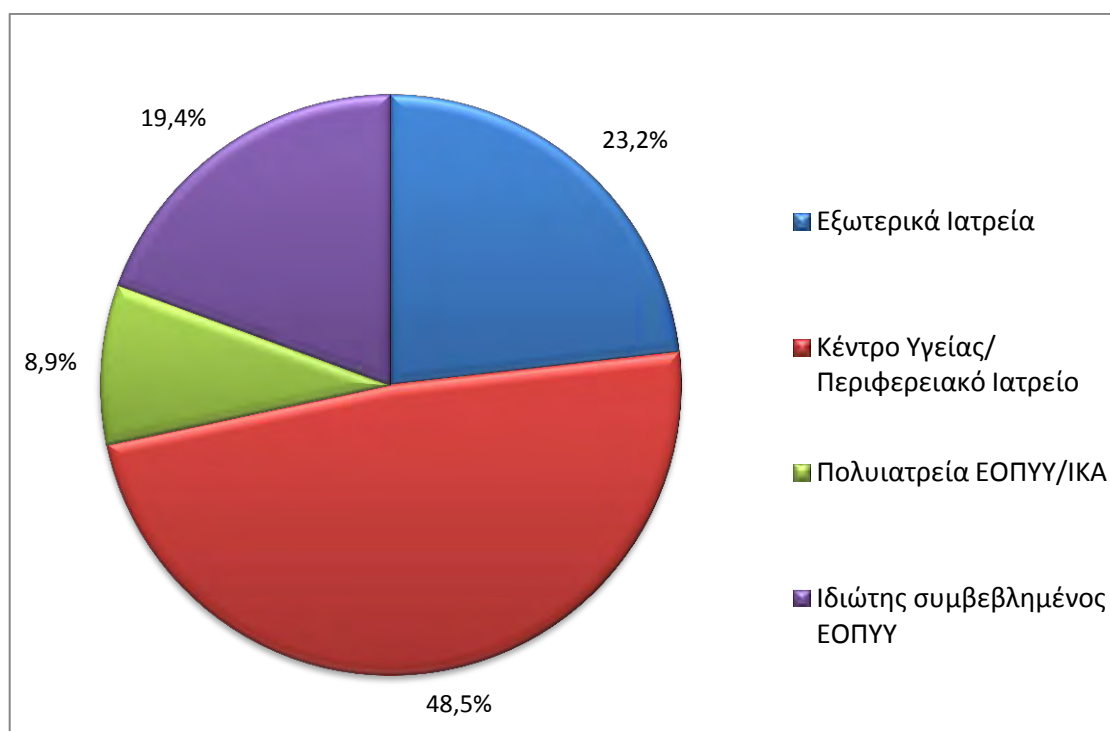


Γράφημα 7: Φαρμακευτική αγωγή σταθερής νόσου

Χρήση Υγειονομικών Υπηρεσιών σε σταθερή νόσο

Καταγράφηκαν συνολικά 1762 επισκέψεις σε γιατρούς, που μεταφράζονται σε $7,19 \pm 5$ επισκέψεις ανά ασθενή ανά έτος. Από αυτές 503 επισκέψεις (28,55%) πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια τακτικού ελέγχου (που αντιστοιχούν σε $2,05 \pm 1,66$ επισκέψεις ανά ασθενή) και 1259 επισκέψεις (71,45%) για τη συνταγογράφηση της εισπνεόμενης αγωγής (που αντιστοιχούν σε $5,16 \pm 4,84$ επισκέψεις ανά ασθενή).

Οι περισσότερες επισκέψεις που καταγράφηκαν ήταν σε Κέντρα Υγείας και Περιφερειακά Ιατρεία των Κέντρων Υγείας (855 επισκέψεις) και σε Εξωτερικά Ιατρεία νοσοκομείου (409 επισκέψεις – εκ των οποίων 405 σε πρωινά Εξωτερικά Ιατρεία και 4 σε απογευματινά Εξωτερικά Ιατρεία). Λιγότερες επισκέψεις καταγράφηκαν σε ιδιώτες συμβεβλημένους με τον ΕΟΠΥΥ (341 επισκέψεις) και στα πολυιατρεία του ΕΟΠΥΥ – ΙΚΑ (157 επισκέψεις). Οι επισκέψεις των ασθενών απεικονίζονται στο *Γράφημα 8* και στον *Πίνακα 5*.



Γράφημα 8: Οι επισκέψεις των ασθενών

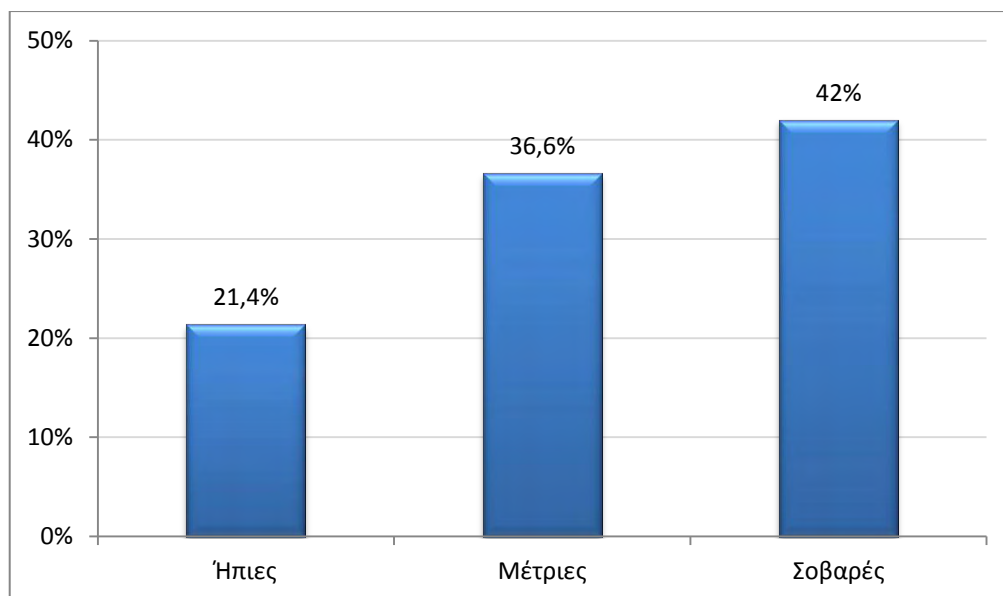
Πίνακας 5: Η χρήση υγειονομικών υπηρεσιών από τους ασθενείς

Χρήση υγειονομικών υπηρεσιών	Αριθμός		Μέσος αριθμός επισκέψεων ανά ασθενή
	Επισκέψεων N	%	
Εξωτερικά Ιατρεία	409	23,2	1,67±1,71
Κέντρα Υγείας / Περιφερειακά Ιατρεία	855	48,5	3,49±4,82
ΙΚΑ/ Πολυιατρεία ΕΟΠΥΥ	157	8,9	0,64±2,38
Ιδιώτης με ΕΟΠΥΥ	341	19,4	1,39±3,10
ΣΥΝΟΛΟ	1762	100	7,19±5,00

Επιπλέον, καταγράφηκαν οι εργαστηριακές, διαγνωστικές και απεικονιστικές εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια του τακτικού ελέγχου για τη νόσο. Πραγματοποιήθηκαν 456 σπιρομετρήσεις που αντιστοιχούν ετησίως σε $1,86 \pm 1,19$ σπιρομετρήσεις ανά ασθενή, έγιναν 123 αναλύσεις αερίων αρτηριακού αίματος που αντιστοιχούν σε $0,50 \pm 1,2$ αναλύσεις ανά ασθενή, 69 ακτινογραφίες θώρακος που αντιστοιχούν σε $0,28 \pm 0,67$ ακτινογραφίες ανά ασθενή και 16 αξονικές τομογραφίες θώρακος που αντιστοιχούν σε $0,07 \pm 0,26$ αξονικές ανά ασθενή.

4.3. Παροξύνσεις της ΧΑΠ

Στο σύνολο των ασθενών καταγράφηκαν 224 παροξύνσεις, που μεταφράζονται σε 0,91 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Με βάση τη βαρύτητά τους οι παροξύνσεις χωρίστηκαν σε τρεις κατηγορίες και κατανεμήθηκαν 48 παροξύνσεις ως ήπιες, 82 παροξύνσεις ως μέτριες και 94 παροξύνσεις ως σοβαρές [Γράφημα 9]. Τουλάχιστον μία παρόξυνση το τελευταίο έτος ανέφεραν 148 ασθενείς (60,4%) από τους συνολικά 245 ασθενείς.



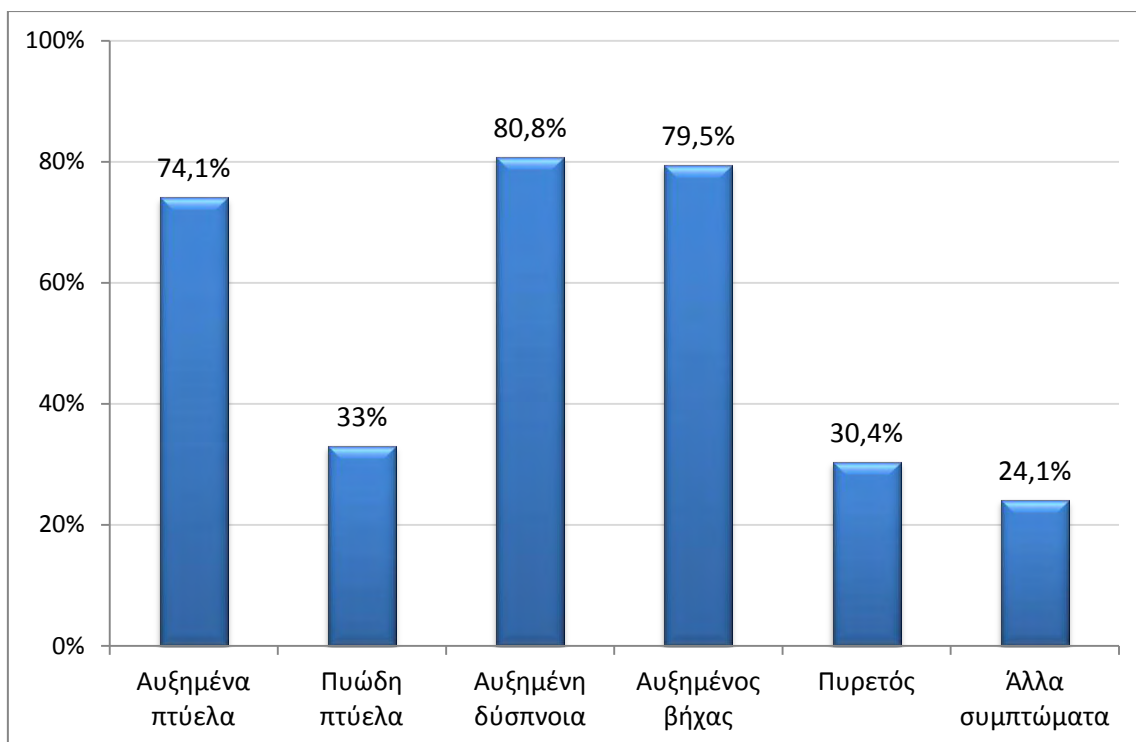
Γράφημα 9: Η κατανομή των παροξύνσεων με βάση τη βαρύτητά τους

Χρήση Υπηρεσιών υγείας λόγω παρόξυνσης

Για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων αναφέρθηκαν 21 επισκέψεις σε ιδιώτες γιατρούς, 72 επισκέψεις σε Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών Νοσοκομείων ή Κέντρων Υγείας ενώ για 94 παροξύνσεις απαιτήθηκε νοσηλεία. Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν $8,18 \pm 5,67$ ημέρες, με ελάχιστη διάρκεια την 1 ημέρα και μέγιστη τις 30 ημέρες. Ο μέσος αριθμός ημερών απουσίας από την εργασία ήταν $13,7 \pm 18,9$ ημέρες.

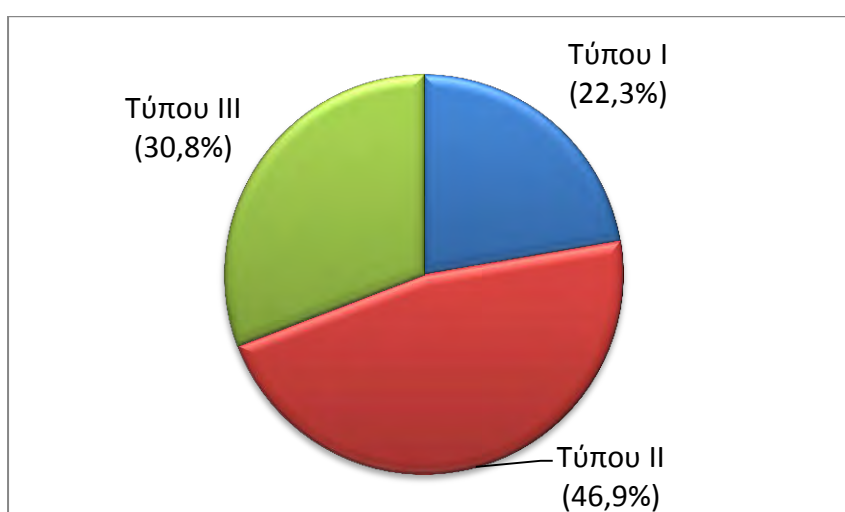
Συμπτώματα παροξύνσεων

Τα συχνότερα συμπτώματα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης ήταν η αυξημένη δύσπνοια σε 181 παροξύνσεις (80,8%), ο βήχας σε 178 παροξύνσεις (79,5%), η αύξηση του όγκου των πτυέλων σε 166 παροξύνσεις (74,1%), η διαπύση των πτυέλων σε 74 παροξύνσεις (33%) και ο πυρετός σε 68 παροξύνσεις (30,4%) [Γράφημα 10]. Σε μικρότερο ποσοστό (24,1%) αναφέρθηκαν άλλα συμπτώματα όπως η αδυναμία/καταβολή, η ρινική συμφόρηση/καταρροή, η θωρακαλγία, ο συριγμός κ.α..



Γράφημα 10: Τα συμπτώματα των παροξύνσεων

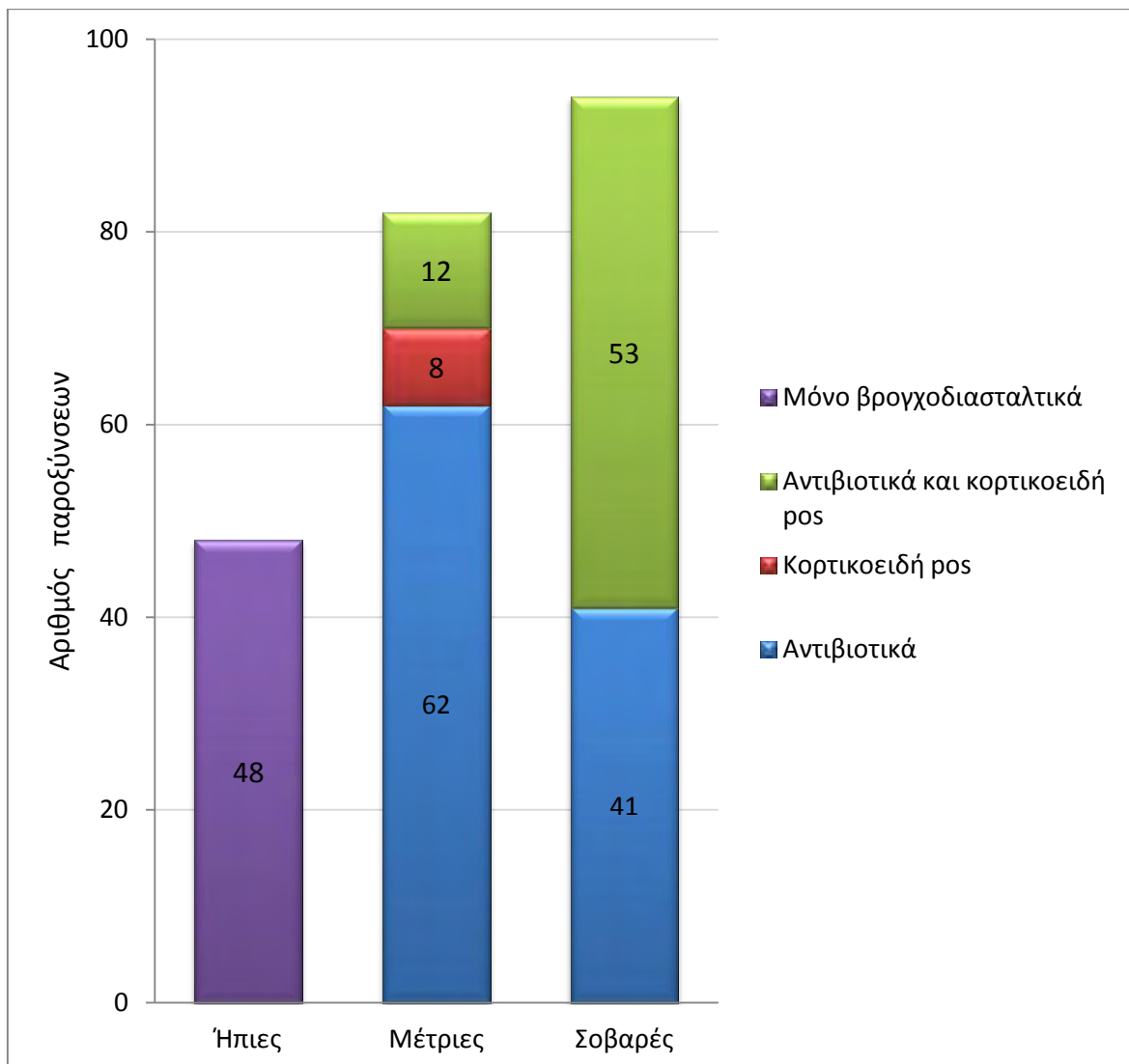
Ταυτόχρονα, οι παροξύνσεις ανάλογα με τα συμπτώματά τους ταξινομήθηκαν σύμφωνα με τα κριτήρια του Anthonisen. 50 παροξύνσεις κατηγοριοποιήθηκαν ως Τύπου I (22,3%), 105 παροξύνσεις ως Τύπου II (46,9%) και 69 παροξύνσεις ως Τύπου III (30,8%) [Γράφημα 11].



Γράφημα 11: Η ταξινόμηση των παροξύνσεων κατά Anthonisen

Φαρμακολογική αντιμετώπιση παροξύνσεων

Όσον αφορά την φαρμακολογική αντιμετώπιση των παροξύνσεων 48 παροξύνσεις (21,4%) αντιμετωπίστηκαν μόνο με αύξηση βρογχοδιασταλτικών, 103 παροξύνσεις (46%) μόνο με αντιβιοτικά, 8 παροξύνσεις (3,6%) μόνο με λήψη κορτικοειδών από το στόμα, ενώ για 65 παροξύνσεις (29%) απαιτήθηκε συνδυασμός αντιβιοτικών και κορτικοειδών από το στόμα. Η φαρμακολογική αντιμετώπιση των παροξύνσεων ανάλογα με τη βαρύτητα των παροξύνσεων απεικονίζεται σχηματικά στο *Γράφημα 12*.



Γράφημα 12: Η φαρμακολογική αντιμετώπιση των παροξύνσεων

Παροξύνσεις και σταδιοποίηση

Οι ασθενείς με ΧΑΠ Σταδίου I παρουσίασαν συνολικά 13 παροξύνσεις (0,48 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος), οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου II 95 παροξύνσεις (0,81 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος), οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III 76 παροξύνσεις (1,07 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος) και οι ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου IV 40 παροξύνσεις (1,38 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος). Αναλυτικότερα ο αριθμός των παροξύνσεων ανά στάδιο νόσου και ο διαχωρισμός τους ανάλογα με τη βαρύτητα τους παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6: Η κατηγοριοποίηση των παροξύνσεων σύμφωνα με τα στάδια της GOLD και τη βαρύτητά τους

Στάδιο	Σύνολο ασθενών	Σύνολο παροξύνσεων	Ήπιες		Μέτριες		Σοβαρές	
			N	%	N	%	N	%
I	27	13	6	46,2%	4	30,8%	3	23,1%
II	118	95	22	23,2%	34	35,8%	39	41,1%
III	71	76	17	22,4%	25	32,9%	34	44,7%
IV	29	40	3	7,5%	19	47,5%	18	45%
Σύνολο	245	224	48	21,4%	82	36,6%	94	42%

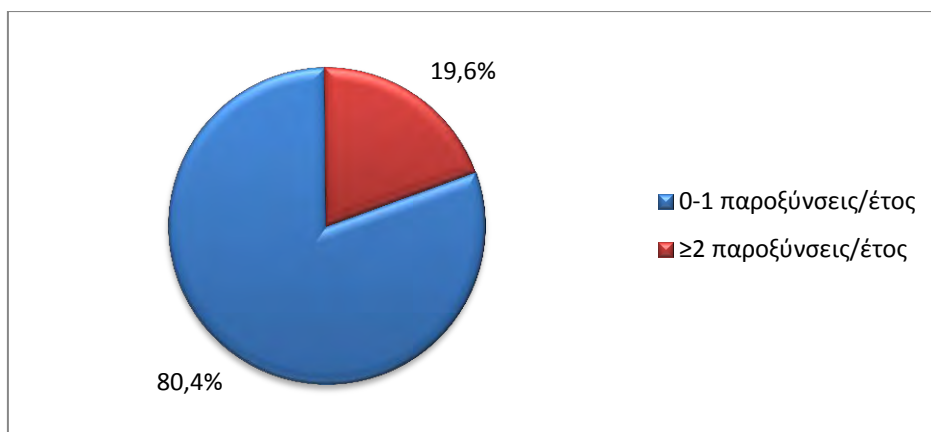
Ταυτόχρονα, σύμφωνα με την κατηγοριοποίηση των ασθενών στις ομάδες της GOLD, οι ασθενείς της ομάδας A παρουσίασαν 21 παροξύνσεις (0,37 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος), οι ασθενείς της ομάδας B 17 παροξύνσεις (0,45 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος), οι ασθενείς της ομάδας C 67 παροξύνσεις (1,20 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος) και οι ασθενείς της ομάδας D 119 παροξύνσεις (1,27 παροξύνσεις ανά έτος). Στον Πίνακα 7 φαίνονται αναλυτικά οι παροξύνσεις ανάλογα με τις ομάδες της GOLD και με βάση τη βαρύτητα τους.

Πίνακας 7: Η κατηγοριοποίηση των παροξύνσεων σύμφωνα με τις ομάδες της GOLD και τη βαρύτητά τους

Ομάδα	Σύνολο ασθενών	Σύνολο παροξύνσεων	Ήπιες		Μέτριες		Σοβαρές	
			N	%	N	%	N	%
A	57	21	11	52,4%	8	38,1%	2	9,5%
B	38	17	6	35,3%	10	58,8%	1	5,9%
C	56	67	12	17,9%	19	28,4%	36	53,7%
D	94	119	19	16%	45	37,8%	55	46,2%
Σύνολο	245	224	48	21,4%	82	36,6%	94	42%

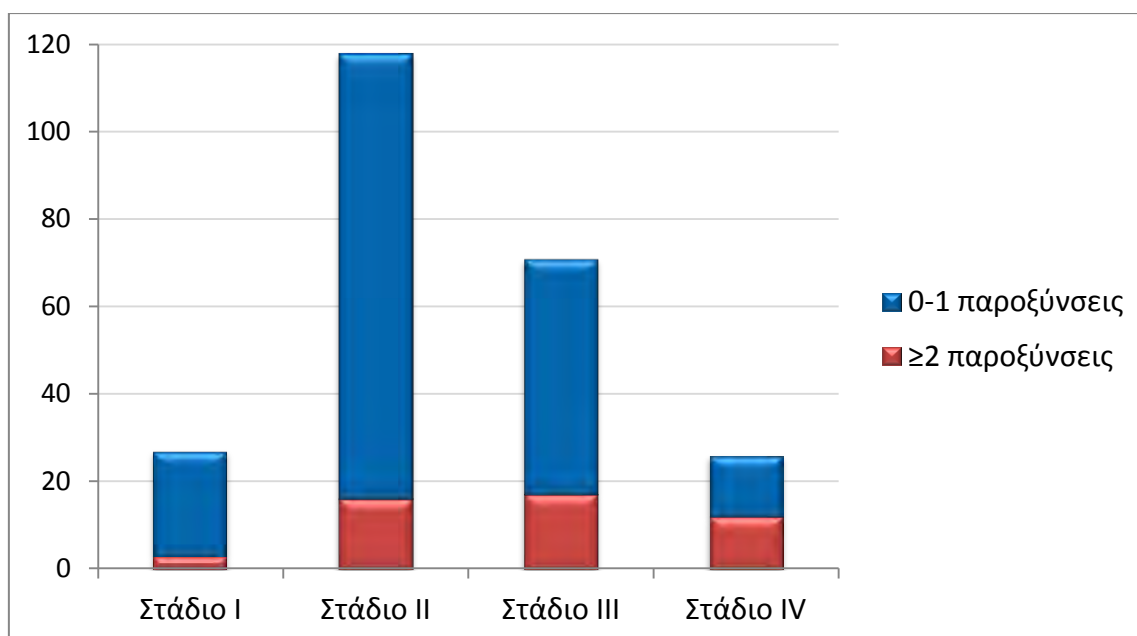
Η συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ

Συχνές παροξύνσεις (≥ 2 το τελευταίο έτος) ανέφεραν 48 ασθενείς (19,6% του δείγματος) [Γράφημα 13]. Όσον αφορά τα χαρακτηριστικά των ασθενών με συχνές παροξύνσεις, το 27,1% των ασθενών με συχνές παροξύνσεις ήταν ενεργοί καπνιστές, ενώ ένα ποσοστό 12,5% ήταν νεοδιαγνωσμένοι ασθενείς. Οι ασθενείς αυτοί ανέφεραν σε υψηλά ποσοστά χρόνια συμπτώματα από το αναπνευστικό τους - με υψηλότερα τη δύσπνοια (91,7%) και την απόχρεμψη (72,9%). Αναπνευστική ανεπάρκεια είχε το 31,3% των ασθενών, ενώ οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον λάμβανε το 41,7%. Το 60,4% των ασθενών είχαν ήδη προχωρημένη νόσο (Στάδιου III-IV) και ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με συχνές παροξύνσεις (47,9%) είχε και σοβαρές παροξύνσεις. Περισσότερα χαρακτηριστικά των ασθενών φαίνονται στον Πίνακα 8.



Γράφημα 13: Η συχνότητα των παροξύνσεων

Όσον αφορά τη συχνότητα των παροξύνσεων ανά στάδιο νόσου, 3 ασθενείς Σταδίου I (11,1%) ανέφεραν συχνές παροξύνσεις (≥ 2) το τελευταίο έτος. Αντίστοιχα, συχνές παροξύνσεις είχαν 16 ασθενείς Σταδίου II (13,6%), 17 ασθενείς Σταδίου III (23,9%) και 12 ασθενείς Σταδίου IV (41,4%) [Γράφημα 14].



Γράφημα 14: Η συχνότητα των παροξύνσεων ανά στάδιο νόσου

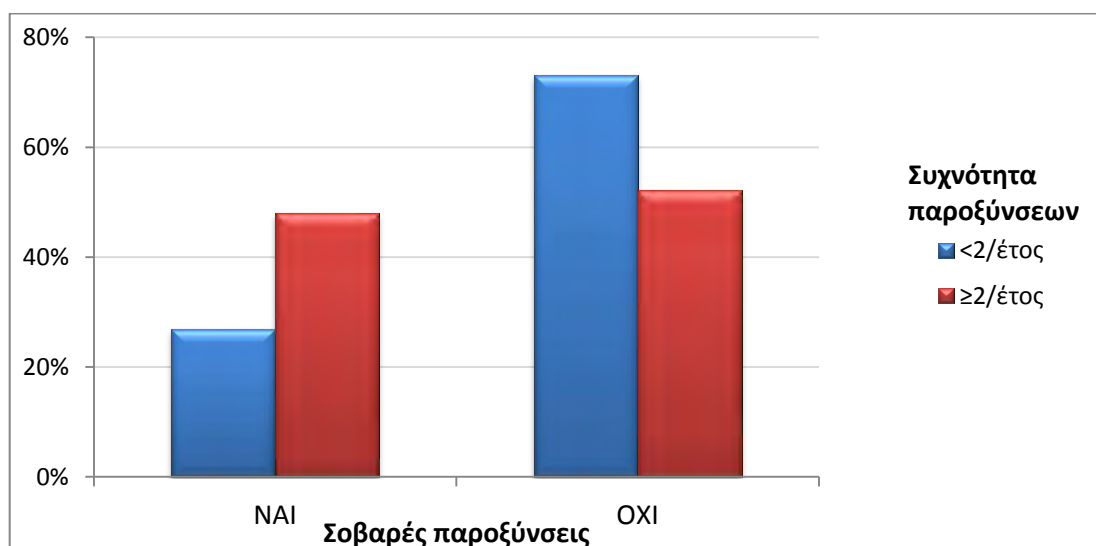
Για τη συχνότητα των παροξύνσεων ανάλογα με τις ομάδες, 18 ασθενείς της ομάδας C (32,1%) και 30 ασθενείς της ομάδας D (31,9%) ανέφεραν συχνές παροξύνσεις.

Οι ασθενείς των ομάδων χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B) δεν ανέφεραν συχνές παροξύνσεις καθώς σύμφωνα με ορισμό της GOLD για τις ομάδες, στις δύο αυτές ομάδες ανήκουν ασθενείς χωρίς συχνές παροξύνσεις.

Παράγοντες κινδύνου για συχνές παροξύνσεις

Οι ασθενείς που παρουσίαζαν συχνές παροξύνσεις είχαν 2,5 φορές αυξημένο κίνδυνο να έχουν και σοβαρές παροξύνσεις [OR: 2.5, 95%CI: 1.31-4.78, $p=0.005$] [Γράφημα 15] και 2,7 φορές αυξημένη πιθανότητα να πάσχουν από προχωρημένη νόσο (Στάδια GOLD III και IV) [OR: 2.71, 95%CI: 1.42-5.18, $p=0.002$].

Επιπλέον, οι ασθενείς που είχαν συχνές παροξύνσεις το τελευταίο έτος είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν διακόψει το κάπνισμα ($p=0,006$), να έχουν Αναπνευστική Ανεπάρκεια ($p=0,007$), να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία ($p<0,001$), να κάνουν χρήση νεφελοποιητή ($p<0,001$) και να έχουν υποβληθεί στον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό ($p=0,005$) [Πίνακας 8α]. Τέλος, στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της συχνότητας των παροξύνσεων και της τιμής του CAT ($p=0,038$) και των τιμών FEV1 και FVC του σπιρομετρικού ελέγχου ($p<0,001$) [Πίνακας 8β].



Γράφημα 15: Σύγκριση της συχνότητας των παροξύνσεων με την παρουσία σοβαρών παροξύνσεων

Πίνακας 8α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη συχνότητα των παροξύνσεων

Χαρακτηριστικά ασθενών		<2 παροξύνσεις		≥2 παροξύνσεις		p-value
		N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	187	94,9%	44	91,7%	0,383
	Γυναίκες	10	5,1%	4	8,3%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	97	49,2%	13	27,1%	0,006
	Όχι	100	50,8%	35	72,9%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	27	13,7%	6	12,5%	0,826
	Όχι	170	86,3%	42	87,5%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	29	14,7%	15	31,2%	0,007
	Όχι	168	85,3%	33	68,8%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	34	17,3%	20	41,7%	0,000
	Όχι	163	82,7%	28	58,3%	
MEMA	Ναι	34	17,3%	8	16,7%	0,922
	Όχι	163	82,7%	40	83,3%	
Νεφελοποίηση	Ναι	12	6,1%	13	27,1%	0,000
	Όχι	185	93,9%	35	72,9%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	112	56,9%	32	66,7%	0,215
	Όχι	85	43,1%	16	33,3%	
Απόχρεμψη	Ναι	137	69,5%	35	72,9%	0,647
	Όχι	60	30,5%	13	27,1%	
Συριγμός	Ναι	108	54,8%	32	66,7%	0,137
	Όχι	89	45,2%	16	33,3%	
Δύσπνοια	Ναι	170	86,3%	44	91,7%	0,315
	Όχι	27	13,7%	4	8,3%	
MRC	<2	101	51,3%	19	39,6%	0,146
	≥2	96	48,7%	29	60,4%	
CAT	<10	103	52,3%	20	41,7%	0,187
	≥10	94	47,7%	28	58,3%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	109	55,3%	34	70,8%	0,051
	Όχι	88	44,7%	14	29,2%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	60	30,5%	25	52,1%	0,005
	Όχι	137	69,5%	23	47,9%	
Λήψη ICS	Ναι	113	57,4%	32	66,7%	0,239
	Όχι	84	42,6%	16	33,3%	
Συννοσηρότητες	Ναι	163	82,7%	41	85,4%	0,656
	Όχι	34	17,3%	7	14,6%	
Σοβαρές παροξύνσεις	Ναι	53	26,9%	23	47,9%	0,005
	Όχι	144	73,1%	25	52,1%	
Στάδιο νόσου	I-II	126	64%	19	39,6%	0,002
	III-IV	71	36%	29	60,4%	

Πίνακας 8β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη συχνότητα των παροξύνσεων

Χαρακτηριστικά ασθενών	<2 παροξύνσεις	≥2 παροξύνσεις	p-value
	mean±SD	mean±SD	
Ηλικία	69,58±8,63	69,31±9,68	0,922*
BMI	29,20±5,96	27,72±5,98	0,124
PYS	79,6±37,49	79,44±36,25	0,980
Έναρξη καπνίσματος	17,83±5,73	17,27±5,19	0,715*
Διακοπή καπνίσματος	60,26±11,25	62±9,54	0,425
CAT	10,08±6,77	13,56±9,5	0,038*
Ηλικία διάγνωσης	63,76±9,28	62,87±10,03	0,562
Έτη με ΧΑΠ	6,49±5,68	7,47±5,25	0,127*
SatO2	94,29±3,53	93,22±4,11	0,173*
Παροξύνσεις/έτος	0,51±0,5	2,58±1,32	0,000*
Ήπιες	0,1±0,3	0,6±1,27	0,000*
Μέτριες	0,14±0,35	1,13±0,89	0,000*
Σοβαρές	0,27±0,44	0,85±1,17	0,000*
Διάρκεια νοσηλειών	6,59±3,75	11,7±7,47	0,001*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,07±0,42	0,04±0,2	0,984*
Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ	9,6±5,94	22,5±10,61	0,083
Ημέρες απουσίας από εργασία	10,59±13,89	27,86±31,21	0,061*
FEV1 ml	1548,83±574,82	1196,46±497,75	0,000
FEV1%	57,44±19,44	45,98±19,52	0,000
FVC ml	2600,41±757,62	2131,25±632,46	0,000
FVC%	74,68±18,91	63,54±18,45	0,000
FEV1/FVC	58,7±9,33	54,83±11,51	0,059*

*Mann Whitney-U

Οι σοβαρές παροξύνσεις

Από το σύνολο του δείγματος (245 ασθενείς) οι 76 (31%) ανέφεραν σοβαρές παροξύνσεις το τελευταίο έτος. Οι ασθενείς αυτοί, που είχαν στο ιστορικό τους τουλάχιστον μία σοβαρή παρόξυνση το τελευταίο έτος, ήταν ενεργοί καπνιστές σε ποσοστό 46,1% και το συχνότερο χρόνια σύμπτωμα που ανέφεραν ήταν η δύσπνοια σε ποσοστό 84,2%. Σε χαμηλότερα αλλά αρκετά αυξημένα ποσοστά ανέφεραν συμπτώματα όπως η απόχρεμψη (63,2%), ο συριγμός (55,3%) και ο χρόνιος βήχας (48,7%). Το 25% των ασθενών είχε αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ το 30,3% λάμβανε οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον. Περίπου οι μισοί ασθενείς με σοβαρές παροξύνσεις (47,4%) έπασχαν ήδη από σοβαρή ή πολύ σοβαρή νόσο (Στάδια GOLD III-IV). Πιο αναλυτικά ανά στάδιο νόσου, σοβαρές παροξύνσεις είχε το 11,1% των ασθενών σταδίου I (3 ασθενείς), το 31,4% των ασθενών σταδίου II (37 ασθενείς), το 36,6% των ασθενών σταδίου III (26 ασθενείς) και το 34,5% των ασθενών σταδίου IV (10 ασθενείς). Τέλος, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το 45,6% των ασθενών που δεν εμφάνισαν σοβαρές παροξύνσεις το τελευταίο έτος άνηκε σε ομάδα υψηλού κινδύνου κατά GOLD (ομάδες C-D).

Παράγοντες κινδύνου για σοβαρές παροξύνσεις

Οι ασθενείς που είχαν σοβαρές παροξύνσεις το τελευταίο έτος ανέφεραν περισσότερες παροξύνσεις το τελευταίο έτος ($p=0,000$) και περισσότερες ημέρες απουσίας από την εργασία ($p=0,000$) σε σχέση με τους ασθενείς χωρίς σοβαρές παροξύνσεις. Παράλληλα, οι ασθενείς αυτοί είχαν χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου ($\text{SatO}_2\%$) ($p=0,020$) και χαμηλότερες τιμές στις τιμές σπιρομετρικού ελέγχου FEV1 και FVC. Τέλος, τα άτομα αυτά ήταν πιθανότερο να λαμβάνουν χρόνια οξυγονοθεραπεία ($p=0,037$), να είναι άνδρες ($p=0,047$) και να λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοειδή ως χρόνια αγωγή για τη ΧΑΠ. Συσχετίσεις μεταξύ των σοβαρών παροξύνσεων και άλλων χαρακτηριστικών των ασθενών δεν παρατηρήθηκαν [Πίνακας 9α και Πίνακας 9β].

Πίνακας 9α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη παρουσία σοβαρών παροξύνσεων

Χαρακτηριστικά ασθενών		Χωρίς σοβαρές παροξύνσεις		Με σοβαρές παροξύνσεις		p-value
		N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	156	92,3%	75	98,7%	0,047
	Γυναίκες	13	7,7%	1	1,3%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	75	44,4%	35	46,1%	0,807
	Όχι	94	55,6%	41	53,9%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	27	16%	6	7,9%	0,087
	Όχι	142	84%	70	92,1%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	25	14,8%	19	25%	0,054
	Όχι	144	85,2%	57	75%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	31	18,3%	23	30,3%	0,037
	Όχι	138	81,7%	53	69,7%	
MEMA	Ναι	32	18,9%	10	13,2%	0,267
	Όχι	137	81,1%	66	86,8%	
Νεφελοποίηση	Ναι	14	8,3%	11	14,5%	0,139
	Όχι	155	91,7%	65	85,5%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	107	63,3%	37	48,7%	0,031
	Όχι	62	36,7%	39	51,3%	
Απόχρεμψη	Ναι	124	73,4%	48	63,2%	0,106
	Όχι	45	26,6%	28	36,8%	
Συριγμός	Ναι	98	58%	42	55,3%	0,690
	Όχι	71	42%	34	44,7%	
Δύσπνοια	Ναι	150	88,8%	64	84,2%	0,322
	Όχι	19	11,2%	12	15,8%	
MRC	<2	83	49,1%	37	48,7%	0,951
	≥2	86	50,9%	39	51,3%	
CAT	<10	80	47,3%	43	56,6%	0,181
	≥10	89	52,7%	33	43,4%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	102	60,4%	41	53,9%	0,347
	Όχι	67	39,6%	35	46,1%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	62	36,7%	23	30,3%	0,329
	Όχι	107	63,3%	53	69,7%	
Λήψη ICS	Ναι	87	51,5%	58	76,3%	0,000
	Όχι	82	48,5%	18	23,7%	
Συννοσηρότητες	Ναι	136	80,5%	68	89,5%	0,081
	Όχι	33	19,5%	8	10,5%	
Στάδιο νόσου	I-II	105	62,1%	40	52,6%	0,162
	III-IV	64	37,9%	36	47,4%	

Πίνακας 9β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη παρουσία σοβαρών παροξύνσεων

Χαρακτηριστικά ασθενών	Χωρίς σοβαρές παροξύνσεις mean±SD	Με σοβαρές παροξύνσεις mean±SD	p-value
Ηλικία	69,65±9,01	69,26±8,45	0,647*
BMI	28,9±6,3	28,94±5,26	0,957
PYS	80,6±39,21	77,37±32,56	0,505
Έναρξη καπνίσματος	18,2±6,04	16,74±4,52	0,175*
Διακοπή καπνίσματος	60,92±11,07	60,08±10,67	0,654
CAT	11±7,26	10,22±8,01	0,232*
Ηλικία διάγνωσης	63,85±9,77	63,01±8,62	0,521
Έτη με ΧΑΠ	6,84±5,72	6,38±5,39	0,565*
SatO2	94,44±3,69	93,51±3,61	0,020*
Παροξύνσεις/έτος	0,65±1,03	1,51±1,03	0,000*
Ήπιες	0,27±0,76	0,03±0,16	0,001*
Μέτριες	0,37±0,68	0,25±0,52	0,248*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,08±0,44	0,03±0,23	0,149*
Διάρκεια νοσηλείων πλην ΧΑΠ	13,29±9,05	-	-
Ημέρες απουσίας από εργασία	5,52±7,85	32,08±23,5	0,000*
FEV1 ml	1535,15±585,32	1356,71±541,28	0,025
FEV1%	57,48±20,31	50,11±18,21	0,007
FVC ml	2588,05±759,36	2331,58±725,48	0,014
FVC%	75,17±19,42	66,55±17,75	0,001
FEV1/FVC	58,35±9,67	57,03±10,36	0,383*

*Mann Whitney-U

4.4. Ειδικές κατηγορίες ασθενών

Οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο (Στάδια GOLD III-IV)

Από το σύνολο των συμμετεχόντων, 100 ασθενείς (48,1%) είχαν προχωρημένη νόσο (Στάδια GOLD III-IV) σύμφωνα με τις τιμές του σπιρομετρικού τους ελέγχου

(δηλαδή FEV1<50%). Τα άτομα αυτά ήταν ενεργοί καπνιστές σε ποσοστό 36% και λάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοειδή ως χρόνια αγωγή για τη ΧΑΠ σε ποσοστό 82%. Το 95% των ασθενών με σοβαρή ή πολύ σοβαρή νόσο ανέφερε δύσπνοια – με MRC≥2 στο 75% των ασθενών, το 72% ανέφερε απόχρεμψη, το 69% συριγμό και το 64% χρόνια βήχα. Τα νεοδιαγνωσμένα περιστατικά ήταν μόλις 4 (4%), ενώ το 35% των ασθενών είχε αναπνευστική ανεπάρκεια και το 44% λάμβανε χρόνια οξυγονοθεραπεία.

Παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο

Οι ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ είχαν 2,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν συριγμό (OR:2.32, 95%CI:1.36-3.96, $p=0,002$) και 4,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν δύσπνοια (OR: 4.15, 95%CI: 1.54-11.22, $p=0,003$) ως χρόνια συμπτώματα της νόσου σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο και μεγαλύτερη πιθανότητα να έχουν υψηλά σκορ στη κλίμακα δύσπνοιας MRC ($p=0,000$) και στο COPD Assessment Test (CAT) ($p=0,000$). Τα άτομα αυτά είχαν στο ιστορικό τους μεγαλύτερη καπνιστική συνήθεια (PYS) ($p=0,039$) και είχαν ξεκινήσει το κάπνισμα σε νεαρότερη ηλικία ($p=0,016$), ωστόσο ήταν πιθανότερο να έχουν διακόψει το κάπνισμα ($p=0,020$) σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο. Παράλληλα, οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ($p=0,000$) και μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας σε περίπτωση εισαγωγής στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης ($p=0,005$) και ήταν πιθανότερο να λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοειδή (ICS) ως χρόνια αγωγή για τη νόσο ($p=0,000$). Επιπλέον, οι ασθενείς αυτοί είχαν χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου ($p=0,000$) και ήταν πιθανότερο να πάσχουν από αναπνευστική ανεπάρκεια ($p=0,000$), καθώς και να κάνουν χρήση ιατρικών συσκευών όπως συμπυκνωτή οξυγόνου ($p=0,000$), μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό ($p=0,000$) και νεφελοποιητή ($p=0,000$). Τέλος, τα άτομα αυτά ήταν πιθανότερο να έχουν υποβληθεί στον αντιγριππικό ($p=0,005$) και αντιπνευμονιοκοκκικό ($p=0,000$) εμβολιασμό [Πίνακας 10α και Πίνακας 10β].

Πίνακας 10α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη βαρύτητα της νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών		Ήπια – Μέτρια ΧΑΠ (Στάδια I-II)		Σοβαρή – πολύ σοβαρή ΧΑΠ (Στάδια III-IV)		p-value
		N	%	N	%	
		Φύλο	Άνδρες	135	93,1%	
	Γυναίκες	10	6,9%	4	4%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	74	51%	36	36%	0,020
	Όχι	71	49%	64	64%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	29	20%	4	4%	0,000
	Όχι	116	80%	96	96%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	9	6,2%	35	35%	0,000
	Όχι	136	93,8%	65	65%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	10	6,9%	44	44%	0,000
	Όχι	135	93,1%	56	56%	
ΜΕΜΑ	Ναι	13	9%	29	29%	0,000
	Όχι	132	91%	71	71%	
Νεφελοποίηση	Ναι	3	2,1%	22	22%	0,000
	Όχι	142	97,9%	78	78%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	80	55,2%	64	64%	0,168
	Όχι	65	44,8%	36	36%	
Απόχρεμψη	Ναι	100	69%	72	72%	0,610
	Όχι	45	31%	28	28%	
Συριγμός	Ναι	71	49%	69	69%	0,002
	Όχι	74	51%	31	31%	
Δύσπνοια	Ναι	119	82,1%	95	95%	0,003
	Όχι	26	17,9%	5	5%	
MRC	<2	95	65,5%	25	25%	0,000
	≥2	50	34,5%	75	75%	
CAT	<10	94	64,8%	29	29%	0,000
	≥10	51	35,2%	71	71%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	74	51%	69	69%	0,005
	Όχι	71	49%	31	31%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	37	25,5%	48	48%	0,000
	Όχι	108	74,5%	52	52%	
Λήψη ICS	Ναι	63	43,4%	82	82%	0,000
	Όχι	82	56,6%	18	18%	
Συννοσηρότητες	Ναι	125	86,2%	79	79%	0,137
	Όχι	20	13,8%	21	21%	

Πίνακας 10β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση τη βαρύτητα της νόσου

Χαρακτηριστικά ασθενών	Ήπια – Μέτρια	Σοβαρή – πολύ	p-value
	ΧΑΠ	σοβαρή ΧΑΠ	
	(Στάδια I-II)	(Στάδια III-IV)	
	mean±SD	mean±SD	
Ηλικία	68,89±9,2	70,46±8,2	0,135*
BMI	29,65±5,44	27,85±6,57	0,021
PYS	75,46±34,88	85,55±39,72	0,039
Έναρξη καπνίσματος	18,3±5,45	16,9±5,81	0,016*
Διακοπή καπνίσματος	60,19±10,1	61,14±11,82	0,592
CAT	8,07±5,31	14,66±8,45	0,000*
Ηλικία διάγνωσης	64,42±9,09	62,4±9,78	0,100
Έτη με ΧΑΠ	5,35±5,25	8,34±5,6	0,000*
SatO2	95,22±3,06	92,69±3,9	0,000*
Παροξύνσεις/έτος	0,75±0,73	1,16±1,45	0,072*
Ήπιες	0,19±0,49	0,2±0,83	0,220*
Μέτριες	0,26±0,5	0,44±0,78	0,213*
Σοβαρές	0,29±0,5	0,52±0,88	0,080*
Διάρκεια νοσηλειών	6,6±4,61	10,03±6,28	0,005*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,02±0,14	0,12±0,57	0,054*
Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ	8,67±8,14	16,75±9,07	0,279
Ημέρες απουσίας από εργασία	12,08±14,77	16,92±25,62	0,819*
FEV1 ml	1837,38±431,59	961,3±300,72	0,000
FEV1%	68,54±13,28	35,84±9,2	0,000
FVC ml	2896,9±632,73	1945,3±537,06	0,000
FVC%	84,01±13,68	55,81±13,06	0,000
FEV1/FVC	63,4±5,6	50,02±9,4	0,000*

*Mann Whitney-U

Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου (Ομάδες GOLD C-D)

Στην παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε ότι το 38,7% των ασθενών που άνηκε σε ομάδα υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) ήταν ενεργοί καπνιστές, ενώ το 73,3% λάμβανε εισπνεόμενα κορτικοειδή ως χρόνια φαρμακευτική αγωγή για τη ΧΑΠ. Τα χρόνια συμπτώματα που αναφέρον οι ασθενείς υψηλού κινδύνου ήταν η δύσπνοια σε ποσοστό 89,3%, η απόχρεμψη σε ποσοστό 70%, ο συριγμός σε ποσοστό 60,7% και ο βήχας σε ποσοστό 59,3%. Υψηλό MRC (≥ 2) ανέφερε το 60,7% των ασθενών που άνηκαν στις ομάδες C και D. Παράλληλα, παρατηρήθηκε ότι το 36,4% των νεοδιαγνωσμένων ασθενών άνηκε στις ομάδες υψηλού κινδύνου, με τα ποσοστά εμβολιασμού να είναι 61,3% για τη γρίπη και 38,7% για τον πνευμονιόκοκκο. Τέλος, το 26,7% των ασθενών της συγκεκριμένης υποομάδας έπασχε από αναπνευστική ανεπάρκεια και το 32,7% λάμβανε χρόνια οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον.

Παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου

Οι ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου φάνηκε ότι είχαν περισσότερες παροξύνσεις (1,24 παροξύνσεις/έτος έναντι 0,4 για την ομάδα χαμηλού κινδύνου, $p=0,000$) και κυρίως μέτριες ($p=0,028$) και σοβαρές παροξύνσεις ($p=0,000$). Πιο συγκεκριμένα βρέθηκε ότι οι ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου είχαν 29,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις (και άρα νοσηλείες) σε σύγκριση με τις ομάδες χαμηλού κινδύνου (OR:29.07, 95%CI: 8.81-95.92, $p=0,000$). Ταυτόχρονα, οι ασθενείς αυτοί ήταν πιθανότερο να έχουν χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου ($p=0,000$), άρα και να πάσχουν από αναπνευστική ανεπάρκεια ($p=0,000$) και να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία ($p=0,000$) ή να κάνουν χρήση MEMA ($p=0,011$) ή νεφελοποιητή ($p=0,000$). Τα άτομα αυτά ήταν πιθανότερο να αναφέρουν υψηλό MRC (≥ 2) ($p=0,000$) και υψηλές τιμές στο ερωτηματολόγιο CAT ($p=0,003$) και να λαμβάνουν χρόνια ICS ως αγωγή για τη νόσο ($p=0,000$). Τέλος, ήταν πιθανότερο να έχουν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ($p=0,024$) και να έχουν διακόψει το κάπνισμα ($p=0,014$), ενώ βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις τιμές της FEV1 και FVC της ομάδας υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με την ομάδα χαμηλού κινδύνου ($p=0,000$) [Πίνακας 11α και Πίνακας 11β].

Πίνακας 11α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών υψηλού ή χαμηλού κινδύνου

Χαρακτηριστικά ασθενών		Χαμηλού κινδύνου (Ομάδες A-B)		Υψηλού κινδύνου (Ομάδες C-D)		p-value
		N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	88	92,6%	143	95,3%	0,375
	Γυναίκες	7	7,4%	7	4,7%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	52	54,7%	58	38,7%	0,014
	Όχι	43	45,3%	92	61,3%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	21	22,1%	12	8%	0,002
	Όχι	74	77,9%	138	92%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	4	4,2%	40	26,7%	0,000
	Όχι	91	95,8%	110	73,3%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	5	5,3%	49	32,7%	0,000
	Όχι	90	94,7%	101	67,3%	
MEMA	Ναι	9	9,5%	33	22%	0,011
	Όχι	86	90,5%	117	78%	
Νεφελοποίηση	Ναι	1	1,1%	24	16%	0,000
	Όχι	94	98,9%	126	84%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	55	57,9%	89	59,3%	0,824
	Όχι	40	42,1%	61	40,7%	
Απόχρεμψη	Ναι	67	70,5%	105	70%	0,930
	Όχι	28	29,5%	45	30%	
Συριγμός	Ναι	49	51,6%	91	60,7%	0,161
	Όχι	46	48,4%	59	39,3%	
Δύσπνοια	Ναι	80	84,2%	134	89,3%	0,240
	Όχι	15	15,8%	16	10,7%	
MRC	<2	61	64,2%	59	39,3%	0,000
	≥2	34	35,8%	91	60,7%	
CAT	<10	59	62,1%	64	42,7%	0,003
	≥10	36	37,9%	86	57,3%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	51	53,7%	92	61,3%	0,237
	Όχι	44	46,3%	58	38,7%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	28	29,5%	57	38%	0,172
	Όχι	67	70,5%	93	62%	
Λήψη ICS	Ναι	35	36,8%	110	73,3%	0,000
	Όχι	60	63,2%	40	26,7%	
Συννοσηρότητες	Ναι	79	83,2%	125	83,3%	0,971
	Όχι	16	16,8%	25	16,7%	

Πίνακας 11β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών υψηλού ή χαμηλού κινδύνου

Χαρακτηριστικά ασθενών	Χαμηλού κινδύνου (Ομάδες A-B) mean±SD	Υψηλού κινδύνου (Ομάδες C-D) mean±SD	p-value
Ηλικία	68,85±8,98	69,96±8,73	0,267*
BMI	28,82±5,24	28,97±6,42	0,851
PYS	77,85±36,66	80,68±37,59	0,568
Έναρξη καπνίσματος	18,69±5,96	17,11±5,33	0,069*
Διακοπή καπνίσματος	60,34±10,21	60,77±11,28	0,820
CAT	8,43±5,31	12,23±8,28	0,000*
Ηλικία διάγνωσης	64,28±8,88	63,15±9,75	0,359
Έτη με ΧΑΠ	5,73±5,67	7,19±5,51	0,024*
SatO2	95,62±3,14	93,38±3,7	0,000*
Παροξύνσεις/έτος	0,4±0,49	1,24±1,25	0,000*
Ήπιες	0,18±0,39	0,21±0,77	0,163*
Μέτριες	0,19±0,39	0,43±0,74	0,028*
Σοβαρές	0,03±0,18	0,61±0,79	0,000*
Διάρκεια νοσηλειών	5,33±4,04	8,3±5,72	0,236*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,03±0,18	0,08±0,47	0,551*
Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ	8,67±8,14	16,75±9,07	0,279
Ημέρες απουσίας από εργασία	7,72±10,71	18,81±22,8	0,050*
FEV1 ml	1886,74±462,81	1222,07±487,22	0,000
FEV1%	70,08±14,26	45,76±17,09	0,000
FVC ml	2979,05±655,05	2210,47±661,02	0,000
FVC%	86,16±14,09	63,85±17,05	0,000
FEV1/FVC	63,17±5,79	54,63±10,51	0,000*

*Mann Whitney-U

Οι ασθενείς με περισσότερα συμπτώματα (Ομάδες GOLD B-D)

Από το σύνολο των 245 συμμετεχόντων στη μελέτη, οι 132 (53,9%) ανέφεραν υψηλά σκορ στα ερωτηματολόγια MRC και CAT που αφορούν τα συμπτώματα της ΧΑΠ (MRC \geq 2 ή/και CAT \geq 10) και κατανεμήθηκαν σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD στις ομάδες B και D. Στη παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι το 40,2% αυτών των ασθενών ήταν ενεργοί καπνιστές, ενώ το 69,7% λάμβανε εισπνεόμενα κορτικοειδή για τη χρόνια αντιμετώπιση της νόσου. Αναπνευστική ανεπάρκεια είχε το 26,5% των ασθενών, ενώ οξυγονοθεραπεία λάμβανε το 32,6% των ασθενών με περισσότερα συμπτώματα.

Παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με περισσότερα συμπτώματα

Οι ασθενείς με περισσότερα συμπτώματα ήταν μεγαλύτερης ηλικίας (71,3 έτη έναντι 67,4 έτη για τα άτομα με λιγότερα συμπτώματα, $p=0,001$), είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου ($p=0,007$) και μεγαλύτερη καπνιστική συνήθεια (μετρημένη σε PYS ($p=0,027$)). Επιπλέον, ήταν πιθανότερο να έχουν χαμηλό κορεσμό οξυγόνου ($p=0,005$), να πάσχουν από αναπνευστική ανεπάρκεια ($p=0,000$) και να λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία ($p=0,000$) ή να κάνουν χρήση νεφελοποιητή ($p=0,000$). Μεγαλύτερη πιθανότητα είχαν επίσης να έχουν εμβολιαστεί για τη γρίπη ($p=0,020$), να λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοειδή ως χρόνια θεραπεία για τη νόσο και να έχουν χαμηλότερες τιμές στο σπιρομετρικό έλεγχο και άρα πιο προχωρημένη νόσο ($p=0,000$). Όσον αφορά τις παροξύνσεις, οι ασθενείς με περισσότερα συμπτώματα είχαν περισσότερες μέτριες παροξύνσεις ($p=0,037$), ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά όσον αφορά τις νοσηλείες λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ (σοβαρές παροξύνσεις). Αντίθετα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς αυτοί είχαν περισσότερες νοσηλείες λόγω συννοσηροτήτων ($p=0,019$) [Πίνακας 12α και Πίνακας 12β].

Πίνακας 12α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με περισσότερα συμπτώματα

Χαρακτηριστικά ασθενών		Λίγα συμπτώματα (Ομάδες Α-С)		Πολλά συμπτώματα (Ομάδες Β-Д)		p-value
		N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	105	92,9%	126	95,5%	0,394
	Γυναίκες	8	7,1%	6	4,5%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	57	50,4%	53	40,2%	0,106
	Όχι	56	49,6%	79	59,8%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	22	19,5%	11	8,3%	0,011
	Όχι	91	80,5%	121	91,7%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	9	8%	35	26,5%	0,000
	Όχι	104	92%	97	73,5%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	11	9,7%	43	32,6%	0,000
	Όχι	102	90,3%	89	67,4%	
ΜΕΜΑ	Ναι	17	15%	25	18,9%	0,420
	Όχι	96	85%	107	81,1%	
Νεφελοποίηση	Ναι	2	1,8%	23	17,4%	0,000
	Όχι	111	98,2%	109	82,6%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	53	46,9%	91	68,9%	0,000
	Όχι	60	53,1%	41	31,1%	
Απόχρεμψη	Ναι	65	57,5%	107	81,1%	0,000
	Όχι	48	42,5%	25	18,9%	
Συριγμός	Ναι	53	46,9%	87	65,9%	0,003
	Όχι	60	53,1%	45	34,1%	
Δύσπνοια	Ναι	83	73,5%	131	99,2%	0,000
	Όχι	30	26,5%	1	0,8%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	57	50,4%	86	65,2%	0,020
	Όχι	56	49,6%	46	34,8%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	32	28,3%	53	40,2%	0,052
	Όχι	81	71,7%	79	59,8%	
Λήψη ICS	Ναι	53	46,9%	92	69,7%	0,000
	Όχι	60	53,1%	40	30,3%	
Συννοσηρότητες	Ναι	93	82,3%	111	84,1%	0,708
	Όχι	20	17,7%	21	15,9%	
Συχνές παροξύνσεις	Ναι	18	15,9%	30	22,7%	0,181
	Όχι	95	84,1%	102	77,3%	
Σοβαρές παροξύνσεις	Ναι	34	30,1%	42	31,8%	0,770
	Όχι	79	69,9%	90	68,2%	
Στάδιο νόσου	I-II	94	83,2%	51	38,6%	0,000
	III-IV	19	16,8%	81	61,4%	

Πίνακας 12β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών με περισσότερα συμπτώματα

Χαρακτηριστικά ασθενών	Λίγα	Πολλά	p-value
	συμπτώματα (Ομάδες A-C) mean±SD	συμπτώματα (Ομάδες B-D) mean±SD	
Ηλικία	67,42±9,12	71,33±8,17	0,001*
BMI	29,32±5,42	28,57±6,42	0,329
PYS	73,93±33,88	84,59±39,34	0,027
Έναρξη καπνίσματος	17,93±4,77	17,56±6,3	0,087*
Διακοπή καπνίσματος	58,67±10,14	62,15±11,29	0,051
CAT	5,36±3,19	15,38±7,02	0,000*
Ηλικία διάγνωσης	62,68±9,05	64,36±9,68	0,164
Έτη με ΧΑΠ	5,53±5	7,59±5,89	0,007*
SatO2	95,01±2,77	93,25±4,15	0,005*
Παροξύνσεις/έτος	0,78±0,83	1,03±1,28	0,203*
Ήπιες	0,2±0,52	0,19±0,74	0,311*
Μέτριες	0,24±0,54	0,42±0,7	0,037*
Σοβαρές	0,34±0,58	0,42±0,77	0,621*
Διάρκεια νοσηλειών	6,94±4,6	9,17±6,28	0,154*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,01±0,09	0,11±0,51	0,019*
Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ	18±0	12,5±9,65	0,620
Ημέρες απουσίας από εργασία	11,04±14,78	19±25,04	0,273*
FEV1 ml	1746,73±523,46	1251,29±521,06	0,000
FEV1%	63,72±16,41	47,89±19,86	0,000
FVC ml	2809,47±720,32	2250,83±691,75	0,000
FVC%	80,12±16,58	65,97±19,12	0,000
FEV1/FVC	61,66±6,61	54,76±11,08	0,000*

*Mann Whitney-U

Οι ασθενείς με χρόνια λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών (ICS)

Χρόνια λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών για τη φαρμακολογική αντιμετώπιση της νόσου (σε συνδυασμό ή όχι με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά) ανέφεραν 145 ασθενείς (59,2%). Το 56,6% των ασθενών αυτών είχε ήδη προχωρημένη νόσο σύμφωνα με τις τιμές του σπιρομετρικού τους ελέγχου (Στάδια III-IV), ενώ το 75,9% άνηκε σε ομάδα υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D). Το 22,1% των ασθενών που λάμβαναν ICS ως χρόνια αγωγή ανέφερε συχνές παροξύνσεις, ενώ το 40% ανέφερε τουλάχιστον μια σοβαρή παρόξυνση κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Οι ασθενείς αυτοί ανέφεραν υψηλό MRC (≥ 2) σε ποσοστό 60,7% και υψηλό σκορ στο ερωτηματολόγιο CAT (≥ 10) σε ποσοστό 60%.

Παράγοντες κινδύνου για τους ασθενείς με χρόνια λήψη ICS

Οι ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν εισπνεόμενα κορτικοειδή ανέφεραν περισσότερες παροξύνσεις το τελευταίο χρόνο (1 vs 0,79, $p=0,022$) οι οποίες ήταν κυρίως σοβαρές ($p=0,000$). Τα άτομα αυτά ήταν πιθανότερο να έχουν ήδη προχωρημένη νόσο (Στάδια GOLD III-IV) ($p=0,000$) και ήταν πιθανότερο να ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου (ομάδες GOLD C και D) ($p=0,000$). Όσον αφορά τα συμπτώματα της νόσου, ήταν πιθανότερο να αναφέρουν τη δύσπνοια ως χρόνια σύμπτωμα ($p=0,037$) και να αναφέρουν υψηλό MRC (≥ 2) και υψηλό CAT (≥ 10) ($p=0,000$ και για τα δύο). Επιπλέον, η συγκεκριμένη υποομάδα ασθενών είχε χαμηλότερο κορεσμό οξυγόνου ($p=0,000$) και ήταν πιθανότερο να πάσχει από αναπνευστική ανεπάρκεια ($p=0,000$), να λαμβάνει χρόνια οξυγονοθεραπεία ($p=0,000$) ή να κάνει χρήση MEMA ($p=0,034$) ή νεφελοποιητή ($p=0,002$). Τέλος, οι ασθενείς αυτοί είχαν μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, ενώ ήταν πιθανότερο να έχουν διακόψει το κάπνισμα ($p=0,000$) και να έχουν εμβολιαστεί για τον πνευμονιόκοκκο ($p=0,018$). Στατιστικά σημαντικές διαφορές παρατηρήθηκαν και στις τιμές του σπιρομετρικού ελέγχου FEV1 και FVC ($p=0,000$). Οι παράγοντες κινδύνου για την ομάδα που λάμβανε ICS φαίνονται στον Πίνακα 13α και στον Πίνακα 13β.

Πίνακας 13α: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την εισπνεόμενη αγωγή τους

Χαρακτηριστικά ασθενών		Μόνο ΒΔ*		ΒΔ + ICS*		p-value
		N	%	N	%	
Φύλο	Άνδρες	93	93%	138	95,2%	0,472
	Γυναίκες	7	7%	7	4,8%	
Ενεργοί καπνιστές	Ναι	60	60%	50	34,5%	0,000
	Όχι	40	40%	95	65,5%	
Πρωτοδιάγνωση	Ναι	25	25%	8	5,5%	0,000
	Όχι	75	75%	137	94,5%	
Αναπνευστική Ανεπάρκεια	Ναι	6	6%	38	26,2%	0,000
	Όχι	94	94%	107	73,8%	
Χρήση ιατρικών συσκευών						
Οξυγονοθεραπεία	Ναι	10	10%	44	30,3%	0,000
	Όχι	90	90%	101	69,7%	
ΜΕΜΑ	Ναι	11	11%	31	21,4%	0,034
	Όχι	89	89%	114	78,6%	
Νεφελοποίηση	Ναι	3	3%	22	15,2%	0,002
	Όχι	97	97%	123	84,8%	
Συμπτώματα χρόνιας νόσου						
Βήχας	Ναι	59	59%	85	58,6%	0,953
	Όχι	41	41%	60	41,4%	
Απόχρεμψη	Ναι	70	70%	102	70,3%	0,954
	Όχι	30	30%	43	29,7%	
Συριγμός	Ναι	56	56%	84	57,9%	0,764
	Όχι	44	44%	61	42,1%	
Δύσπνοια	Ναι	82	82%	132	91%	0,037
	Όχι	18	18%	13	9%	
MRC	<2	63	63%	57	39,3%	0,000
	≥2	37	37%	88	60,7%	
CAT	<10	65	65%	58	40%	0,000
	≥10	35	35%	87	60%	
Εμβολιασμός						
Αντιγριππικός	Ναι	52	52%	91	62,8%	0,093
	Όχι	48	48%	54	37,2%	
Αντιπνευμονιοκοκκικός	Ναι	26	26%	59	40,7%	0,018
	Όχι	74	74%	86	59,3%	
Συννοσηρότητες	Ναι	81	81%	123	84,8%	0,430
	Όχι	19	19%	22	15,2%	
Συχνές παροξύνσεις	Ναι	16	16%	32	22,1%	0,239
	Όχι	84	84%	113	77,9%	
Σοβαρές παροξύνσεις	Ναι	18	18%	58	40%	0,000
	Όχι	82	82%	87	60%	
Στάδιο νόσου	I-II	82	82%	63	43,4%	0,000
	III-IV	18	18%	82	56,6%	
Ομάδα υψηλού κινδύνου	Όχι (A-B)	60	60%	35	24,1%	0,000
	Ναι (C-D)	40	40%	110	75,9%	

*ΒΔ: Βρογχοδιασταλτικά; ICS: Εισπνεόμενα κορτικοειδή

Πίνακας 13β: Τα χαρακτηριστικά των ασθενών ανάλογα με την εισπνεόμενη αγωγή τους

Χαρακτηριστικά ασθενών	Μόνο ΒΔ** mean±SD	ΒΔ + ICS** mean±SD	p-value
Ηλικία	68,29±9,52	70,39±8,24	0,086*
BMI	29,01±6,17	28,84±5,87	0,833
PYS	75,52±32,07	82,46±40,29	0,141
Έναρξη καπνίσματος	17,86±4,98	17,64±6,07	0,387*
Διακοπή καπνίσματος	60,57±12	60,66±10,36	0,961
CAT	8,67±6,33	12,2±7,9	0,000*
Ηλικία διάγνωσης	63,94±10,05	63,35±8,99	0,633
Έτη με ΧΑΠ	5,72±5,8	7,21±5,44	0,011*
SatO2	95,79±1,75	93,09±4,11	0,000*
Παροξύνσεις/έτος	0,79±1,18	1±1,04	0,022*
Ήπιες	0,29±0,9	0,13±0,38	0,281*
Μέτριες	0,3±0,58	0,36±0,67	0,747*
Σοβαρές	0,2±0,47	0,51±0,78	0,000*
Νοσηλείες	0,2±0,47	0,51±0,78	0,000*
Διάρκεια νοσηλειών	8,17±6,14	8,18±5,57	0,765*
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ	0,07±0,52	0,06±0,26	0,487
Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ	16,5±19,09	12±4,95	0,600
Ημέρες απουσίας από εργασία	9,45±15,71	18,16±21,23	0,053*
FEV1 ml	1772,5±533,17	1277,93±517,61	0,000
FEV1%	65,07±18,54	48,38±17,98	0,000
FVC ml	2824,8±718,1	2290,34±706,32	0,000
FVC%	80,72±18,51	66,83±17,78	0,000
FEV1/FVC	62,17±6,61	55,02±10,71	0,000*

*Mann Whitney-U

**ΒΔ: Βρογχοδιασταλτικά; ICS: Εισπνεόμενα κορτικοειδή

4.5. Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ

Για τον υπολογισμό του κόστους της σταθερής ΧΑΠ όπως ήδη αναφέρθηκε, υπολογίστηκε το άμεσο ιατρικό και μη ιατρικό κόστος. Το άμεσο ιατρικό κόστος συντίθεται από τους εξής συντελεστές κόστους:

α) Το φαρμακευτικό κόστος: Το φαρμακευτικό κόστος της σταθερής νόσου υπολογίστηκε με βάση την εμπορική ονομασία των φαρμακευτικών σκευασμάτων που ελάμβανε ο ασθενής κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Η κοστολόγηση πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ισχύουσες τιμές κατά την στιγμή της καταγραφής του κάθε ασθενή ξεχωριστά και αναφέρονται στον Πίνακα 14. Το μέσο φαρμακευτικό κόστος της νόσου στη φάση συντήρησης υπολογίστηκε στα 731,52€ ανά ασθενή, ποσό που αναλογεί στο 70,7% του συνολικού κόστους για τη σταθερή νόσο. Το 25,2% του φαρμακευτικού κόστους (184,18€) αφορούσε την επιβάρυνση του ασθενή, ενώ το 74,8% (547,34€) αφορούσε την επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα.

β) Το κόστος των ιατρικών επισκέψεων: Για τη διαχείριση της χρόνιας νόσου καταγράφηκαν 1264 ιατρικές επισκέψεις σε μονάδες του ΕΣΥ και 498 επισκέψεις σε γιατρούς συμβεβλημένους με τα ασφαλιστικά ταμεία. Το συνολικό κόστος των επισκέψεων σε μονάδες του ΕΣΥ υπολογίστηκε στα 530€ ποσό που αντιστοιχεί σε 2,16€ ανά ασθενή και που αφορούσε ιδιωτικές δαπάνες ασθενών. Παράλληλα, το συνολικό κόστος των επισκέψεων σε γιατρούς συμβεβλημένους με τα ασφαλιστικά ταμεία υπολογίστηκε στα 9.805€, ποσό που αντιστοιχεί σε 40,02€ ανά ασθενή εκ των οποίων τα 9,53€ αφορούσαν ιδιωτικές δαπάνες του ασθενή και τα 30,49€ την επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα. Το κόστος των ιατρικών επισκέψεων παρουσιάζεται αναλυτικά στον Πίνακα 15.

Πίνακας 14: Το κόστος των φαρμακευτικών σκευασμάτων, σε ευρώ (€)

Εμπορική ονομασία σκευάσματος	Αριθμός ασθενών που το ελάμβαναν		Δελτία τιμών φαρμάκων Υπουργείου Υγείας		
	N	%	04/2013 ⁽⁹⁵⁾	02/2014 ⁽⁹²⁾	08/2014 ⁽⁹³⁾ 07/2015 ⁽⁹⁴⁾
Aerolin 100 mcg	11	4,5	2,55	2,48	2,44
Atrovent 20 mcg	2	0,8	5,87	5,73	5,62
Spiriva Caps 18 mcg	121	49,4	40,07	40,10	39,37
Spiriva Respimat 2,5 mcg	14	5,7	42,30	39,94	39,13
Seebri 50 mcg	12	4,9	-	-	42,47
Tovanor 50 mcg	15	6,1	-	-	42,47
Bretaris Genuair 322 mcg	7	2,9	-	-	39,74
Onbrez 150 mcg	21	8,6	37,23	32,97	30,98
Ultibro 85+43 mcg	9	3,7	-	-	70,93
Xoterna 85+43 mcg	8	3,3	-	-	70,93
Seretide Diskus 500/50 mcg	46	18,8	54,09	48,30	46,47
Seretide Diskus 250/50 mcg	11	4,5	38,75	34,59	33,28
Rolenium 500/50 mcg	21	8,6	54,09	48,30	46,47
Rolenium 250/50 mcg	5	2	38,75	34,59	33,28
Symbicort 320+9 mcg	5	2	52,61	47,25	45,03
Symbicort 160+4,5 mcg	21	8,6	48,90	44,01	42,36
Pulmoton 400+12 mcg	9	3,7	49,35	46,88	45,10
Foster 100+6 mcg	2	0,8	42,89	42,44	39,98
Miflonide 400 mcg	5	2	11,18	11,18	10,53
Flixotide 500 mcg	3	1,2	31,67	28,50	27,42
Theo-dur 300mg	3	1,2	4,34	4,23	4,15
Daxas 500 mg	12	4,9	54,84	54,91	52,43
Atrovent 500 mcg	4	1,6	4,98	4,85	4,76
Berovent 0,5+2,5 mg	21	8,6	12,45	12	11,78
Demoren 0,5+2,5 mg	3	1,2	9,97	9,48	9,13
Pulmicort 0,5 mg	15	6,1	15,75	14,18	12,81
Becloneb 800 mcg	4	1,6	25,45	21,63	20,39
Biosonide 1 mg	2	0,8	16,09	9,45	9,10

Πίνακας 15: Το κόστος των ιατρικών υπηρεσιών, σε ευρώ (€)

Χρήση υγειονομικών υπηρεσιών	Αριθμός επισκέψεων	Συνολικό κόστος	Επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)	Επιβάρυνση ασφ. φορέα	Μέσο κόστος ασθενούς		
					Συνολικό κόστος ασθενούς	Επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)	Επιβάρυνση ασφ. φορέα
Μονάδες του ΕΣΥ							
Εξωτερικά Ιατρεία	409	530	530	0	2,16	2,16	0
Κέντρα Υγείας	855	0	0	0	0	0	0
Γιατροί συμβεβλημένοι με ασφαλιστικά ταμεία							
Πολυιατρεία ΕΟΠΥΥ	157	2.365	10	2.355	9,65	0,04	9,61
Ιδιώτης με ΕΟΠΥΥ	341	7.440	2.325	5.115	30,37	9,49	20,88
Σύνολο επισκέψεων	1762	10.335	2.865	7.470	42,18	11,69	30,49

γ) Το κόστος των ιατρικών εξετάσεων: Το κόστος των εργαστηριακών, διαγνωστικών, και απεικονιστικών εξετάσεων για κάθε ασθενή υπολογίστηκε με βάση τις ισχύουσες τιμές του συστήματος ηλεκτρονικής συνταγογράφησης «*e-prescription*» που αναφέρονται στον Πίνακα 16. Το μέσο κόστος των εξετάσεων ανά ασθενή υπολογίστηκε στα 22,40€, που αντιστοιχούν στο 2,2% των δαπανών για τη σταθερή νόσο. Η επιβάρυνση του ασθενούς και του ασφαλιστικού φορέα υπολογίστηκε ξεχωριστά για κάθε περίπτωση ασθενή. Στις περιπτώσεις που η εξέταση είχε πραγματοποιηθεί σε δημόσιο φορέα δεν καταγράφηκαν ιδιωτικές δαπάνες (0% συμμετοχή ασθενούς), ενώ αν η εξέταση είχε πραγματοποιηθεί σε ιδιωτικό φορέα υπολογίστηκαν ως ιδιωτικές δαπάνες ασθενών το 15% του συνολικού κόστους της εξέτασης. Αναλυτικά το κόστος των ιατρικών εξετάσεων και η επιβάρυνση του ασθενούς και του ασφαλιστικού φορέα παρουσιάζονται στον Πίνακα 16.

Πίνακας 16: Η κοστολόγηση των ιατρικών εξετάσεων, σε ευρώ (€)

Ιατρικές εξετάσεις	Αριθμός εξετάσεων	Κόστος μονάδας	Συνολικό κόστος	Επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)	Επιβάρυνση ασφ. φορέα	Μέσος κόστος ασθενούς		
						Συνολικό κόστος ασθενούς	Επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)	Επιβάρυνση ασφ. φορέα
Σπιρομέτρηση	456	4,14	1.887,84	0	1.887,84	7,71	0	7,71
Ακτινογραφία θώρακος	69	4,05	279,45	4,27	275,18	1,14	0,02	1,12
Αξονική τομογραφία θώρακος με σκιαγραφικό	16	112,38	1.798,08	314,50	1.483,58	7,34	1,28	6,06
Αέρια αρτηριακού αίματος	123	12,38	1.522,74	0	1.522,74	6,21	0	6,21
Σύνολο	664	-	5.488,11	318,77	5169,34	22,40	1,30	21,10

δ) Το κόστος των λοιπών θεραπευτικών αγωγών: Το κόστος των λοιπών θεραπευτικών παρεμβάσεων για τη νόσο αφορά το κόστος της χρόνιας οξυγονοθεραπείας και του αντιγριππικού και αντιπνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού. Η κοστολόγηση της χρόνιας οξυγονοθεραπείας έγινε με βάση την ισχύουσα τιμή των 90€ ανά μήνα και η κοστολόγηση έγινε για κάθε ασθενή ξεχωριστά, ανάλογα με το διάστημα που ανέφερε ότι είχε λάβει οξυγονοθεραπεία στη διάρκεια του τελευταίου έτους. Το μέσο κόστος της χρόνιας οξυγονοθεραπείας υπολογίστηκε στα 200,94€ ανά ασθενή, ποσό που αφορά το 19,4% των συνολικών δαπανών για τη σταθερή νόσο και που επιβάρυνε αποκλειστικά τον ασφαλιστικό φορέα του πάσχοντα. Επιπρόσθετα, η κοστολόγηση των εμβολιασμών πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις ισχύουσες κατά τη στιγμή της καταγραφής τιμές του Υπουργείου Υγείας που αναφέρονται στον Πίνακα 17. Το μέσο κόστος των εμβολιασμών υπολογίστηκε στα 11,74€, ποσό που αφορούσε μόλις το 1,1% των δαπανών και που επίσης επιβάρυνε αποκλειστικά τον ασφαλιστικό φορέα του πάσχοντα.

Πίνακας 17: Το κόστος του εμβολιασμού, σε ευρώ (€)

Εμπορική ονομασία εμβολίου	Δελτία τιμών φαρμάκων Υπουργείου Υγείας	
	04/2013 ⁽⁹⁵⁾	08/2014 ⁽⁹³⁾
	02/2014 ⁽⁹²⁾	07/2015 ⁽⁹⁴⁾
Vaxigrip *	6,12	6,01
Prevenar 13 **	64,54	63,37

*αντιγριππικό εμβόλιο **αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

Ταυτόχρονα, υπολογίστηκε το άμεσο μη ιατρικό κόστος το οποίο περιλαμβάνει το κόστος των μετακινήσεων από και προς τις υγειονομικές υπηρεσίες για την παρακολούθηση της νόσου. Το κόστος των μετακινήσεων υπολογίστηκε για κάθε ασθενή ξεχωριστά με βάση το τόπο διαμονής του. Το 69,4% των ασθενών ανέφερε ότι χρησιμοποίησε Ιδιωτικής Χρήσης όχημα για τη μεταφορά του, οπότε το κόστος υπολογίστηκε βάση της χιλιομετρικής αποζημίωσης των 0,15€ ανά χιλιόμετρο, ενώ το 10,2% χρησιμοποίησε ταξί και το 8,2% Μέσα Μαζικής Μεταφοράς, οπότε το κόστος υπολογίστηκε με βάση το κόμιστρο που ανέφερε ο ασθενής. Τέλος, ένα ποσοστό 12,2% ανέφερε ότι επισκέφθηκε το θεράποντα ιατρό του χωρίς να χρησιμοποιήσει κάποιο μέσο μεταφοράς, οπότε και δεν υπολογίστηκε κόστος μετακίνησης. Το κόστος για τη μεταφορά των ασθενών που βρίσκονταν σε σταθερή νόσο εκτιμήθηκε στα 25,77€, ποσό που αφορά το 2,2% των δαπανών για τη νόσο στη φάση συντήρησης και το οποίο επιβαρύνεται εξολοκλήρου ο ασθενής.

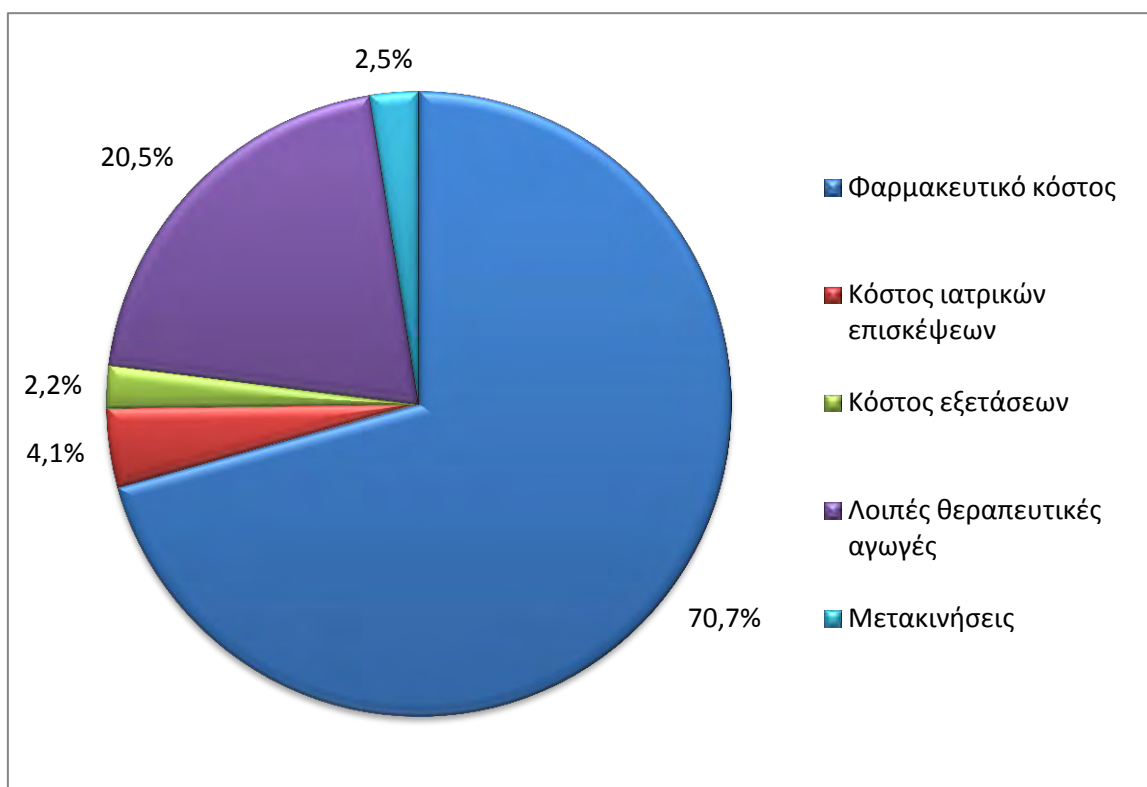
Αθροίζοντας τα επιμέρους κόστη των προαναφερθέντων συντελεστών κόστους το μέσο ετήσιο κόστος της σταθερής ΧΑΠ υπολογίστηκε στα 1034,55€ ανά ασθενή, εκ των οποίων τα 811,61€ αφορούσαν την επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα και τα 222,94€ αφορούσαν την επιβάρυνση του ασθενή (ιδιωτικές δαπάνες). Αναλυτικά το άμεσο ιατρικό και μη ιατρικό κόστος της σταθερής ΧΑΠ παρουσιάζεται στο Πίνακα 18, ενώ τα ποσοστά που επιβαρύνει κάθε συντελεστής κόστους το συνολικό κόστος της σταθερής νόσου παρουσιάζονται στο Γράφημα 16.

Πίνακας 18: Το μέσο κόστος της σταθερής ΧΑΠ ανά ασθενή σε ευρώ (€)

Συντελεστές κόστους	Μέσο συνολικό κόστος ασθενούς		Μέση επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)		Μέση επιβάρυνση από τον ασφαλιστικό φορέα	
	€	%	€	%	€	%
<u>Άμεσο ιατρικό κόστος</u>						
Φαρμακευτικό κόστος	731,52	70,7	184,18	25,2	547,34	74,8
Κόστος ιατρικών υπηρεσιών/επισκέψεων	42,18	4,1	11,69	27,7	30,49	72,3
Κόστος εργαστηριακών/απεικονιστικών/διαγνωστικών εξετάσεων	22,40	2,2	1,30	5,8	21,10	94,2
Λοιπές θεραπευτικές αγωγές						
Οξυγονοθεραπεία	200,94	19,4	0	0	200,94	100
Εμβόλια*	11,74	1,1	0	0	11,74	100
<u>Άμεσο μη ιατρικό κόστος</u>						
Μετακινήσεις	25,77	2,5	25,77	100	0	0
Σύνολο	1.034,55	100	222,94	21,5	811,61	78,5

*Γρίπης και Πνευμονιόκοκκου

Με βάση τα αποτελέσματα που αναφέρονται στον Πίνακα 18, φαίνεται ότι το άμεσο κόστος της σταθερής νόσου επιβαρύνει σε ποσοστό 78,5% τον ασφαλιστικό φορέα του ασθενή, ενώ ο ασθενής επιβαρύνεται με το υπόλοιπο 21,5%. Αναλυτικά για κάθε συντελεστή κόστους φαίνεται ότι το 74,8% του φαρμακευτικού κόστους, το 72,3% του κόστους των ιατρικών επισκέψεων, το 94,2% του κόστους των ιατρικών εξετάσεων και το 100% του κόστους της χρόνιας οξυγονοθεραπείας και των εμβολιασμών, επιβαρύνεται ο ασφαλιστικός φορέας του πάσχοντα. Αντίθετα ο ασθενής επιβαρύνεται με το 25,2% του κόστους των φαρμάκων, το 27,7% του κόστους των ιατρικών επισκέψεων και το 5,8% του κόστους των ιατρικών εξετάσεων, ενώ εξολοκλήρου επιβαρύνεται μόνο το κόστος των μετακινήσεων του.



Γράφημα 16: Τα ποσοστά επιβάρυνσης ανά υποκατηγορία κόστους

Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ ανά στάδιο νόσου (I-IV)

Ο μεγαλύτερος συντελεστής κόστους σε όλα τα στάδια της νόσου ήταν το κόστος της χρόνιας εισπνεόμενης φαρμακευτικής αγωγής, που εκτιμήθηκε στα 310,73€ στους ασθενείς σταδίου I, στα 560,02€ στους ασθενείς σταδίου II, στα 976,81€ στους ασθενείς σταδίου III και στα 1.220,56€ στους ασθενείς σταδίου IV. Σημαντικός συντελεστής κόστους ήταν και η χρόνια οξυγονοθεραπεία, καθώς το κόστος κυμάνθηκε από τα 40€ για τους ασθενείς σταδίου I και τα 54,91€ για τους ασθενείς σταδίου II έως στα 308,03€ και τα 682,76€ για τους ασθενείς σταδίου III και IV αντίστοιχα. Αναλυτικά οι συντελεστές του άμεσου ιατρικού και μη ιατρικού κόστους καθώς και τα ποσοστά επιβάρυνσης κάθε συντελεστή κόστους ανά στάδιο νόσου παρουσιάζονται στον Πίνακα 19.

Πίνακας 19: Το μέσο ετήσιο συνολικό κόστος ασθενούς ανά στάδιο νόσου, σε ευρώ (€)

Συντελεστές κόστους	Στάδιο I		Στάδιο II		Στάδιο III		Στάδιο IV	
	€	%	€	%	€	%	€	%
<u>Άμεσο ιατρικό κόστος</u>								
Φαρμακευτικό κόστος	310,73	76,1	560,02	79,4	976,81	69,3	1.220,56	59,8
Κόστος ιατρικών υπηρεσιών/επισκέψεων	35,93	8,8	35,51	5	54,51	3,9	45	2,2
Κόστος εργαστηριακών/απεικονιστικών/διαγνωστικών εξετάσεων	7,94	2	19,31	2,8	29,22	2,1	31,75	1,6
Λοιπές θεραπευτικές αγωγές								
Οξυγονοθεραπεία	40	9,8	54,91	7,8	308,03	21,9	682,76	33,4
Εμβόλια*	3,40	0,8	12,90	1,8	10,24	0,7	18,42	0,9
<u>Άμεσο μη ιατρικό κόστος</u>								
Μετακινήσεις	10,23	2,5	22,58	3,2	29,78	2,1	43,40	2,1
Σύνολο	408,23	100	705,23	100	1.408,59	100	2.041,89	100

*Γρίπης και Πνευμονιόκοκκου

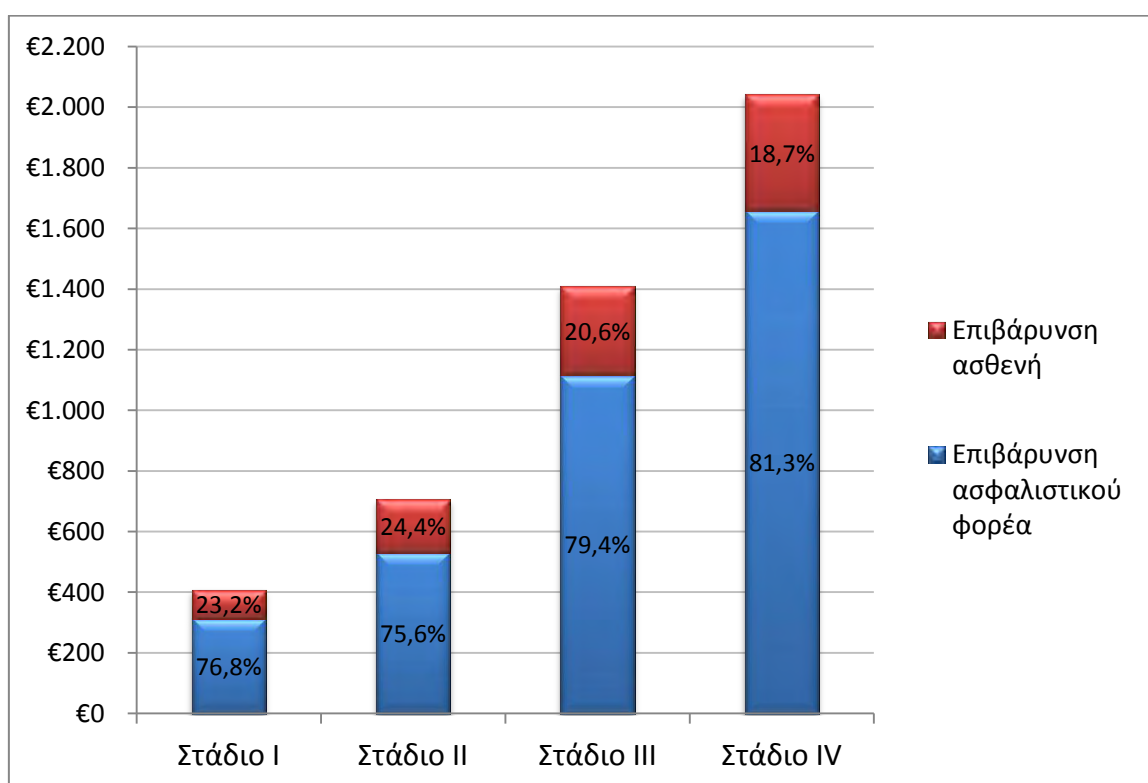
Με βάση τα στάδια της νόσου το συνολικό ετήσιο κόστος της ΧΑΠ υπολογίστηκε στα 408,23€ για τους ασθενείς με ήπια νόσο (στάδιο I), στα 705,23€ για τους ασθενείς με μέτρια νόσο (στάδιο II), στα 1.408,59€ για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο (στάδιο III) και στα 2.041,89€ για τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο (στάδιο IV). Το μέσο κόστος για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο (ΧΑΠ σταδίων III-IV) ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερο σε σύγκριση με το κόστος για τους ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου (ΧΑΠ σταδίων I-II) [649,93€ για τους ασθενείς σταδίων I-II έναντι 1.592,24€ για τους ασθενείς σταδίων III-IV, $p=0,000$].

Οι ιδιωτικές δαπάνες για τους ασθενείς με προχωρημένη νόσο (στάδια III-IV) υπολογίστηκαν στα 317,31€ έναντι 157,86€ για τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο (στάδια I-II), ενώ η επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα υπολογίστηκε στα 1.274,94€ για τους ασθενείς σταδίων III-IV και στα 492,07€ για τους ασθενείς σταδίων I-II. Η μέση

επιβάρυνση ασθενή και ασφαλιστικού φορέα για τα 4 στάδια νόσου παρουσιάζονται στον Πίνακα 20 και στο Γράφημα 17.

Πίνακας 20: Η μέση επιβάρυνση ασθενούς και ασφαλιστικού φορέα ανά στάδιο νόσου, σε ευρώ (€)

Στάδιο νόσου	Μέσο συνολικό κόστος ασθενούς	Μέση επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)		Μέση επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα	
		€	%	€	%
Στάδιο I	408,23	94,77	23,2	313,46	76,8
Στάδιο II	705,23	172,30	24,4	532,93	75,6
Στάδιο III	1.408,59	290,57	20,6	1.118,02	79,4
Στάδιο IV	2.041,89	382,78	18,7	1.659,11	81,3
Σύνολο	1.034,55	222,94	21,5	811,61	78,5



Γράφημα 17: Το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου ανά στάδιο νόσου

Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ ανά ομάδα GOLD (A-D)

Σε όλες τις ομάδες ασθενών ο μεγαλύτερος συντελεστής κόστους ήταν η φαρμακευτική αγωγή, η οποία υπολογίστηκε στα 444,58€ για τους ασθενείς της ομάδας A, στα 551,25€ για τους ασθενείς της ομάδας B, στα 709,95€ για τους ασθενείς της ομάδας C και στα 991,23€ για τους ασθενείς της ομάδας D. Σημαντικός παράγοντας κόστους στη συνολική οικονομική επιβάρυνση της χρόνιας νόσου ήταν επίσης η χρόνια οξυγονοθεραπεία όπου το κόστος κυμαινόταν από 18,95€ στην ομάδα A έως και 366,70€ για την ομάδα D. Οι υπόλοιποι παράγοντες κόστους και τα ποσοστά που επιβαρύνει κάθε συντελεστής κόστους το συνολικό κόστος της σταθερής ΧΑΠ ανά ομάδα GOLD φαίνονται αναλυτικά στον Πίνακα 21.

Πίνακας 21: Το μέσο ετήσιο συνολικό κόστος ασθενούς ανά ομάδα GOLD, σε ευρώ (€)

Συντελεστές κόστους	Ομάδα A		Ομάδα B		Ομάδα C		Ομάδα D	
	€	%	€	%	€	%	€	%
<u>Άμεσο ιατρικό κόστος</u>								
Φαρμακευτικό κόστος	444,58	80,8	551,25	71,8	709,95	73,9	991,23	67
Κόστος ιατρικών υπηρεσιών/επισκέψεων	39,73	7,2	26,58	3,5	43,66	4,5	49,10	3,3
Κόστος εργαστηριακών/ απεικονιστικών/	14,52	2,7	25,53	3,3	20,46	2,1	27,07	1,8
διαγνωστικών εξετάσεων								
Λοιπές θεραπευτικές αγωγές								
Οξυγονοθεραπεία	18,95	3,4	125,53	16,3	159,11	16,6	366,70	24,8
Εμβόλια*	14,22	2,6	12,36	1,6	6,73	0,7	12,96	0,9
<u>Άμεσο μη ιατρικό κόστος</u>								
Μετακινήσεις	18,01	3,3	26,95	3,5	20,83	2,2	32,94	2,2
Σύνολο	550,01	100	768,20	100	960,74	100	1.480,00	100

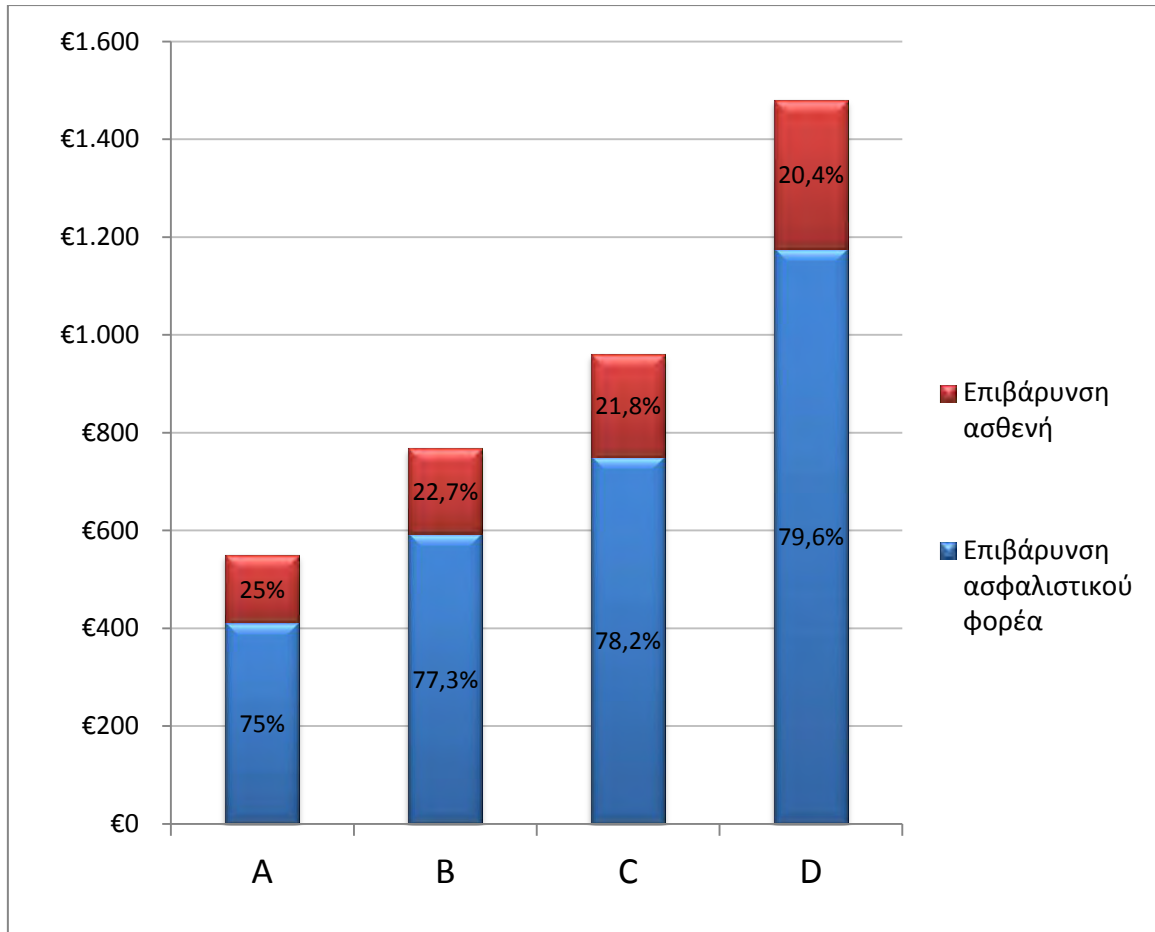
*Γρίπης και Πνευμονιόκοκκου

Το ετήσιο κόστος της σταθερής νόσου εκτιμήθηκε στα 550,01€ για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα A, στα 768,20€ για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα B, στα 960,74€ για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα C και στα 1.480€ για τους ασθενείς που κατανεμήθηκαν στην ομάδα D. Το μέσο κόστος για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) ήταν 1286,14€, ενώ το μέσο κόστος για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B) ήταν 637,29€ [p=0.000].

Όσον αφορά τις ιδιωτικές δαπάνες των ασθενών, για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) καταγράφηκαν δαπάνες 267,68€ έναντι 152,30€ για τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B), ενώ ως επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα καταγράφηκαν δαπάνες 1.018,46€ και 484,99€ για τους ασθενείς των ομάδων υψηλού και χαμηλού κινδύνου αντίστοιχα. Η μέση επιβάρυνση ασθενή και ασφαλιστικού φορέα για τις 4 ομάδες της GOLD παρουσιάζονται στον Πίνακα 22 και στο Γράφημα 18.

Πίνακας 22: Η μέση επιβάρυνση ασθενούς και ασφαλιστικού φορέα ανά ομάδα GOLD, σε ευρώ (€)

Ομάδα GOLD	Μέσο συνολικό κόστος ασθενούς	Μέση επιβάρυνση ασθενούς (ιδιωτικές δαπάνες)		Μέση επιβάρυνση του ασφαλιστικού φορέα	
		€	%	€	%
		Ομάδα A	550,01	137,46	25
Ομάδα B	768,20	174,56	22,7	593,64	77,3
Ομάδα C	960,74	209,07	21,8	751,67	78,2
Ομάδα D	1.480,00	302,60	20,4	1.177,40	79,6
Σύνολο	1.034,55	222,94	21,5	811,61	78,5



Γράφημα 18: Το μέσο ετήσιο κόστος της νόσου ανά ομάδα GOLD

Κεφάλαιο 5:

Συζήτηση – Συμπεράσματα – Προτάσεις

Στη παρούσα διδακτορική διατριβή διερευνήσαμε τα δημογραφικά και επιδημιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ και μελετήσαμε τους διαφόρους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τη σοβαρότητα, τη συμπτωματολογία, τη θεραπεία και τις παροξύνσεις της νόσου. Ταυτόχρονα, μελετήσαμε την οικονομική επιβάρυνση της νόσου τόσο συνολικά για τη κοινωνία όσο και ξεχωριστά για τους ασθενείς και το ασφαλιστικό σύστημα, παρέχοντας πληροφορίες για το άμεσο υγειονομικό και μη υγειονομικό κόστος της σταθερής νόσου συνολικά αλλά και αναλυτικά για όλα τα στάδια εξέλιξης της ΧΑΠ και όλες τις ομάδες ασθενών.

5.1. Επιδημιολογικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ

Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής καταδεικνύουν ότι η πλειοψηφία των ασθενών μας ήταν άνδρες, συνταξιούχοι, με υψηλή καπνιστική συνήθεια που έπασχαν από μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ. Το μεγαλύτερο ποσοστό αυτών παρουσίαζε συμπτώματα από το αναπνευστικό με το συχνότερο να είναι η δύσπνοια, ενώ περίπου 6 στους 10 πάσχοντες άνηκε σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Για τη διαχείριση της χρόνιας νόσου καταγράφηκε σημαντικός αριθμός ιατρικών επισκέψεων (περίπου 7 επισκέψεις ανά ασθενή ετησίως). Παράλληλα, περισσότερο από το 80% των πασχόντων ανέφερε παρουσία και άλλων συνοδών νοσημάτων. Σημαντικό ποσοστό ασθενών ανέφερε παροξύνσεις στη διάρκεια του τελευταίου έτους, με τις περισσότερες να εμφανίζονται στους ασθενείς με προχωρημένη νόσο, ενώ οι συχνές και οι σοβαρές παροξύνσεις φάνηκε να σχετίζονται τόσο μεταξύ τους όσο και με άλλες παραμέτρους όπως τις τιμές του σπιρομετρικού ελέγχου. Επιπλέον, οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο και οι ασθενείς υψηλού κινδύνου βρέθηκε να επηρεάζονται από πλήθος παραγόντων κινδύνου, όπως το κάπνισμα, τα συμπτώματα, την παρουσία παροξύνσεων κ.α..

Στο δείγμα των 245 ασθενών της μελέτης, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων ήταν άνδρες ασθενείς (94,3%). Η υπεροχή των ανδρών στο συγκεκριμένο

νόσημα είναι αναμενόμενη, κυρίως λόγω της χαμηλής καπνιστικής συνήθειας των γυναικών τις προηγούμενες δεκαετίες. Οι σχετιζόμενες με το φύλο διαφορές που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι εμφανείς σε πολλές μελέτες από την Ελλάδα ^{(26), (27), (98)}. Για παράδειγμα, η μελέτη των Tzanakis και συν. ⁽²⁶⁾ αναφέρει ότι μόλις το 26,7% των ασθενών με ΧΑΠ ήταν γυναίκες, ενώ μια άλλη μελέτη που διεξήχθη στη Θεσσαλία ανέφερε ότι οι γυναίκες αποτελούσαν μόνο το 12,5% των ασθενών με ΧΑΠ ⁽²⁷⁾.

Ταυτόχρονα, παρόλο που η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί μία από τις κύριες μη φαρμακολογικές θεραπευτικές προσεγγίσεις για την ΧΑΠ ⁽³⁶⁾, το δείγμα της παρούσας μελέτης αποτελούνταν κατά 44,9% από ενεργούς καπνιστές. Το ποσοστό των καπνιστών ασθενών στον μελετώμενο πληθυσμό είναι λίγο υψηλότερο από άλλες διεθνείς μελέτες, όπου τα ποσοστά ήταν 33% στην μελέτη των Wilkinson και συν. ⁽⁹⁹⁾, 36% στην μελέτη των Hurst και συν. ⁽⁵⁰⁾ και 34% στην μελέτη των Kessler και συν. ⁽¹⁰⁰⁾. Αντίθετα, μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα και πιο συγκεκριμένα στη Θεσσαλία συμφωνεί με τα δικά μας αποτελέσματα αφού αναφέρει ότι το ποσοστό των ενεργών καπνιστών σε ένα δείγμα 281 ασθενών με ΧΑΠ ήταν 45,9% ⁽²⁷⁾. Επιπλέον, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι το 23,7% του συνολικού δείγματος μας διέκοψε το κάπνισμα όταν έγινε η διάγνωση της νόσου, ενώ το 11,8% διέκοψε το κάπνισμα αρκετό καιρό μετά τη διάγνωση της νόσου. Αυτό μπορεί να σημαίνει ότι οι καπνιστές στην Ελλάδα συχνά διακόπτουν το κάπνισμα αφού διαγνωστεί από γιατρό ότι πάσχουν από χρόνια αναπνευστικό νόσημα. Ακόμα και αν προϋπάρχουν συμπτώματα που να υποδεικνύουν την νόσο, μόνο μετά από την επιβεβαίωση της ΧΑΠ από ένα γιατρό αποφασίζουν τελικά να διακόψουν το κάπνισμα, ενώ πολλές φορές δυσκολεύονται ή αρνούνται να το κάνουν. Κατ' επέκταση, αυτό μπορεί να σημαίνει ότι στην Ελλάδα δεν υπάρχει σωστή ενημέρωση για το κάπνισμα και τις επιπτώσεις του στην υγεία και ότι δεν υπάρχουν προληπτικά προγράμματα που να στοχεύουν στην πληροφόρηση των καπνιστών για στις μεθόδους υποβοήθησης διακοπής του καπνίσματος και τα οφέλη από τη διακοπή του.

Σχετικά με τη σταδιοποίηση της νόσου κατά GOLD, το δείγμα της μελέτης μας αποτελούνταν κατά 11% από ασθενείς Σταδίου I, κατά 48,2% από Σταδίου II, κατά 29%

από Σταδίου III και κατά 11,8% από Σταδίου IV. Ενώ φαίνεται ότι ο κύριος όγκος ασθενών έχει μέτρια ή σοβαρή νόσο, σύμφωνα με τις ομάδες της GOLD φαίνεται ότι οι περισσότεροι πάσχοντες ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου. Πιο αναλυτικά, στην ομάδα A ανήκουν το 23,3% των ασθενών, στην ομάδα B ανήκουν το 15,5% των ασθενών, στην ομάδα C ανήκουν το 22,9% και στην ομάδα D ανήκουν το 38,4% των ασθενών. Παρατηρείται λοιπόν αυξημένο ποσοστό στην ομάδα D που είναι η σοβαρότερη και που αφορά ασθενείς υψηλού κινδύνου με περισσότερα συμπτώματα, ενώ η ομάδα B εμφανίζει πολύ χαμηλότερο ποσοστό. Φαίνεται λοιπόν, ότι ακόμα και οι ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο μπορεί να αποτελούν ομάδα υψηλού κινδύνου αν εμφανίζουν συχνές ή σοβαρές παροξύνσεις, ενώ η σταδιοποίηση της νόσου με βάση τα σπυρομετρικά κριτήρια δεν είναι απόλυτη της σοβαρότητας της κατάστασης για τον ασθενή.

Τα συμπτώματα που καταγράφηκαν για τη σταθερή νόσο ήταν η δύσπνοια στο 87,3% των ασθενών, ο βήχας στο 58,8%, η απόχρεμψη στο 70,2% και ο συριγμός στο 57,1%. Άλλες μελέτες αναφέρουν την δύσπνοια σε ποσοστά 41-58%, τον βήχα σε ποσοστά 55-75%, την απόχρεμψη σε ποσοστά 51-67% και τον συριγμό σε ποσοστά 34-46%^{(39), (101), (102), (99)}. Οι μελέτες αυτές βέβαια αφορούσαν ασθενείς με FEV1<70%, και συνεπώς δεν περιελάμβαναν ασθενείς Σταδίου I. Το αυξημένο ποσοστό δύσπνοιας που παρατηρήθηκε στην παρούσα μελέτη, δείχνει ότι το αίσθημα δύσπνοιας υπερεκτιμάται στους ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς αποτελεί ένα υποκειμενικό αίσθημα το οποίο μπορεί ταυτόχρονα να οφείλεται και στην παρουσία άλλων συνοδών νοσημάτων. Αν συγκρίνουμε τα ποσοστά του CAT score, όπου το 50,2% των ασθενών ανέφερε συνολική βαθμολογία <10, και το 49,8% βαθμολογία ≥10, φαίνεται ότι η αξιολόγηση του ερωτηματολογίου CAT πιθανόν μπορεί να παρέχει πιο αξιόπιστες πληροφορίες για την κατάσταση υγείας του ασθενή. Παράλληλα, ο δείκτης δύσπνοιας mMRC στην παρούσα μελέτη ήταν ≥2 για το 51% των ασθενών, ενώ παρόμοια αποτελέσματα (53%) έχει και η μελέτη των Hurst και συν⁽⁵⁰⁾. Πιο αναλυτικά αναφέρει MRC ≥2 για το 40% των ασθενών Σταδίου II, 59% για τους ασθενείς Σταδίου III και 80% για τους ασθενείς Σταδίου IV, τη στιγμή που στην παρούσα διατριβή αναφέρεται MRC ≥2 για το 36,4% των ασθενών Σταδίου II, για το 69% των ασθενών Σταδίου III και για το 89,7% των ασθενών Σταδίου IV.

Στην μελέτη παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της προχωρημένης νόσου (στάδια GOLD III-IV) και της παρουσίας συριγμού [OR: 2.32, 95% CI:1.36-43.96, $p=0.002$] ή της παρουσίας δύσπνοιας [OR: 4.15, 95% CI:1.54-11.22, $p=0.003$] ως συμπτώματα της σταθερής νόσου. Συμπεραίνουμε λοιπόν ότι οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο είχαν περίπου 2,3 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάζουν συριγμό και 4,2 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να αναφέρουν δύσπνοια σε σχέση με τους ασθενείς με ήπια ή μέτρια νόσο, ενώ ανέφεραν και υψηλότερα σκορ στα ερωτηματολόγια CAT ($p=0.000$) και MRC ($p=0.000$). Τα άτομα αυτά ήταν μεγαλύτερης ηλικίας, ανέφεραν μεγαλύτερη καπνιστική συνήθεια και μεγαλύτερη διάρκεια νόσου και είναι αναμενόμενο σε συνδυασμό με τη φυσική εξέλιξη της νόσου να προκαλούν αυξημένα συμπτώματα στον ασθενή, ακόμα και κατά τη διάρκεια της σταθερής νόσου.

Ταυτόχρονα, το 61,3% των συμμετεχόντων άνηκαν στις ομάδες "υψηλού κινδύνου" (ομάδες GOLD C-D). Οι ασθενείς αυτοί φάνηκε να έχουν περισσότερες παροξύνσεις, ενώ είχαν 29,1 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να εισαχθούν στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B) [OR: 29.01, 95% CI:8.81-95.92, $p=0.000$]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν σε μια προηγούμενη μελέτη από την Ελλάδα, στην οποία περισσότερο από το 60% των ασθενών με ΧΑΠ είχαν καταταχθεί σε ομάδες υψηλού κινδύνου, ενώ και εκεί είχε παρατηρηθεί συσχέτιση μεταξύ της συχνότητας των παροξύνσεων και των σοβαρών παροξύνσεων ⁽¹⁰³⁾. Οι «υψηλού κινδύνου» ασθενείς είναι αναμενόμενο να έχουν περισσότερες παροξύνσεις αφού η κατανομή τους στην ομάδα έγινε με βάση τα συμπτώματα, τις παροξύνσεις και τις σπιρομετρικές τους μετρήσεις, ωστόσο ο κίνδυνος για αυτούς φαίνεται να είναι ιδιαίτερα αυξημένος.

Από την άλλη, ένα ποσοστό 53,9% του συνόλου των συμμετεχόντων ανέφερε υψηλά σκορ στα ερωτηματολόγια MRC και CAT, οπότε και καταταχθήκαν στις ομάδες της GOLD B και D. Η παρουσία περισσότερων συμπτωμάτων φάνηκε να σχετίζεται με την ηλικία του πάσχοντα, καθώς η μέση ηλικία των ασθενών με περισσότερα συμπτώματα ήταν 71,3 έτη έναντι 67,4 έτη για τους ασθενείς που ανέφεραν λιγότερα συμπτώματα ($p=0.001$). Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί έπασχαν από την

νόσο περισσότερα χρόνια (7,6 έτη έναντι 5,5 έτη, $p=0,007$), είχαν χαμηλότερες τιμές σπιρομετρικού ελέγχου ($p=0,000$) οπότε έπασχαν και από βαρύτερη νόσο, ενώ και η αυξημένη καπνιστική συνήθεια που παρατηρήθηκε σε αυτή την υποομάδα των ασθενών (85 PYS έναντι 74 PYS, $p=0,027$) συμβάλει στη παρουσία αυξημένων χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό, όπως έχει τονιστεί και από άλλες μελέτες στο παρελθόν^{(104), (105)}.

Όσον αφορά τη χρόνια θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών μας λάμβανε φαρμακευτική αγωγή με τον τριπλό συνδυασμό LAMA/LABA/ICS (40,4%), και ακολουθούσε η αγωγή με LAMA ως μονοθεραπεία (24,1%), η αγωγή με συνδυασμό LAMA/LABA (10,6%) και η αγωγή με συνδυασμό LABA/ICS (9,8%). Η μελέτη των Parala και συν.⁽¹⁰⁶⁾ επιβεβαιώνει επίσης ότι ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών στην Ελλάδα χρησιμοποιεί ως θεραπεία συντήρησης τον τριπλό συνδυασμό εισπνεόμενων φαρμάκων σε όλα τα στάδια της νόσου. Από την άλλη, η μελέτη EPIPTOSI⁽³⁹⁾ αναφέρει ως συχνότερη θεραπεία την αγωγή με LABA/ICS για το 35,2% των ασθενών και την αγωγή με LAMA/LABA/ICS για το 27% των ασθενών, ενώ η μελέτη των Spyratos και συν.⁽²⁸⁾ υποστηρίζει ότι οι συχνότερες θεραπείες είναι η αγωγή με LABA/ICS (44,4%) και η αγωγή με LAMA/LABA/ICS (40,6%). Παρατηρείται λοιπόν αυξημένη χρήση τριπλού συνδυασμού εισπνεόμενων φαρμάκων (LAMA/LABA/ICS) από τους πάσχοντες ανεξαρτήτως βαρύτητας της νόσου, η οποία είναι εμφανής σε πολλές μελέτες που εξετάζουν τη χρόνια εισπνεόμενη αγωγή των ασθενών με ΧΑΠ^{(8), (28), (39), (106), (107)}, τη στιγμή που οι διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες αναφέρουν ότι ο τριπλός συνδυασμός βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοειδών θα πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία μόνο για τους ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου^{(1), (11)}.

Συγκεκριμένα στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό των ασθενών που λάμβανε συστηματικά φαρμακευτική αγωγή με εισπνεόμενα κορτικοειδή για την αντιμετώπιση της νόσου ανέρχεται στο 59,2%, ποσοστό που μπορεί να οφείλεται στο αρκετά υψηλό ποσοστό ασθενών σε «υψηλό κίνδυνο» που παρατηρήθηκε στο δείγμα μας, όπου η λήψη εισπνεόμενων κορτικοειδών συστήνεται. Πράγματι, παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν ICS με τις ομάδες «υψηλού κινδύνου» ($p=0.000$),

αλλά και με τους ασθενείς που έπασχαν από προχωρημένη νόσο (στάδια III-IV) σύμφωνα με τις τιμές της FEV1. Επιπλέον, οι ασθενείς που έκαναν λήψη ICS ανέφεραν περισσότερα συμπτώματα με βάση τη κλίμακα δύσπνοιας και το ερωτηματολόγιο CAT. Φαίνεται λοιπόν ότι η συνταγογράφηση των εισπνεόμενων κορτικοειδών μπορεί συχνά να γίνεται από τους θεράποντες βάσει συμπτωμάτων και όχι απαραίτητα βάσει κατευθυντήριων οδηγιών⁽²⁸⁾.

Για τη διαχείριση της σταθερής νόσου καταγράφηκαν $7,2 \pm 5$ ιατρικές επισκέψεις ανά ασθενή ανά έτος. Αυτός ο αριθμός φαίνεται να είναι εξαιρετικά υψηλός, καθώς δεν περιλαμβάνει επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν λόγω παροξύνσεων της ΧΑΠ. Ωστόσο, οι περισσότερες από αυτές τις επισκέψεις (71,4%) πραγματοποιήθηκαν για τη συνταγογράφηση εισπνεόμενων φαρμάκων, λόγω του ότι η συνταγογράφηση της φαρμακευτικής αγωγής στην Ελλάδα μέχρι πρόσφατα γινόταν σε μηνιαία ή τριμηνιαία βάση, αυξάνοντας τις επισκέψεις σε γενικούς γιατρούς, παθολόγους ή ειδικούς πνευμονολόγους μόνο για συνταγογράφηση φαρμάκων. Πολλές ιατρικές επισκέψεις αναφέρθηκαν επίσης στη μελέτη των Foo και συν⁽⁸²⁾, με τον μέσο αριθμό επισκέψεων σε γενικούς γιατρούς να κυμαίνονται από 2,6 έως 8,3 επισκέψεις και τις επισκέψεις σε πνευμονολόγους να κυμαίνονται από 1,6 έως 5,1 επισκέψεις ανάλογα με τις διαφορετικές χώρες που μελετήθηκαν. Ωστόσο, αυτές οι επισκέψεις μπορεί να περιλαμβάνουν και τις επισκέψεις στα πλαίσια παροξύνσεων. Επιπλέον, στην παρούσα μελέτη το 71,7% των επισκέψεων πραγματοποιήθηκε σε μονάδες του εθνικού συστήματος υγείας. Εφόσον οι επισκέψεις στις μονάδες αυτές στην Ελλάδα είναι δωρεάν, είναι προφανές γιατί οι περισσότεροι ασθενείς προτιμούν να ζητούν ιατρική βοήθεια σε δημόσιες εγκαταστάσεις υγείας, καθώς η οικονομική κρίση έχει επιφέρει σημαντικές συνέπειες στους ασθενείς που πάσχουν από χρόνια νοσήματα⁽⁸⁶⁾.

Η παρουσία συννοσηροτήτων ήταν εμφανής στο δείγμα μας, καθώς περίπου το 84% των ασθενών με ΧΑΠ ανέφερε τουλάχιστον ένα συνοδό νόσημα, με το πιο συχνό να είναι η υπέρταση (49,4%), ακολουθούμενη από την υπερλιπιδαιμία (19,6%), τον σακχαρώδη διαβήτη (19,2%), τη στεφανιαία νόσο (19,2%), τα νοσήματα του προστάτη (14,3%) και τη καρδιακή ανεπάρκεια (10,6%). Τα αποτελέσματά μας είναι παρόμοια με

εκείνα που δημοσιεύθηκαν από τη μελέτη GOLDEN, που αναφέρει παρουσία συνοδών νοσημάτων στο 82% των ασθενών με ΧΑΠ, με την υπέρταση, το διαβήτη και την καρδιακή ανεπάρκεια να είναι τα συχνότερα νοσήματα που αναφέρθηκαν (σε ποσοστά 55,3%, 20,6% και 19,4% αντιστοίχα)^{(108), (109)}. Οι Mitonas και συν.⁽¹¹⁰⁾ υποστηρίζουν και οι ίδιοι ότι η αρτηριακή υπέρταση και η στεφανιαία νόσος είναι οι συχνότερες συνοδές παθήσεις που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι συννοσηρότητες στους ασθενείς με ΧΑΠ αποτελούν ένα σημαντικό επιπλέον οικονομικό βάρος, καθώς μελέτες από πολλές χώρες έχουν δείξει ότι το κόστος της ΧΑΠ είναι υψηλότερο στους ασθενείς με συνυπάρχουσες παθήσεις σε σύγκριση με εκείνους που δεν πάσχουν από άλλες ασθένειες^{(111), (112), (113)}.

Όσον αφορά τις παροξύνσεις της νόσου, στο δείγμα των 245 ασθενών της μελέτης καταγράφηκαν 224 παροξύνσεις, που αντιστοιχούν σε 0,91 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Αντίθετα, άλλες μελέτες αναφέρουν υψηλότερο αριθμό παροξύνσεων ανά ασθενή, όπως είναι μια πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα που αναφέρει 1,65 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος⁽¹⁰³⁾ και η μελέτη των Miravitlles και συν.⁽¹¹⁴⁾ που κατέγραψε 1,5 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος. Οι διαφοροποιήσεις αυτές πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι τα αποτελέσματά βασίζονται σε παροξύνσεις αναφερόμενες από τους ασθενείς και καταλήγουν σε χαμηλότερο αριθμό σε σχέση με άλλες μελέτες, που έγιναν με ημερήσια καταγραφή των συμπτωμάτων με την βοήθεια ηλεκτρονικών ημερολογίων. Πιο συγκεκριμένα, μελέτες με ορισμό των παροξύνσεων βασισμένο στην αλλαγή των συμπτωμάτων των ασθενών και χρήση ημερολογίων για την καταγραφή των συμπτωμάτων, αναφέρουν από 2,4 έως 3 παροξύνσεις ανά έτος^{(43), (101), (102), (99)} ενώ και άλλη μελέτη που εξέτασε τις μη αναφερόμενες παροξύνσεις αναφέρει 2,7 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος για τις παροξύνσεις που καταγράφηκαν μέσω ημερολογίων με βάση τα συμπτώματα, τη στιγμή που μόνο 0,8 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος είχαν αναφερθεί⁽⁵²⁾. Επομένως, εφόσον οι ασθενείς μας δεν διέθεταν ημερολόγιο καταγραφής των συμπτωμάτων τους, είναι πιθανό να μην ανέφεραν όλες τις παροξύνσεις που βίωσαν τον τελευταίο χρόνο. Υπάρχει πιθανότητα οι ασθενείς να μην θεώρησαν την αλλαγή των συμπτωμάτων τους σημαντική και ενδεικτική μίας παρόξυνσης, ή/και να

δυσκολεύτηκαν να ανακαλέσουν τις παροξύνσεις του τελευταίου έτους, κυρίως αν είχαν συχνές παροξύνσεις.

Πιο αναλυτικά, οι παροξύνσεις φάνηκε να αυξάνονται με την εξέλιξη της νόσου βάσει σπιρομετρικών σταδίων, ξεκινώντας από 0,48 παροξύνσεις στο στάδιο I και φτάνοντας στις 1,38 παροξύνσεις στο στάδιο IV. Φαίνεται λοιπόν ότι οι παροξύνσεις αυξάνονται καθώς η νόσος εξελίσσεται, ενώ παράλληλα παρατηρούνται παροξύνσεις ακόμα και στους ασθενείς με ήπια νόσο. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι οι ασθενείς αυτοί πάσχουν λιγότερα χρόνια από την νόσο και πιθανόν δεν μπορούν να την διαχειριστούν όπως ένας ασθενής με σοβαρότερη ΧΑΠ. Πολλοί από αυτούς τους ασθενείς μπορεί να μην λαμβάνουν συστηματικά την χρόνια αγωγή τους και κατ' επέκταση να εμφανίζουν συχνότερα διακυμάνσεις των συμπτωμάτων τους, που να τους οδηγεί σε αναζήτηση υγειονομικών υπηρεσιών. Για τους ασθενείς με μέτρια έως πολύ σοβαρή νόσο, η ίδια αυξανόμενη πορεία παρατηρείται και στην μελέτη των Hurst και συν.⁽⁵⁰⁾ που αναφέρονται 0,85 παροξύνσεις ανά ασθενή ανά έτος για τους ασθενείς με μέτρια νόσο (Στάδιο II), 1,34 για τους ασθενείς με σοβαρή νόσο (Στάδιο III) και 2,00 για τους ασθενείς με πολύ σοβαρή νόσο (Στάδιο IV).

Όσον αφορά την συχνότητα των παροξύνσεων, το 19,6% των ασθενών ανέφερε συχνές παροξύνσεις (≥ 2 /έτος). Πιο αναλυτικά, συχνές παροξύνσεις είχε το 13,6% των ασθενών με μέτρια νόσο (Στάδιο II), το 23,9% των ασθενών με σοβαρή νόσο (Στάδιο III) και το 41,4% των ασθενών με πολύ σοβαρή νόσο (Στάδιο IV). Σε λίγο υψηλότερα ποσοστά αναφέρεται η μελέτη ECLIPSE⁽⁵⁰⁾ όπου αναφέρει ότι συνολικά το 29% των ασθενών της μελέτης παρουσίαζε συχνές παροξύνσεις, ενώ συμπληρώνει πως τουλάχιστον 2 παροξύνσεις ανά έτος είχε το 22% των ασθενών Σταδίου II, το 33% των ασθενών Σταδίου III και το 47% των ασθενών Σταδίου IV. Επιπλέον, στη παρούσα μελέτη παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ των συχνών παροξύνσεων και των σταδίων της νόσου, καθώς οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις είχαν 2,7 φορές αυξημένη πιθανότητα να πάσχουν από προχωρημένη νόσο (Στάδια GOLD III-IV) [OR: 2.7, 95% CI:1.42-5.18, $p=0.002$]. Αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι η ΧΑΠ είναι μια χρόνια νόσος η οποία

εξελίσσεται και επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και συνεπώς είναι φυσικό με την εξέλιξη της νόσου να αυξάνεται και η συχνότητα των παροξύνσεων.

Η βαρύτητα των παροξύνσεων χωρίστηκε σε ήπιες, μέτριες και σοβαρές παροξύνσεις και καταχωρήθηκαν το 21,4% των παροξύνσεων ως ήπιες, το 36,6% ως μέτριες και το 42% ως σοβαρές. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρει άλλη μελέτη από την Ελλάδα όπου το 16,6% των παροξύνσεων ήταν ήπιες, το 38,9% μέτριες, και το 44,6% σοβαρές⁽¹⁰³⁾. Διαπιστώνεται μεγάλη διαφορά σε σχέση με μελέτη των Mittmann και συν.⁽⁴⁷⁾ στον Καναδά, που το 81% των παροξύνσεων αφορούσε μέτριες παροξύνσεις και μόλις το 19% σοβαρές. Παράλληλα, από το σύνολο των παροξύνσεων της παρούσας μελέτης, το 9,4% αντιμετωπίστηκε με επίσκεψη σε ιδιώτη γιατρό, το 32,1% με επίσκεψη σε κέντρα υγείας ή τμήματα επειγόντων περιστατικών, ενώ το 42% αντιμετωπίστηκε με εισαγωγή στο νοσοκομείο. Κι εδώ λοιπόν παρατηρούνται σημαντικές διαφορές με την προαναφερθείσα μελέτη που το 78% των παροξύνσεων περιελάμβαναν επίσκεψη στα εξωτερικά ιατρεία, το 31% σε τμήμα επειγόντων περιστατικών και το 19% σε νοσοκομείο⁽⁴⁷⁾. Ωστόσο, αυτές οι διαφορές δικαιολογούνται από τις διαφορές που υπάρχουν μεταξύ των συστημάτων υγείας, καθώς σε άλλες χώρες πολλά περιστατικά αντιμετωπίζονται σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και δεν καταλήγουν στο νοσοκομείο. Ταυτόχρονα, το γεγονός ότι σε άλλες χώρες είναι αναπτυγμένα προγράμματα περίθαλψης στο σπίτι, συμβάλλει στην μείωση του αριθμού των νοσηλείων. Τέλος, η μελέτη ERIPTOSI⁽³⁹⁾ αναφέρει ότι σχεδόν οι μισοί ασθενείς (48,7%) επισκέφθηκαν το τμήμα επειγόντων περιστατικών τουλάχιστον μία φορά, ενώ εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης καταγράφηκαν για το 26,4% των ασθενών.

Παράλληλα, σημαντικό εύρημα της διατριβής αποτελεί η στατιστικά σημαντική συσχέτιση που παρατηρήθηκε ανάμεσα στην συχνότητα και την σοβαρότητα των παροξύνσεων [OR: 2.5, 95% CI:1.31-4.78, $p=0.005$]. Φαίνεται ότι οι ασθενείς που είχαν τουλάχιστον 2 παροξύνσεις το τελευταίο έτος είχαν 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να έχουν σοβαρές παροξύνσεις σε σχέση με τους ασθενείς που δεν παρουσίαζαν συχνές παροξύνσεις. Αυτό βέβαια μπορεί να δικαιολογηθεί, καθώς οι ασθενείς που έχουν συχνές παροξύνσεις πιθανόν να πάσχουν από πιο σοβαρή νόσο, η οποία και να

δικαιολογεί την εισαγωγή στο νοσοκομείο. Από την άλλη όμως, οι συχνές παροξύνσεις αποτελούν πολλές φορές κριτήριο που αξιολογείται από τον γιατρό. Συχνά μπορεί η ηλικία του ασθενή, η παρουσία συννοσηροτήτων ή διάφοροι κοινωνικοί λόγοι να οδηγούν σε εισαγωγή στο νοσοκομείο ακόμα και αν δεν πληρούνται τα κριτήρια για μια τέτοια αντιμετώπιση. Επιπλέον, η παρουσία σοβαρών παροξύνσεων φάνηκε να σχετίζεται με χαμηλότερες τιμές FEV₁ και FVC καθώς και χαμηλότερο SatO₂ και χρήση οξυγονοθεραπείας, το οποίο ήταν αναμενόμενο καθώς οι σοβαρές παροξύνσεις αυξάνονται καθώς η νόσος εξελίσσεται. Έτσι λοιπόν, ένας ασθενής που πάσχει περισσότερα χρόνια από την νόσο, πιθανότατα ανήκει και σε πιο προχωρημένο στάδιο νόσου, το οποίο δικαιολογεί, τόσο τον αυξημένο αριθμό παροξύνσεων, όσο και τον αυξημένο αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο.

Τα συχνότερα συμπτώματα που παρατηρήθηκαν κατά την διάρκεια των παροξύνσεων ήταν η αυξημένη δύσπνοια στο 80,8% των ασθενών, ο αυξημένος βήχας στο 79,5% και τα αυξημένα πτύελα στο 74,1%. Άλλες μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά συμπτωμάτων. Για παράδειγμα στη μελέτη των Wilkinson και συν.⁽⁹⁹⁾ αναφέρεται αυξημένη δύσπνοια στο 63,7% των παροξύνσεων, αυξημένος όγκος πτυέλων στο 41,3%, αυξημένα πυώδη πτύελα στο 26,6% και ο αυξημένος βήχας στο 30,7%, ενώ σε μελέτη των Seemungal και συν.⁽¹⁰²⁾ αναφέρεται αυξημένη δύσπνοια στο 64% των παροξύνσεων, αυξημένος όγκος πτυέλων στο 26%, αυξημένα πυώδη πτύελα στο 42% και αυξημένος βήχας στο 20%.

Τέλος, οι παροξύνσεις της μελέτης αντιμετωπίστηκαν με λήψη αντιβιοτικών σε ποσοστό 46%, με λήψη κορτικοειδών από το στόμα σε ποσοστό 3,6% και με συνδυασμό αντιβιοτικών και κορτικοειδών από το στόμα αντιμετωπίστηκε το 29%. Μόνο με λήψη βρογχοδιασταλτικών αντιμετωπίστηκε το 21,4% των παροξύνσεων. Παρατηρείται διαφορά σε σχέση με την μελέτη των Wilkinson και συν.⁽⁹⁹⁾ που αντιμετωπίστηκαν με αντιβιοτικά το 57,4% των παροξύνσεων και με κορτικοειδή το 4%, ενώ με συνδυασμό το 38,6%. Οι διαφοροποιήσεις στα ποσοστά μπορεί να οφείλονται στο γεγονός ότι τα δεδομένα αυτής της μελέτης αφορούσαν μέτριες και σοβαρές παροξύνσεις, ενώ στην

παρούσα μελέτη περιλαμβάνονται και οι ήπιες παροξύνσεις που αντιμετωπίστηκαν μόνο με επιπλέον βρογχοδιασταλτικά.

5.2. Το κόστος της ΧΑΠ

Η μελέτη μας διερεύνησε το άμεσο κόστος που συνδέεται με τη διαχείριση της σταθερής ΧΑΠ, στο οποίο έγινε ταξινόμηση με βάση τις δαπάνες των ασφαλιστικών ταμείων και τις ιδιωτικές δαπάνες των ασθενών. Το μέσο ετήσιο άμεσο κόστος για κάθε ασθενή με ΧΑΠ εκτιμήθηκε στα 1.034,55 ευρώ, εκ των οποίων το 78,5% αντιστοιχούσε στην επιβάρυνση για τον ασφαλιστικό φορέα και το 21,5% στις ιδιωτικές πληρωμές των ασθενών. Ο κυριότερος παράγοντας κόστους για τη σταθερή νόσο ήταν η χρόνια εισπνεόμενη φαρμακευτική αγωγή, η οποία αντανakλούσε σχεδόν το 71% των συνολικών δαπανών για τη διαχείριση της σταθερής ΧΑΠ, ενώ τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης είναι εκείνα που επιβαρύνονται περισσότερο για τη θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ.

Στη διεθνή βιβλιογραφία, υπάρχουν σημαντικές διαφοροποιήσεις στο κόστος της ΧΑΠ μεταξύ διαφορετικών χωρών ^{(3), (113), (115), (116), (117), (118), (119)}. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Foo και συν. ⁽⁸²⁾ οι ετήσιες άμεσες δαπάνες της ΧΑΠ ανά ασθενή βρέθηκαν να διαφέρουν σημαντικά, από \$504 για τη Νότια Κορέα έως \$9.981 για τις Ηνωμένες Πολιτείες [όλα τα κόστη εκφρασμένα σε δολάρια ΗΠΑ (2013)]. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη από την Ιταλία έδειξε ότι το άμεσο κόστος της ΧΑΠ ήταν 2.932,20€, εκ των οποίων τα 498,60€ αφορούσαν το φαρμακευτικό κόστος (17% του άμεσου κόστους), τα 463,20€ το εξωνοσοκομειακό κόστος (15,8% του άμεσου κόστους) και τα 1.970,40€ το ενδονοσοκομειακό κόστος (67,2% του άμεσου κόστους). Ταυτόχρονα στην Ισπανία, άλλη μελέτη αναφέρει ότι η φαρμακευτική αγωγή επιβαρύνει το συνολικό κόστος της νόσου σε ποσοστό 42,5%, η εξωνοσοκομειακή φροντίδα σε ποσοστό 15,9% και οι νοσηλείες σε ποσοστό 41,6%. ⁽⁸⁴⁾ Ωστόσο, τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι εύκολα συγκρίσιμα με τη

μελέτη μας, λόγω των γεωγραφικών διαφορών και λόγω των διαφορετικών μεθόδων μέτρησης μεταξύ των μελετών.

Στην Ελλάδα, η μοναδική μελέτη η οποία έκανε μια εκτίμηση του συνολικού κόστους της ΧΑΠ είναι αυτή των Souliotis και συν. ⁽⁸⁾, η οποία αναφέρει ότι το συνολικό κόστος της ΧΑΠ στην Ελλάδα είναι 4.729,90€, εκ των οποίων τα 2.809,70€ αφορούν το άμεσο ιατρικό κόστος της νόσου. Από αυτά 835€ αφορούσαν το κόστος στη φάση συντήρησης και 462,30€ το κόστος των πρόσθετων παροχών όπως είναι η χρόνια οξυγονοθεραπεία, ενώ τα 1.512,40€ αφορούσαν το κόστος των παροξύνσεων. Ωστόσο, λόγω του γεγονότος ότι στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε διαφορετική μεθοδολογία (η μελέτη βασίστηκε στη γνώμη ειδικών και όχι σε δεδομένα ασθενών) και λόγω του ότι λήφθηκαν υπόψη διαφορετικές παράμετροι, είναι δύσκολο να γίνουν συγκρίσεις με τα δεδομένα της παρούσας μελέτης. Παρόμοια μεθοδολογία με τη μελέτη μας (προσέγγιση bottom-up) χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη των Geitona και συν. ⁽⁹⁾. Όμως τα αποτελέσματά τους αφορούσαν μόνο το κόστος σοβαρών παροξύνσεων που εκτιμήθηκε στα 1.711€ ανά σοβαρή παρόξυνση.

Άλλες μελέτες από την Ελλάδα έχουν μελετήσει μόνο το κόστος των εισπνεόμενων φαρμάκων για τη ΧΑΠ, με την πιο πρόσφατη μελέτη να αναφέρει ότι το μέσο ετήσιο κόστος της θεραπείας συντήρησης ανά ασθενή με ΧΑΠ είναι 952,92€ ⁽⁸⁶⁾. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και στη μελέτη των Tzouvaras και συν. ⁽⁸⁷⁾, όπου το ετήσιο κόστος ανά ασθενή για τη φαρμακευτική αγωγή της ΧΑΠ εκτιμήθηκε στα 897€. Αυτές οι μελέτες κατέληξαν σε ελαφρώς υψηλότερο κόστος για τη θεραπεία συντήρησης σε σύγκριση με την παρούσα μελέτη, όπου το ετήσιο φαρμακευτικό κόστος υπολογίστηκε σε 731,52€ ανά ασθενή. Αυτές οι διαφορές στο φαρμακευτικό κόστος της νόσου πιθανόν να οφείλονται στο γεγονός ότι σε αυτή τη μελέτη το ποσοστό των ασθενών σε πρώιμα στάδια της νόσου (οι οποίοι ενδεχομένως να μην λάμβαναν σταθερά θεραπεία για τη νόσο, αλλά μόνο κατ' επίκληση αγωγή) ήταν υψηλότερο από ότι στις παραπάνω μελέτες.

Στην παρούσα μελέτη, το άμεσο κόστος της σταθερής ΧΑΠ φάνηκε να αυξάνεται με την πρόοδο της νόσου σύμφωνα με την ταξινόμηση της GOLD στα στάδια (I-IV) και στις ομάδες (A-D). Ειδικότερα, όσον αφορά το κόστος ανάλογα με τη σοβαρότητα της νόσου, το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ήταν δύο με τρεις φορές υψηλότερο για τα άτομα με προχωρημένη νόσο (στάδια III-IV) σε σύγκριση με τα άτομα με ήπια έως μέτρια νόσο (στάδια I-II). Ομοίως, το κόστος ήταν διπλάσιο για τους ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) σε σύγκριση με τους ασθενείς των ομάδων χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B). Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρθηκαν και σε προηγούμενη μελέτη σχετικά με το φαρμακευτικό κόστος της νόσου ⁽⁸⁶⁾, αλλά και στη μελέτη του Boland και συν. ⁽¹²⁰⁾ που έδειξε ότι τα στάδια και οι ομάδες της GOLD συνδέονται στενά με το συνολικό κόστος της ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα αναφέρει ότι το συνολικό υγειονομικό κόστος ανά ασθενή ήταν 72% υψηλότερο για τους ασθενείς ομάδας B, 74% υψηλότερο για τους ασθενείς της ομάδας C και 131% υψηλότερο για τους ασθενείς ομάδας D, σε σύγκριση με τους ασθενείς της ομάδας A. Παρόμοια αποτελέσματα ανέφερε και για τα σπυρομετρικά στάδια της νόσου (I-IV). Επιπλέον, μια μελέτη από τη Σουηδία υποστηρίζει ότι το κόστος της ΧΑΠ εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη σοβαρότητα της νόσου, καταλήγοντας ότι το μέσο συνολικό κόστος για ένα άτομο με πολύ σοβαρή νόσο είναι 29 φορές υψηλότερο από ό, τι για ένα άτομο με ήπια ΧΑΠ ⁽³⁾.

Το φαρμακευτικό κόστος της σταθερής νόσου στη παρούσα μελέτη αποδείχθηκε ανάλογο της σοβαρότητας της ΧΑΠ, και κυμάνθηκε από 310,73€ έως 1220,56€ ανάλογα με τα σπυρομετρικά στάδια της νόσου (I-IV) και από 444,58€ έως 991,23€ ανάλογα με τις ομάδες της GOLD (A-D). Αυτή η αύξηση του κόστους φαρμακευτικής αγωγής ήταν επίσης εμφανής στη μελέτη των Tzouvas και συν. ⁽⁸⁷⁾ όπου το ετήσιο κόστος των ασθενών με ΧΑΠ ξεκινούσε από 413€ για τους ασθενείς με ήπια νόσο (στάδιο I), και αυξανόταν σε 892€ και 1.948€ για τους ασθενείς με νόσο σταδίου III και σταδίου IV αντιστοίχα. Ωστόσο, η μελέτη αναφερόταν σε τιμές φαρμάκων πριν από την οικονομική κρίση, οι οποίες διέφεραν από τις σημερινές, με αποτέλεσμα να μην είναι συγκρίσιμες με τα ευρήματά μας. Επιπλέον, σε άλλη πιο πρόσφατη μελέτη αναφέρεται ότι το ετήσιο κόστος θεραπείας για σταθερή ΧΑΠ κυμαίνεται από 614,44€ έως 1302,03€ ανάλογα με

τα στάδια της νόσου (I-IV) και από 715 € έως 1.101,05 € ανάλογα με τις ομάδες GOLD (A-D) (86). Αυτές οι διαφορές μπορεί να είναι εμφανείς στα αρχικά στάδια της νόσου, πιθανώς λόγω του γεγονότος ότι οι ασθενείς με ήπια νόσο ενδεχομένως να μην λαμβάνουν φάρμακα καθημερινά αλλά μόνο κατ'επίκληση.

5.3. Περιορισμοί της μελέτης

Η παρούσα μελέτη παρουσιάζει κάποιους περιορισμούς, οι οποίοι θα ήταν σκόπιμο να αναφερθούν. Η καταγραφή των επιδημιολογικών δεδομένων που αφορούσαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τη διαχείριση του νοσήματος πιθανόν να είναι υποεκτιμημένα, καθώς πολλά στοιχεία καταγράφηκαν με βάση τις προσωπικές αναφορές των ασθενών. Υπάρχει πιθανότητα οι αναφορές τους να ήταν ελλιπείς, δεδομένου ότι οι ασθενείς έπρεπε να ανακαλέσουν στοιχεία που αφορούσαν τη πορεία και τη διαχείριση της νόσου τους τελευταίους 12 μήνες. Επιπλέον, τα αποτελέσματά μας αν και μπορούν να θεωρηθούν αντιπροσωπευτικά για την περιφέρεια Θεσσαλίας, καθώς το συγκεκριμένο νοσοκομείο επισκέπτονται ασθενείς από όλη τη περιφέρεια, δεν μπορούν να γενικευτούν για όλη τη χώρα. Σχετικά με το κόστος της νόσου, ένας σημαντικός περιορισμός στη μελέτη μας είναι ότι δεν υπολογίστηκε το κόστος των παροξύνσεων - το οποίο συμβάλλει σε σημαντικό ποσοστό στο συνολικό κόστος της νόσου σε πολλές μελέτες^{(3), (8), (82), (83)} - και το έμμεσο κόστος της νόσου λόγω έλλειψης αναλυτικών δεδομένων των ασθενών. Καθώς υπήρχε έλλειψη των σχετικών στοιχείων σε πολλές περιπτώσεις ασθενών, οι δαπάνες αυτές δεν ήταν δυνατόν να εκτιμηθούν. Επιπλέον, θεωρούμε ότι το κόστος είναι υποεκτιμημένο εξαιτίας του γεγονότος ότι οι ιατρικές επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν σε μονάδες του ΕΣΥ (όπως στα πρωινά εξωτερικά ιατρεία και στα κέντρα υγείας) είναι δωρεάν. Σε αυτή τη περίπτωση στο κόστος των επισκέψεων συμπεριλάβαμε μόνο τα κόστη που αναφέρθηκαν από τους ασθενείς ως ιδιωτικές δαπάνες (πχ επισκέψεις που πραγματοποιήθηκαν στα απογευματινά εξωτερικά ιατρεία). Τέλος, περιορισμός της μελέτης μας μπορεί να

θεωρηθεί και το σχετικά μικρό μέγεθος του πληθυσμού μας. Ωστόσο, τα αποτελέσματά της διδακτορικής μελέτης ως προς το κόστος της διαχείρισης του νοσήματος θα μπορούσαν να γενικευτούν στον ελληνικό πληθυσμό, καθώς η κοστολόγηση πραγματοποιήθηκε με βάση τις τιμές του υπουργείου υγείας που ισχύουν για όλη τη χώρα, λαμβάνοντας ωστόσο υπόψη ότι η κλινική αντιμετώπιση των πασχόντων δεν διαφέρει μεταξύ των αντίστοιχων μονάδων της χώρας. Φυσικά, πρέπει να σημειωθεί ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα σχετικά με το κόστος της ΧΑΠ στην Ελλάδα, προκειμένου τα αποτελέσματά μας να είναι αντιπροσωπευτικά και να καταλήξουμε σε πιο αξιόπιστες εκτιμήσεις.

5.4. Συμπεράσματα – Προτάσεις

Τα αποτελέσματα της παρούσας διδακτορικής διατριβής καταδεικνύουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι συνήθως άνδρες, ηλικίας περίπου 70 ετών, σε υψηλό ποσοστό ενεργοί καπνιστές, με υψηλά ποσοστά αναπνευστικών συμπτωμάτων και συχνή παρουσία συνοδών νοσημάτων. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών πάσχει από μετρίου ή σοβαρού βαθμού νόσο, ενώ περισσότεροι από τους μισούς πάσχοντες είναι υψηλού κινδύνου. Για τη διαχείριση της ΧΑΠ απαιτείται αυξημένη χρήση υγειονομικών υπηρεσιών από τους πάσχοντες, ενώ πολλοί είναι οι παράγοντες που επιβαρύνουν και επηρεάζουν την εξέλιξη και τη πορεία της νόσου. Ανεξαρτήτως της βαρύτητας της ΧΑΠ, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών εμφανίζει παροξύνσεις οι οποίες σχετίζονται με πολλούς κλινικούς παράγοντες της νόσου. Οι ασθενείς των ομάδων «υψηλού κινδύνου» φαίνεται να έχουν ιδιαίτερα αυξημένο κίνδυνο για νοσηλείες λόγω παροξύνσεων, ενώ το ίδιο ισχύει και τα άτομα που εμφανίζουν συχνά παροξύνσεις.

Επιπλέον, η διαχείριση της σταθερής νόσου στην Ελλάδα φαίνεται να συνδέεται με ιδιαίτερα σημαντική οικονομική επιβάρυνση για τη χώρα, καθώς το κόστος για την «συντήρηση» ενός ασθενή με ΧΑΠ προσεγγίζει τα 1035€, ποσό που δεν περιλαμβάνει πιθανές επιπλοκές από τη νόσο, όπως παροξύνσεις ή νοσηλείες. Η χρόνια εισπνεόμενη

φαρμακευτική αγωγή φαίνεται να αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κόστους, αφού αφορά σχεδόν τα $\frac{3}{4}$ των δαπανών για τη σταθερή νόσο, ενώ η θεραπεία των ασθενών με ΧΑΠ στην Ελλάδα καλύπτεται κατά κύριο λόγο από τα ασφαλιστικά ταμεία.

Παρόλο που όπως προαναφέραμε το μεγαλύτερο μέρος των δαπανών για τη νόσο καλύπτεται από τους φορείς κοινωνικής ασφάλισης, υπάρχει και ένα σημαντικό μέρος που αφορά τις άμεσες ιδιωτικές δαπάνες των ασθενών. Δεδομένου του ότι διάγουμε μια περίοδο δυσμενούς οικονομικής συγκυρίας και αυστηρής οικονομικής κρίσης στη χώρα μας, η άμεση αυτή ιδιωτική δαπάνη των πασχόντων για τη θεραπεία της νόσου μπορεί να δυσχεραίνει ακόμα περισσότερο την ήδη επιβαρυσμένη οικονομική κατάσταση των ασθενών. Η μείωση των εισοδημάτων και η αύξηση της ανεργίας φαίνεται να έχει επηρεάσει σημαντικά το σύνολο του πληθυσμού της χώρας, ενώ οι χρόνιοι πάσχοντες επηρεάζονται περισσότερο εξαιτίας των αυξημένων τους αναγκών. Συγκεκριμένα για τους ασθενείς με ΧΑΠ, οι πάσχοντες χρειάζεται να πληρώνουν ένα σημαντικό ποσό των εισοδημάτων τους για τη διαχείριση της νόσου, ενώ στη περίπτωση που πάσχουν και από άλλα νοσήματα οι δυσκολίες που αντιμετωπίζουν είναι ακόμα μεγαλύτερες. Συχνά οι ασθενείς δυσκολεύονται να ανταποκριθούν στο κόστος αυτό με αποτέλεσμα τη κακή συμμόρφωση με τη προβλεπόμενη θεραπεία, που συχνά οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του κόστους λόγω επιπλοκών.

Για την διαχείριση της χρόνιας αυτής νόσου σημαντικό ρόλο παίζει η ουσιαστική ενημέρωση και η συνεχής εκπαίδευση των πασχόντων ή μη πασχόντων από ΧΑΠ, η οποία μπορεί να αναστείλει τόσο την εμφάνιση της νόσου, όσο και να επιβραδύνει την εξέλιξη του νοσήματος και τις επιπλοκές του. Σημαντικές παρεμβάσεις που μπορούν να συμβάλλουν στη διαδικασία αυτή είναι οι στρατηγικές που επικεντρώνονται στη διακοπή του καπνίσματος τόσο στους πάσχοντες όσο και στον υγιή πληθυσμό. Τα αποτελέσματα της μελέτης μας σε ότι αφορά την καπνιστική συνήθεια των πασχόντων είναι απογοητευτικά, καθώς είναι μεγάλο το ποσοστό των ατόμων που ενώ γνωρίζουν ότι πάσχουν από τη νόσο εξακολουθούν να διατηρούν αυτή τους η συνήθεια, η οποία επιταχύνει σημαντικά την εξέλιξη και αυξάνει τις επιπλοκές του νοσήματος. Επιπλέον, σημαντική παρέμβαση μπορεί να θεωρηθεί και η εκπαίδευση των καπνιστών σε ότι

αφορά τον έγκαιρο εντοπισμό των πρώιμων συμπτωμάτων της νόσου και συνεπώς στην έγκαιρη αντιμετώπισή του. Ταυτόχρονα, για τους ήδη πάσχοντες είναι σημαντική η πρόληψη των παροξύνσεων της νόσου που όχι μόνο επιβαρύνουν την κατάσταση υγείας του χρόνιου ασθενή, αλλά σχετίζονται και με ιδιαίτερα αυξημένο οικονομικό φορτίο για το σύστημα υγείας της χώρας. Η εφαρμογή των εμβολιασμών και η πρώιμη εντόπιση των συμπτωμάτων της παρόξυνσης μπορούν να συμβάλουν στην έγκαιρη αντιμετώπιση των επιπλοκών της ΧΑΠ και στη μείωση του κόστους για τη διαχείριση της νόσου στην Ελλάδα. Σημαντικό είναι να δοθεί έμφαση στον ίδιο το πάσχοντα, ο οποίος πρέπει να συμμετέχει ενεργά στη διαχείριση και την αντιμετώπιση της νόσου.

Δεδομένου ότι η ΧΑΠ αποτελεί ένα χρόνια νόσημα από το οποίο πάσχουν περίπου 700.000 Έλληνες, και καθώς είναι ένα νόσημα που μπορεί να ελεγχθεί πλήρως, αφού ο κυριότερος αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισής του είναι το κάπνισμα, είναι σημαντικό τα αποτελέσματά μας να αποτελέσουν έναυσμα για τη δημιουργία πολιτικών υγείας - τόσο σε τοπικό, όσο και σε εθνικό επίπεδο - οι οποίες θα επικεντρώνονται στον έλεγχο και στη μείωση του αριθμού των πασχόντων, και που θα συμβάλουν κυρίως στην πρόληψη της νόσου, στοχεύοντας ιδιαίτερα στην μείωση της καπνιστικής συνήθειας - τόσο των νεότερων πολιτών, όσο και των ήδη πασχόντων - αλλά και στην έγκαιρη αντιμετώπιση της νόσου.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (2017 Report). Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed: 20/3/2017.
2. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. Accessed: 12/1/2017.
3. Jansson SA, Backman H, Stenling A, Lindberg A, Rönmark E, Lundbäck B. Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity--has it changed during a ten years period? *Respir Med* 2013;107(12):1931-1938.
4. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J* 2003;41:29s-35s.
5. Qaseem A, Wilt TJ, Weinberger SE, et al. 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. *Ann Intern Med* 2011;155:179-191.
6. European Lung White Book. The economic burden of lung disease. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>. Accessed: 1/2/2017.
7. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Επιστημονική Ομάδα Εργασίας Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Το κοινωνικό και οικονομικό βάρος της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στην Ελλάδα. Available from: <http://copdgroup.gr/?p=937>. Accessed: 8/11/2017.
8. Souliotis K, Kousoulakou H, Hillas G, Tzanakis N, Toumbis M, Vassilakopoulos T. The direct and indirect costs of managing chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017;12:1395-1400.

9. Geitona M, Hatzikou M, Steiropoulos P, Alexopoulos EC, Bouros D. The cost of COPD exacerbations: A university hospital-based study in Greece. *Respir Med* 2011;105:402-409.
10. Σιαφάκας N, Anthonisen N, Γεωργόπουλος Δ. Ορισμοί των Οξέων Παροξύνσεων της ΧΑΠ. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Εκδόσεις Mendol, 2006;1:2-3.
11. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Pocket guide to COPD diagnosis, management and prevention. A guide for Health Care Professionals (2017 Report). Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed: 20/3/2017.
12. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
13. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) - COPD predicted to be third leading cause of death in 2030. Available from: http://www.who.int/respiratory/copd/World_Health_Statistics_2008/en/. Accessed: 12/1/2017.
14. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. GOLD Executive Summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:532-555.
15. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
16. World Health Organization. The top 10 causes of death. The 10 leading causes of death in the world, 2000 and 2012. Fact sheet N°310. Updated May 2014. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/>. Accessed: 16/9/2016.
17. World Health Organization. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Fact sheet Nov 2017. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs315/en/>. Accessed: 15/11/2017.

18. World Health Organization. Household air pollution and health. Fact sheet N°292. Updated Feb 2016 Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs292/en/>. Accessed: 15/11/2017.
19. Jemal A, Ward E, Hao Y, Thun M. Trends in the leading causes of death in the United States, 1970-2002. *JAMA* 2005;294(10):1255-1259.
20. Janson C, Marks G, Buist S, et al. The impact of COPD on health status: findings from the BOLD study. *Eur Respir J* 2013;42(6):1472-1483.
21. Buist AS, Vollmer WM, McBurnie MA. Worldwide burden of COPD in high- and low-income countries. Part I. The burden of obstructive lung disease (BOLD) initiative. *Int J Tuberc Lung Dis* 2008;12(7):703-708.
22. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28(3):523-532.
23. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al; PLATINO Team. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366(9500):1875-1881.
24. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, et al. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study. *Eur J Epidemiol* 2005;20(5):443-453.
25. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005;72(3):270-277.
26. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, et al. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125(3):892-900.
27. Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J* 2010;19(4):363-70.
28. Spyrtos D, Chloros D, Michalopoulou D, Sichletidis L. Estimating the extent and economic impact of under and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Chron Respir Dis* 2016;13(3):240-246.

29. Rennard S, Decramer M, Calverley PM, et al. Impact of COPD in North America and Europe in 2000: subjects' perspective of Confronting COPD International Survey. *Eur Respir J* 2002;20:799–805.
30. Pauwels RA, Rabe KF. Burden and clinical features of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Lancet* 2004;364:613-620.
31. Peña VS, Miravittles M, Gabriel R, et al. Geographic variations in prevalence and under diagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicentre epidemiological study. *Chest* 2000;118(4):981–989.
32. Rudolf M. The reality of drug use in COPD: the European perspective. *Chest* 2000;117:29S–32S.
33. Stang P, Lydick E, Silberman C, Kempel A, Keating ET. The prevalence of COPD: using smoking rates to estimate disease frequency in the general population. *Chest* 2000;117:354S–359S.
34. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971-2000. *Respir Care* 2002;47:1184-1199.
35. Hartert T, Gabb M. The national and global impact of COPD. *Advanced studies in Medicines* 2004;4:S738- S743.
36. Rakel R, Bore E. Αντιμετώπιση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. *Conn's Σύγχρονη Θεραπευτική*. Τόμος 1. 1η έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης 2008;4:319-326.
37. Lemone P, Burke K. Αντιδράσεις στις Διαταραχές της Αναπνευστικής Λειτουργίας. Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική: Κριτική σκέψη κατά την φροντίδα του ασθενούς. 3η έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λαγός 2006;36:1428.
38. Svanes C, Sunyer J, Plana E, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2010;65:14-20.

39. Καρβούνης ΧΠ, Νίκας Ν, Πανίττι Ε. Επιδημιολογική μελέτη ασθενών με Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια σε επίπεδο πρωτοβάθμιας περίθαλψης στην Ελλάδα - Η μελέτη ΕΡΙΠΤΟΣΙ. Πνεύμων 2012;25(4):377-385.
40. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Κλινική Πνευμονολογία - Τόμος Γ. Β' έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2005;21:2116.
41. Andreoli T, Carpenter C, Griggs R, Loscalzo J. Αποφρακτικές Πνευμονοπάθειες. CECIL: Βασική Παθολογία. Τόμος Α. 5η έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας 2003;17:233-235.
42. Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Κλινική Πνευμονολογία - Τόμος Γ. Β' έκδοση. Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 2005;21:2135.
43. Donaldson GC, Wedzicha JA. COPD exacerbations · 1: Epidemiology. Thorax 2006;61:164-168.
44. Anzueto A. Impact of exacerbations on COPD. Eur Respir Rev 2010;19(116):113–118.
45. The Burden Of Lung Disease - 2nd Edition. A Statistics Report from the British Thoracic Society 2006. Available from: <http://www.erpho.org.uk/viewResource.aspx?id=15381>. Accessed: 18/9/2016.
46. Nunes de Melo M, Ernst P, Suissa S. Rates and patterns of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. Can Respir J 2004;11(8):559-564.
47. Mittmann N, Kuramoto L, Seunga SJ, et al. The cost of moderate and severe COPD exacerbations to the Canadian healthcare system. Respir Med 2008;102:413–421.
48. Σιαφάκας Ν, Anthonisen Ν, Γεωργόπουλος Δ. Επιδημιολογία των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Εκδόσεις Mendol 2006;2:5-9.

49. Halpin DMG, Decramer M, Celli B. Exacerbation frequency and course of COPD. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012;7:653–661.
50. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al. Susceptibility to exacerbation in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-1138.
51. Seemungal TAR, Hurst JR, Wedzicha JA. Exacerbation rate, health status and mortality in COPD – a review of potential interventions. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2009;4:203–223.
52. Langsetmo L, Platt RW, Ernst P, et al. Underreporting Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Longitudinal Cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:396–401.
53. Wedzicha JA, Seemungal T. COPD exacerbations: defining their cause and prevention. *Lancet* 2007;370:786–96.
54. Σπυρόπουλος Κ. Η θέση των αντιβιοτικών στην θεραπεία των παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. *Πνεύμων* 2012;24:4:351-356.
55. Σιαφάκας Ν, Anthonisen Ν, Γεωργόπουλος Δ. Αίτια Οξέων Παροξύνσεων Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας – Μια Συστηματική Νόσος. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. *Εκδόσεις Mendol* 2006;9:107-120.
56. Hurst JR, Wedzicha JA. Management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease exacerbations: a state of the art review. *BMC Medicine* 2009;7:40.
57. Siafakas NM. Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *European Respiratory Monograph. European Respiratory Society* 2006;38(11):387-400.
58. Rodríguez-Roisin R. COPD exacerbations · 5: Management. *Thorax* 2006;61:535–544.
59. Σιαφάκας Ν, Anthonisen Ν, Γεωργόπουλος Δ. Αξιολόγηση της Βαρύτητας των Οξέων Παροξύνσεων Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. *Εκδόσεις Mendol* 2006;13:203-227.

60. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: National clinical guideline on management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004;59:1-232.
61. Σιαφάκας Ν, Anthonisen Ν, Γεωργόπουλος Δ. Αντιμετώπιση των Παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας στο νοσοκομείο. Οξείες παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Εκδόσεις Mendol 2006;30:551-570.
62. Καραγιάννης Σ, Παλαύρα Μ, Μανιαδάκης Η. Θεραπεία της παρόξυνσης της ΧΑΠ. Πνευμονολογικά Θέματα: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρίας 2009;66-70.
63. Decramer M, Reid J, Singh D. 21ος αιώνας πρακτική. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Ένας πρακτικός οδηγός για την αντιμετώπιση στην πρωτοβάθμια υγεία βασισμένος σε αποδείξεις. Ιατρικές εκδόσεις Βαγιονάκης 2011;7:27-30.
64. Decramer M, Reid J, Singh D. 21ος αιώνας πρακτική. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Ένας πρακτικός οδηγός για την αντιμετώπιση στην πρωτοβάθμια υγεία βασισμένος σε αποδείξεις. Ιατρικές εκδόσεις Βαγιονάκης 2011;10:45-49.
65. Κουπίδης Σ. Σεξουαλικά μεταδιδόμενες λοιμώξεις και δημόσια υγεία. Ποιότητα ζωής, ψυχολογική επιβάρυνση, κόστος-δαπάνες. [Διδακτορική Διατριβή]. Αθήνα, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών; 2011.
66. Καϊτελίδου Δ. Οικονομική αποτίμηση του κόστους της ενδονοσοκομειακής αιμοκάθαρσης [Διδακτορική Διατριβή]. Αθήνα, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών; 2002.
67. Κατοστάρα Ν. Η εξέλιξη του λειτουργικού κόστους του ελληνικού νοσοκομείου και η αξιολόγησή του από το ανθρώπινο δυναμικό του [Διδακτορική Διατριβή]. Αθήνα, Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών; 2007.
68. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD (2017), Elderly population (indicator). Available from: <https://data.oecd.org/pop/elderly-population.htm>. Accessed: 18/9/2017.

69. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD (2003), A Disease-based Comparison of Health Systems: What is Best and at what Cost?, OECD Publishing, Paris. Available from: <http://dx.doi.org/10.1787/9789264100053-en>. Accessed: 18/9/2017.
70. Organisation for Economic Co-operation and Development - OECD (2015), Health at a Glance 2015: OECD Indicators, OECD Publishing, Paris. Available from: http://dx.doi.org/10.1787/health_glance-2015-en. Accessed: 18/9/2017.
71. Κυριόπουλος Γ, Γείτονα Μ. Τα οικονομικά της Υγείας. Μέθοδοι και Εφαρμογές της Οικονομικής Αξιολόγησης. Εκδόσεις Παπαζήσης, Αθήνα 2008.
72. Γείτονα Μ. Μέθοδοι Κοινωνικο-Οικονομικής Αξιολόγησης. Οικονομική Αξιολόγηση της Τεχνολογίας Υγείας. Φαρμακοοικονομία και Λήψη Αποφάσεων. Πανεπιστημιακές εκδόσεις Θεσσαλίας. Βόλος 2004;14:209-230.
73. Goodman CS. HTA 101: Introduction to Health Technology Assessment. Bethesda, MD: National Library of Medicine (US); 2014. Available from: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/hta101/HTA_101_FINAL_7-23-14.pdf. Accessed: 14/7/2017.
74. Υφαντόπουλος Γ. Μέθοδοι Κοινωνικο-Οικονομικής Αξιολόγησης. Τα οικονομικά της υγείας. Θεωρία και πολιτική. Εκδόσεις Τυπωθήτω Αθήνα 2006;15:593-634.
75. Jo C. Cost-of-illness studies: concepts, scopes, and methods. Clin Mol Hepatol 2014;20(4):327-37.
76. Μοδινού Ο. Μελέτη εκτίμησης του κόστους των προκαρκινικών αλλοιώσεων του τραχήλου της μήτρας στην Ελλάδα. [Διδακτορική διατριβή]. Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών. Αθήνα 2011.
77. Razzouk D. Methods for Measuring and Estimating Costs. Mental Health Economics. Springer International Publishing 2017;2:19-33.

78. Drummond MF, O'Brien BJ, Stoddart GL, Torrance GW. Κύρια είδη οικονομικής αξιολόγησης. Μέθοδοι οικονομικής αξιολόγησης των προγραμμάτων υγείας. Εκδόσεις Κριτική Αθήνα 2002;2:24-53.
79. Rice D. Cost of illness studies: fact or fiction? The Lancet 1994; 344:1519-1520.
80. Rice D, Hodgson T, Kopstein A. The economic costs of illness: a replication and update. Health Care Financ Rev. 1985;7(1):61-80.
81. Πράπα ΠΜ. Κόστος θεραπευτικής αντιμετώπισης των πασχόντων από σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών/υποπνοιών κατά τον ύπνο [Διδακτορική Διατριβή]. Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας. Λάρισα 2012.
82. Foo J, Landis SH, Maskell J, et al. Continuing to Confront COPD International Patient Survey: Economic Impact of COPD in 12 Countries. PLoS ONE. 2016;11(4):e0152618.
83. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, Tognella S, Iannazzo S. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. Clinicoecon Outcomes Res 2015;7:153-159.
84. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R. Costs of chronic bronchitis and COPD: a 1-year follow-up study. Chest 2003;123(3):784-91.
85. Izquierdo-Alonso JL, de Miguel-Díez J. Economic impact of pulmonary drugs on direct costs of stable chronic obstructive pulmonary disease. COPD 2004;1(2):215-23.
86. Stafyla E, Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulianis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2017;12:461-466.
87. Tzovaras NZ, Kouloumenta VN, Gourgoulianis KI. The Economic Impact of Late Detection of COPD in General Practice. Chest 2005;127(1):412-413.
88. Stenton C. The MRC breathlessness scale. Occup Med (Lond). 2008;58(3):226-7.
89. Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. Eur Respir J 2009;34:648-654.

90. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of Chronic Obstructive Lung Disease (Updated 2016). Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed: 27/7/2016.
91. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987;40(5):373-383.
92. Υπουργείο Υγείας. Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης 12022014. Available from: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/2225-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-12022014?fdl=6578>. Accessed: 20/5/2016.
93. Υπουργείο Υγείας. Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης 12-8-2014. Available from: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/2681-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-12-8-2014?dl=1>. Accessed: 20/5/2016.
94. Υπουργείο Υγείας. Δελτίο Τιμών Φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης 20-7-2015. Available from: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/3386-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-20-7-2015?fdl=8281>. Accessed: 24/11/2016.
95. Υπουργείο Υγείας. Δελτίο Τιμών Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης 15-05-2013. Available from: <http://www.moh.gov.gr/articles/times-farmakwn/deltia-timwn/1689-deltio-timwn-farmakwn-anthrwpinhs-xrhshs-isxyei-apo-08-05-2013?fdl=5543>. Accessed: 20/5/2016.
96. Υπουργείο Εργασίας & Κοινωνικής Ασφάλισης - Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής Αλληλεγγύης. Εθνικός Οργανισμός Παροχής Υπηρεσιών Υγείας (ΕΟΠΥΥ). Δαπάνη προμήθειας οξυγόνου ή ενοικίασης συμπυκνωτή. Available from: <https://diangeia.gov.gr/doc/%CE%924%CE%9B%CE%A7%CE%9F%CE%9E7%CE%9C-6%CE%98%CE%94?inline=true>. Accessed: 22/5/2016.
97. Υπουργική απόφαση 2/39054/0022/08/2009 - ΦΕΚ 1850/Β'/3.9.2009. Καθορισμός του ύψους εκτός έδρας αποζημίωσης και των εξόδων μετακίνησης των μετακινουμένων προσώπων με τα άρθρα 15 και 16 του ν. 3614/2007. Available from: http://www.dsanet.gr/Epikairothta/Nomothesia/ya39054_09.htm. Accessed: 22/5/2016.

98. Papaioannou AI, Bania E, Alexopoulos EC, Mitsiki E, Malli F, Gourgoulianis KI. Sex discrepancies in COPD patients and burden of the disease in females: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:203–213.
99. Wilkinson T, Donaldson GC, Hurst JR, et al. Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:1298–1303.
100. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:158-164.
101. Seemungal T, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of Exacerbation on Quality of Life in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418–1422.
102. Seemungal T, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time Course and Recovery of Exacerbations in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608–1613.
103. Stafyla E, Kerenidi T, Gourgoulianis KI. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2013;8:533–535.
104. Lindström M, Kotaniemi J, Jönsson E, Lundbäck B. Smoking, respiratory symptoms, and diseases : a comparative study between northern Sweden and northern Finland: report from the FinEsS study. *Chest* 2001;119(3):852-61.
105. Liu Y, Pleasants RA, Croft JB, et al. Smoking duration, respiratory symptoms, and COPD in adults aged ≥ 45 years with a smoking history. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:1409-1416.
106. Papala M, Kerenidi N, Gourgoulianis KI. Everyday clinical practice and its relationship to 2010 and 2011 GOLD guideline recommendations for the management of COPD. *Prim Care Respir J.* 2013;22(3):362–364.

107. Souliotis K, Kani C, Papageorgiou M, Lionis D, Gourgoulianis K. Using big data to assess prescribing patterns in Greece: the case of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One* 2016;11(5):e0154960.
108. Alexopoulos EC, Malli F, Mitsiki E, Bania EG, Varounis C, Gourgoulianis KI. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health ecoNomics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2015;10:2665–2674.
109. Mitsiki E, Bania E, Varounis C, Gourgoulianis KI, Alexopoulos EC. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *Int J Chron Obst Pulmon Dis* 2015;10:1371–1382.
110. Mitonas G, Juvana A, Daniil Z, Hatzoglou C, Gourgoulianis K. COPD patients' medical care and support in Greece during financial crisis. *Int J Gen Med* 2016;9:401-407.
111. Mannino DM, Higuchi K, Yu T-C, et al. Economic Burden of COPD in the Presence of Comorbidities. *Chest* 2015;148(1):138-150.
112. Wouters EF. Economic analysis of the Confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med* 2003;97:S3-S14.
113. De Miguel-Díez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord* 2010;10:8.
114. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, et al; for the IMPAC Study Group. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2-year follow up study. *Thorax* 2004;59:387–395.
115. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med*. 2008;102(1):92-101.

116. Punekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014;9:65-73..
117. Kamasheva M, Dimitrova M, van Boven JF, et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and socio-economic burden of COPD in Bulgaria. *J Med Econ.* 2017;20(5):503-509.
118. Wacker ME, Jörres RA, Schulz H, et al; COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: Results from the German COSYCONET study. *Respir Med* 2016;111:39-46.
119. Khakban A, Sin DD, FitzGerald JM, et al. Ten-Year Trends in Direct Costs of COPD: A Population-Based Study. *Chest* 2015;148(3):640-646.
120. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Mölken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J* 2014;23(1):30–37.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι: ΥΠΟΔΕΙΓΜΑ CRF

A/α..... Ημερομηνία.....

Όνοματεπώνυμο..... Φύλο Α Θ

Τόπος εξέτασης.....

Ημερ. γέννησης..... Ύψος..... Βάρος..... BMI.....

Επάγγελμα..... Τηλέφωνο.....

Εκπαίδευση: Δημοτικό Γυμνάσιο/Λύκειο..... ΤΕΙ/ΑΕΙ..... Άλλο.....

Οικογεν. κατάσταση: Άγαμος..... Εγγαμος..... Χήρος..... Διαζευγμένος..... Άλλο.....

Τόπος Διαμονής:..... Αστική(>10.000)..... Ημιαστική(2000-9999)..... Αγροτική (<2000).....

ΑΜΚΑ..... Ασφαλ Φορέας.....

Καπνιστική συνήθεια: Μη Καπνιστής..... Πρώην Καπνιστής..... Καπνιστής.....

PYS..... Ηλικία Έναρξης..... Ηλικία Διακοπής..... Επαγγελματική Έκθεση ΟΧΙ ΝΑΙ

Συμπτώματα Αναπνευστικού

Βήχας ΝΑΙ ΟΧΙ Διάρκεια..... (έτη)

Απόχρεμψη ΝΑΙ ΟΧΙ Διάρκεια..... (έτη)

Συριγμός ΝΑΙ ΟΧΙ Διάρκεια..... (έτη)

Δύσπνοια ΝΑΙ ΟΧΙ Διάρκεια..... (έτη)

Στάδιο Δύσπνοιας (MRC): 0 1 2 3 4

CAT SCORE.....

Άλλο..... Διάρκεια..... (έτη)

MRC

0. Απουσία δύσπνοιας εκτός μετά από έντονη εργασία
1. Όταν βιάζεστε σε επίπεδο έδαφος ή όταν ανεβαίνει μικρή ανηφόρα
2. Βαδίζει βραδύτερα από ανθρώπους της ίδιας ηλικίας σε επίπεδο έδαφος ή σταματά λόγω δύσπνοιας όταν βαδίζει με το ίδιο βήμα σε επίπεδο έδαφος
3. Σταματά να ανασαίνει στο περπάτημα >100 μέτρα ή από λίγα λεπτά σε επίπεδο έδαφος
4. Δεν μπορεί να βγει από το σπίτι ή να ντυθεί ή να ξεντυθεί

Ατομικό Αναμνηστικό ΧΑΠ

Πρωτοδιάγνωση ΝΑΙ ΟΧΙ Ηλικία Διάγνωσης..... Έτη με ΧΑΠ.....

Αέρια αίματος: συνθήκες _____ Sat%.....PO2.....PCO2.....PH.....

Αναπν. Ανεπ. ΟΧΙ ΝΑΙ ΑΑ Τύπου I II

Οξυγονοθεραπεία ΟΧΙ ΝΑΙ Ώρες/Ημέρα..... Έτη με O₂.....

ΜΕΜΑ ΟΧΙ ΝΑΙ Ώρες/Ημέρα..... Έτη με ΜΕΜΑ..... Νεφελοποιητής ΟΧΙ ΝΑΙ

Εμβολιασμός

Αντιγριππικός ΟΧΙ ΝΑΙ Αντιπνευμονιοκοκκικός ΟΧΙ ΝΑΙ

Παροξύνσεις το τελευταίο έτος

Παροξύνσεις..... Ήπιες..... Μέτριες..... Σοβαρές.....
Επισκέψεις σε γιατρό Επισκέψεις σε ΚΥ/ΤΕΠ..... Άλλο.....
Νοσηλείες..... Διάρκεια νοσηλειών(ημέρες συνολικά)..... ΜΕΘ
Νοσηλείες πλην ΧΑΠ..... Διάρκεια νοσηλειών πλην ΧΑΠ.....
Ημέρες απουσίας από την εργασία λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ.....

Άλλα νοσήματα

1 Έμφραγμα Μυοκαρδίου	ΝΑΙ	ΟΧΙ	1 Περιφερική αγγειοπάθεια	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 ΚΑ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	2 Νεφρικό νόσημα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 Άνοια	ΝΑΙ	ΟΧΙ	2 Ημιπληγία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 Χρ. Αναπνευστικό νόσημα	ΝΑΙ	ΟΧΙ	2 Νεόπλασμα, Λέμφωμα, λευχαιμία	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 Νόσημα συνδετικού ιστού	ΝΑΙ	ΟΧΙ	6 Μεταστατικό νεόπλασμα	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 ΑΕΕ	ΝΑΙ	ΟΧΙ	6 AIDS	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 Ηπατικό νόσημα	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Κατάθλιψη	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1 Σ. Διαβήτης	ΝΑΙ	ΟΧΙ	Οστεοπόρωση	ΝΑΙ	ΟΧΙ
Άλλο:					
.....					
ΦΑΡΜΑΚΑ:					
.....					
.....					
.....					

Σπιρομέτρηση

	Προ Βρογχοδιαστολή		Μετά Βρογχοδιαστολή	
	ml	%	ml	%
FEV ₁				
FVC				
FEV ₁ /FVC %				

Στάδιο: I II III IV

Ομάδα: A B C D

Χρόνια Φαρμακευτική Αγωγή

% συμμετοχής.....

Φάρμακο/περιεκτικότητα	Δόση <input checked="" type="checkbox"/>	Φάρμακο/περιεκτικότητα	Δόση <input checked="" type="checkbox"/>
Aerolin (SABA salvutamol)		Symbicort 160 320 Pulmoton 200 400 (LABA/ICS budesonide/formoterol)	1x2 2x2
Atrovent (SAMA Ipratropium)			
Spiriva Caps Respimat (LAMA tiotropium)	1x1 2x1	Rolenium 250 500 Seretide 250 500 (LABA/ICS Fluticasone/salmeterol)	1x2 2x2
Seebri Breezhaler Tovanor Breezhaler (LAMA Glycopyrronium)	1x1	Amp. Berovent (SABA/SAMA ipratropium/salvutamol)	
Bretaris Genuair (LAMA aclidinium)	1x2	Amp. Atrovent (SAMA Ipratropium)	
OnBrez 150 300 (LABA indacaterol)	1x1	Amp. Pulmicort 0.25 - 0.5/ml (budesonide)	
Ultibro Breezhaler Xoterna Breezhaler (LABA/LAMA)	1x1	Amp. Beclonob 800 µg Amp. Beclospin (Beclomethasone)	1x2 2x2
Serevent (LABA salmeterol)		Daxas 500	1x1
Foradil (LABA formoterol)		Theodur	
Formopen (LABA formoterol)		Inuvair/Foster 100 µg beclomethasone/ formoterol	
Serevent (LABA salmeterol)			
Pulmicort 200 µg (budesonide)			
Fluticapen 250 500 (fluticasone)			
Miflonide 200 400 (budesonide)			
Flixotide 250 500 (fluticasone)			

Ευρήματα στην Ακρόαση:

Ακτινογραφία θώρακος -ημερομηνία τελευταίας:.....

.....

Αξονική τομογραφία θώρακος -ημερομηνία:.....

.....

ΚΟΣΤΟΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΝΟΣΟΥ

Χρήση ΥΥ (τον τελευταίο χρόνο):

Ιδιώτης εκτός ΕΟΠΥΥ..... Ιδιώτης με ΕΟΠΥΥ.....ΕΙ νοσοκομείου..... ΙΚΑ.....

ΚΥ..... Κατ' οίκον..... Κοινωνικό Ιατρείο Άλλο.....

Λόγος: Τακτικός Έλεγχος..... Συνταγογραφία..... Άλλο.....

Χρήση ΥΥ	Λόγος	Διάρκεια	Κόστος για ασθενή	Κόστος ασφ. ταμείου

Μη φαρμακολογική θεραπεία ΧΑΠ:

	✓	Ενοίκιο	Αγορά	Πότε;	Κόστος για ασθενή	Αποζημίωση ασφ. ταμείου
Οξυγονοθεραπεία						
ΜΕΜΑ						
Νεφελοποιητής						

Εργαστηριακές εξετάσεις σταθερής νόσου:

Σπιρομέτρηση..... Αέρια Αίματος..... Α/α θώρακος..... CT θώρακος.....

Αιματολογικές..... Άλλο.....

Μετακίνηση Ασθενή

Χρήση ΥΥ	Μέσο μετακίνησης	Χλμ	Κόστος	Λοιπά έξοδα (διευκρινίστε)

Παρόξυνση (): Ήπια Μέτρια Σοβαρή ΚΕΝ.....

Χρήση ΥΥ: Ιδιώτης..... ΚΥ/ΤΕΠ..... Νοσηλεία.....(.....) Άλλο.....

Συμπτώματα: Αυξημένα πτύελα..... Πυώδη πτύελα..... Αυξημένη δύσπνοια.....

Βήχας..... Πυρετός..... Άλλο.....

Ενδοσκοπομειικά: (μόνο για σοβαρές)

Φαρμ. Αντιμετώπιση: Αντιβιοτικά Κορτικοειδή

	Όνομασία φαρμάκου	Δόση (mg)	Δοσολογία	Τεμάχια	Ημέρες	Κόστος
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						
9						
10						

Μη φαρμακολογική Αντιμετώπιση:

Οξυγονοθεραπεία Ώρες/24ωρο..... Διάρκεια..... ΜΕΜΑ Νεφελοποιητής

Εργαστηριακές εξετάσεις Αιματολογικές..... Βιοχημικές..... Α/α θώρακος.....

CT MR..... Σπιρομέτρηση Αέρια αίματος..... Άλλο.....

Εξωσκοπομειικά:

Φαρμ. Αντιμετώπιση: Αντιβιοτικά Κορτικοειδή Extra βρογχοδιασταλτικά

	Όνομασία φαρμάκου	Δόση (mg)	Δοσολογία	Κουτιά	Ημέρες	Κόστος
1						
2						
3						
4						
5						
6						
7						
8						

Μη φαρμακολογική Αντιμετώπιση:

Οξυγονοθεραπεία Ώρες/24ωρο..... Διάρκεια..... ΜΕΜΑ Νεφελοποιητής

Εργαστηριακές εξετάσεις Αιματολογικές..... Βιοχημικές..... Α/α θώρακος.....

CT MR..... Σπιρομέτρηση Αέρια αίματος..... Άλλο.....

Σχόλια.....

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ: COPD ASSESSMENT TEST (CAT)

Όνομα:

Ημερομηνία:



Πώς είναι η κατάσταση της υγείας σας λόγω της ΧΑΠ; Συμπληρώστε το Τεστ Αξιολόγησης για την ΧΑΠ (COPD Assessment Test™, CAT)

Αυτό το ερωτηματολόγιο θα βοηθήσει εσάς και το γιατρό σας να εκτιμήσετε την επίδραση που έχει η ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) στην ευεξία και στην καθημερινή σας ζωή. Οι απαντήσεις σας, καθώς και η βαθμολογία από το τεστ μπορούν να χρησιμοποιηθούν από εσάς και το γιατρό σας ως βοήθημα στη διαχείριση και βελτίωση της ΧΑΠ σας, ώστε να λάβετε τα μέγιστα δυνατά οφέλη από τη θεραπεία.

Για κάθε μια από τις παρακάτω δηλώσεις σημειώστε ένα X στο τετραγωνάκι που περιγράφει με τη μεγαλύτερη ακρίβεια την τρέχουσα κατάστασή σας. Βεβαιωθείτε ότι έχετε επιλέξει μία μόνο απάντηση για κάθε ερώτηση.

Παράδειγμα: Είμαι πολύ ευχαριστημένος/η	0	1	2	3	4	5	Είμαι πολύ στενοχωρημένος/η	ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ
Δεν βήχω ποτέ	0	1	2	3	4	5	Βήχω συνέχεια	
Δεν έχω καθόλου φλέγμα (βλέννα) στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Το στήθος μου είναι εντελώς γεμάτο με φλέγμα (βλέννα)	
Δεν αισθάνομαι καθόλου σφίξιμο στο στήθος	0	1	2	3	4	5	Αισθάνομαι έντονο σφίξιμο στο στήθος	
Δεν λαχανιάζω όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	0	1	2	3	4	5	Λαχανιάζω πολύ όταν περπατάω σε ανηφόρα ή όταν ανεβαίνω τις σκάλες ενός ορόφου	
Δεν έχω κανένα περιορισμό όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	0	1	2	3	4	5	Περιορίζομαι πολύ όταν πραγματοποιώ οποιαδήποτε δραστηριότητα στο σπίτι	
Νιώθω αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι παρά την πνευμονική πάθησή μου	0	1	2	3	4	5	Δεν νιώθω καθόλου αυτοπεποίθηση όταν βγαίνω από το σπίτι λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Κοιμάμαι ήρεμα	0	1	2	3	4	5	Δεν κοιμάμαι ήρεμα λόγω της πνευμονικής πάθησής μου	
Έχω πολλή ενέργεια	0	1	2	3	4	5	Δεν έχω καθόλου ενέργεια	
								ΣΥΝΟΛΙΚΗ ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ

Το λογότυπο COPD Assessment Test/CAT αποτελεί εμπορικό σήμα του ομίλου εταιρειών της GlaxoSmithKline.
© 2009 GlaxoSmithKline. Με την επιφύλαξη παντός δικαιώματος.

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ: ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ ΚΑΙ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΟΕΚΥΨΑΝ ΜΕ
ΒΑΣΗ ΤΗ ΠΑΡΟΥΣΑ ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

1. ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΧΑΠ ΚΑΙ ΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΙΣ

(Παρουσιάστηκε ως αναρτημένη ανακοίνωση στο 24^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε τον Νοέμβριο του 2015 στην Αθήνα)

Σταφυλά Ειρήνη¹, Γερογιάννη Ειρήνη¹, Κοντούλη – Γείτονα Μαρία², Γουργουλιάνης Ι Κωνσταντίνος¹, Κερενίδη Θεοδώρα¹

1. Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
2. Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου

Εισαγωγή: Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) σχετίζεται με αυξημένο κόστος για κάθε σύστημα υγείας, ενώ οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν συχνά παροξύνσεις της νόσου, οι οποίες επηρεάζουν την φυσική εξέλιξη της νόσου.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί το κόστος της σταθερής νόσου, να μελετηθούν οι παροξύνσεις της ΧΑΠ και η χρήση υπηρεσιών υγείας και να προσδιοριστούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για παρόξυνση.

Υλικό-Μέθοδος: Στην μελέτη έλαβαν μέρος 199 ασθενείς (94% άνδρες, μέση ηλικία 69,65±8,85 έτη) με σταθερή νόσο που επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία. Το 22,6% ήταν ασθενείς ομάδας A, 14,6%/B, 24,1%/C και 38,7%/D. Κάθε ασθενής υπεβλήθη σε σπυρομετρικό έλεγχο και πνευμονολογική εκτίμηση, ενώ συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια.

Αποτελέσματα: Συνολικά καταγράφηκαν 0,90 παροξύνσεις/ασθενή/έτος. Το 18,6% του δείγματος ανέφερε συχνές παροξύνσεις (≥2) το τελευταίο έτος, ενώ σοβαρές παροξύνσεις ανέφερε το 31,2% των ασθενών. Το ετήσιο φαρμακολογικό κόστος της σταθερής νόσου ήταν 952,77±410,81€, με τα 240,17±123,91€ να αφορούν δαπάνες του ασθενή. Αναλυτικά για κάθε ομάδα, το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής σταθερής νόσου ήταν 671,59€ για τους ασθενείς ομάδας A, 758,64€/B, 968,91€/C και 1117,02€/D.

Οι ασθενείς των ομάδων υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) είχαν 33 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις (OR:33.23, 95%CI:7.81-141.41, p=0.000) και 39% μεγαλύτερο κίνδυνο για συχνές παροξύνσεις (OR:0.61, 95%CI:0.55-0.68, p=0.018). Επιπλέον, οι ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή νόσο (στάδια III-IV) είχαν 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για συχνές παροξύνσεις (OR:12, 95%CI:1.47-97.9, p=0.04). Παράλληλα, οι συχνές παροξύνσεις φάνηκε να σχετίζονται με την ηλικία διάγνωσης της νόσου και οι σοβαρές παροξύνσεις με την ηλικία έναρξης καπνίσματος.

Συμπεράσματα: Το κόστος της χρόνιας φαρμακευτικής αγωγής των ασθενών με ΧΑΠ φαίνεται να είναι ιδιαίτερα υψηλό. Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου έχουν 33 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για σοβαρές παροξύνσεις και οι ασθενείς με προχωρημένη νόσο 12 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για συχνές παροξύνσεις. Παράλληλα, οι παροξύνσεις φαίνεται να σχετίζονται και με άλλους κλινικούς παράγοντες της νόσου.

2. ΤΟ ΑΜΕΣΟ ΚΟΣΤΟΣ ΤΗΣ ΣΤΑΘΕΡΗΣ ΧΑΠ ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

(Παρουσιάστηκε ως ελεύθερη ανακοίνωση στο 26^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό Συνέδριο που πραγματοποιήθηκε τον Νοέμβριο του 2017 στην Αθήνα)

Ειρήνη Σταφυλά¹, Μαρία Κοντούλη – Γείτονα², Θεοδώρα Κερενίδη¹, Αθηνά Οικονόμου³, Ζωή Δανιήλ¹, Γουργουλιάνης Ι. Κωνσταντίνος¹

1. Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Λάρισα
2. Τμήμα Κοινωνικής και Εκπαιδευτικής Πολιτικής, Πανεπιστήμιο Πελοποννήσου, Κόρινθος
3. Τμήμα Οικονομικών, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Βόλος

Εισαγωγή: Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) επιβαρύνει σημαντικά κάθε σύστημα υγείας και έχει σημαντικές οικονομικές επιπτώσεις. Σκοπός της μελέτης ήταν η εκτίμηση του ετήσιου κόστους της σταθερής ΧΑΠ και η διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ του κόστους και της σοβαρότητας της νόσου.

Μέθοδος: Συλλέχθηκαν δεδομένα από 245 ασθενείς με ΧΑΠ (94,3% άνδρες, μέση ηλικία: 69,5±8,8 έτη) με σταθερή νόσο που επισκέφθηκαν τα Εξωτερικά Ιατρεία. Οι ασθενείς ήταν 11%/σταδίου I, 48,2%/II, 29%/III και 11,8%/IV. Σύμφωνα με τις ομάδες της GOLD οι ασθενείς ήταν 23,3%/ομάδας A, 15,5%/B, 22,9%/C και 38,4%/D.

Αποτελέσματα: Το μέσο ετήσιο κόστος της σταθερής ΧΑΠ εκτιμήθηκε στα 1.034,55€ ανά ασθενή, εκ των οποίων τα 222,94€ αντιστοιχούσαν σε ιδιωτικές δαπάνες ασθενών. Το ετήσιο κόστος κυμαινόταν από 408,23€ έως 2.041,89€ ανάλογα με τα στάδια GOLD (I-IV) και από 550,01€ έως 1.480,00€ ανάλογα με τις ομάδες GOLD (A-D). Ο κυριότερος παράγοντας κόστους για τη διαχείριση της χρόνιας νόσου ήταν η φαρμακευτική αγωγή, η οποία αφορούσε σχεδόν το 71% των συνολικών δαπανών. Το μέσο ετήσιο κόστος ανά ασθενή ήταν δύο με τρεις φορές υψηλότερο για τα άτομα με προχωρημένη νόσο (στάδια III-IV) σε σύγκριση με τους ασθενείς με νόσο σταδίων I-II και ήταν διπλάσιο για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου (ομάδες C-D) σε σύγκριση με τους ασθενείς χαμηλού κινδύνου (ομάδες A-B).

Συμπεράσματα: Το κόστος της σταθερής ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα υψηλό και ανάλογο της βαρύτητας της νόσου. Το μεγαλύτερο ποσοστό του κόστους για τη χρόνια αντιμετώπιση της νόσου αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, ενώ τη θεραπεία ασθενών με ΧΑΠ στην Ελλάδα επιβαρύνονται κυρίως τα ταμεία κοινωνικής ασφάλισης.

The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis

Eirini Stafyla¹
Theodora Kerenidi¹
Irimi Gerogianni¹
Mary Geitona²
Zoe Daniil¹
Konstantinos I
Gourgoulis¹

¹Respiratory Medicine Department, University of Thessaly School of Medicine, University Hospital of Larissa, Larissa, ²Department of Social Policy, University of Peloponnese, Korithos, Greece

Introduction: The economic crisis in Greece has substantially affected patients with COPD. The reduction of disposable income has its consequences on patients' ability to afford their medication. The aim of the study is to evaluate the cost of treatment for patients with COPD and the influence of the financial crisis to the patients.

Methods: Data were collected from 189 patients (male: 178, mean age: 70.1±8.4) who visited the outpatient department of University Hospital of Larissa in 2014 and 2015. The pharmacological cost of treatment was calculated based on national pharmaceutical formulary prices.

Results: COPD patients were classified into four stages according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD): 7.4% were in stage I, 43.4% in stage II, 34.4% in stage III, and 14.8% in stage IV. Patients were graded as per GOLD as follows: 18% as grade A, 14.3% as B, 23.3% as C, and 44.4% as D. The annual cost of COPD maintenance treatment per patient was €52.92 (±398.01), of which €239.91 were patients' expenses. The annual treatment cost for stable disease ranged from €15.44 to €302.03 depending on disease stages (GOLD stages I–IV) and from €15.01 to €101.05 depending on GOLD grades (grades A–D). The cost of maintenance medication was statistically and significantly higher for patients with advanced disease (GOLD stages III–IV) and for patients at high risk (GOLD grades C–D [$P=0.000$]).

Conclusion: The pharmacological cost of treatment for COPD patients seems to be considerably high, in all disease stages. As the average income is decreased, patients face difficulties to afford inhaled medication.

Keywords: COPD, maintenance treatment, pharmacological cost, economic crisis

Introduction

The global economic crisis has severely affected many European countries since 2008.¹ Greece is one of the countries that is dealing with one of the most severe financial crisis in its history, which has had disheartening effects in many aspects of life.² Greek populations' average income was decreased due to reductions in salaries, pensions, and benefits and surge in unemployment rates.¹ At the same time, citizens had to face huge changes and cuts in National Health Care system. Co-payments for medicine and services were increased, while access to health care was undermined.^{1,3}

Unmet health care needs due to financial reasons have increased during the past few years.⁴ The barriers in access to health care services particularly affected chronic patients, who constitute a vulnerable group of the population with increased needs for health care.⁵ The hardest blow for chronic patients during crisis was the increase at patients' co-payments percentage for medication from 10% to 25%. As a result, medication for chronic conditions, such as COPD, became unaffordable for many patients.

Correspondence: Eirini Stafyla
Respiratory Medicine Department,
University Hospital of Larissa,
Mezourlo, 41110 Larissa, Greece
Tel +30 24 1350 2896
Fax +30 24 1350 1563
Email eirinistaf@hotmail.com

COPD is a major cause of morbidity and mortality worldwide. It is the fourth leading cause of death,⁶ and according to WHO estimates, 65 million people suffer from the disease.⁷ In Greece, the prevalence of COPD is estimated to be around 8.4% in those aged >35 years with a smoking history of >100 cigarettes per lifetime, meaning that approximately 700,000 people suffer from the disease.⁸ Moreover, COPD usually coexists with other diseases that may have significant impact on prognosis.⁶

COPD is associated with increased costs for each national health system. In 2010, the economic burden of COPD in the United States was projected to be approximately US\$49.9 billion,⁹ while in Europe, the cost of COPD was estimated to be €48.4 billion in 2011, of which €23.3 billion was referred to direct health care expenditures.¹⁰ In Greece, the total cost of COPD has never been calculated, but the cost of severe exacerbations was estimated as €1711.¹¹

The economic crisis has seriously affected patients with COPD. Chronic use of inhaled medication is of paramount importance for COPD patients in order to reduce their symptoms and prevent exacerbations. However, reduction of disposable income has its consequences in patients' ability to afford for their medication. The aim of the present study is to evaluate the cost of maintenance medication for patients with COPD and the impact of the financial crisis on COPD patients.

Materials and methods

The study sample consisted of 189 patients randomly selected from the pulmonology outpatient department of University Hospital of Larissa between January 2014 and December 2015. Eligible patients were those aged over 40 years and those who had been diagnosed with COPD at least 1 year prior to their visit. Spirometry test was also required to confirm the diagnosis of COPD (post-bronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV₁]/forced vital capacity [FVC] <0.70).⁶ The study was approved by the University of Thessaly and the University Hospital of Larissa ethics committees and written informed consent was obtained from the participants.

COPD patients were classified into four stages of disease severity (based on FEV₁) and then into four groups according to guidelines of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).

Patient's maintenance medication during the last years was recorded using brand names. The pharmacological cost was calculated based on national pharmaceutical formulary prices (cost base year 2014). Patients' expenses for the treatment were calculated separately, according to the prices

set by the Ministry of Health. Specifically, social security funds cover 75% of the price of the generic pharmaceutical formulation for all drugs related with COPD and 90% for some retirees receiving very low pensions.

Data were expressed as mean ± standard deviation for continuous variables and as percentages when reporting categorical variables. Independent samples *t*-test for independent samples was also performed, and cutoff point of *P*-value <0.05 was used to mark statistical significance. Statistical analysis of the data was performed using Statistical Package for the Social Sciences version 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA).

Results

Out of 189 patients, 178 (94.2%) were men, with mean age 70.1 years. The majority of COPD patients were retired (81%) and ex-smokers (58.7%). Moreover, 87.7% of the participants report at least one comorbid condition for which they receive medication. The demographic and clinical characteristics of COPD patients, as well as their maintenance medications, are presented in Table 1.

According to GOLD classification based on FEV₁, 49.2% of COPD patients had already severe or very severe disease (stages III–IV), while 67.7% were categorized as “high-risk” groups (grades C–D). The distribution of patients by GOLD stages and grades is shown in Tables 2 and 3.

The total annual cost of COPD maintenance treatment per patient was €52.92 (SD =398.01), of which €39.91 correspond to patients' expenses. The annual treatment cost for stable disease ranges from €15.44 to €302.03 depending on disease stages (I–IV) and from €715.01 to €1101.05 depending on GOLD groups (A–D). The cost of treatment is depicted extensively in Tables 4 and 5. The cost of COPD medication was significantly higher for patients with severe and very severe disease (stages III–IV [*P*=0.000]) and for patients of “high-risk” groups (grades C–D [*P*=0.000]).

Discussion

Our study showed that the pharmacological cost of treatment seems to be considerably high for patients with COPD. The mean annual cost of treatment for each COPD patient is €52.92, of which €39.91 are patients' expenses. Although the cost of inhaled medication rises with disease progression, the cost in all stages of COPD is pretty high.

In the present study, the cost of treatment was increased by disease progression according to GOLD classification stages (I–IV) and grades (A–D). The cost of maintenance medication was significantly higher for those with severe or

Table 1 Demographic and clinical characteristics of COPD patients (n=189)

Characteristics	Results
Age (mean [SD])	70.1 (8.4)
Gender: male (n [%])	178 (94.2)
BMI (mean [SD])	29 (6.1)
Occupational exposure (n [%])	22 (11.6)
Working status (n [%])	
Retired	153 (81)
Working	26 (13.8)
Unemployed	10 (5.3)
Area of residence (n [%])	
Urban	82 (43.4)
Suburban	39 (20.6)
Rural	68 (36)
Smoking habit (n [%])	
Current smoker	73 (38.6)
Ex-smoker	111 (58.7)
Nonsmoker	5 (2.6)
Pack-years (mean [SD])	82.8 (38.2)
Years with COPD (mean [SD])	7.6 (5.5)
LTOT (n [%])	52 (27.5)
NIV (n [%])	41 (21.7)
FEV ₁ % (mean [SD])	51.5 (18.8)
Frequent comorbidities (n [%])	
Hypertension	92 (48.7)
Diabetes	40 (21.2)
Coronary heart disease	37 (19.6)
Hyperlipidemia	34 (18)
Prostate diseases	30 (15.9)
Chronic heart failure	24 (12.7)
Maintenance medication (n [%])	
LAMA	36 (19)
LABA	4 (2.1)
LAMA + LABA combination	16 (8.5)
LABA + ICS combination	21 (11.1)
LAMA + LABA + ICS combination	94 (49.7)
SAMA	1 (0.5)
SAMA + SABA combination	1 (0.5)
SAMA + SABA + ICS combination	16 (8.5)
PDE4 inhibitor	12 (6.3)
Xanthines	3 (1.6)

Abbreviations: SD, standard deviation; BMI, body mass index; LTOT, long-term oxygen therapy; NIV, noninvasive ventilation; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LAMA, long-acting muscarinic antagonist; LABA, long-acting β 2-agonist; ICS, inhaled corticosteroid; SAMA, short-acting muscarinic antagonist; SABA, short-acting β 2-agonist; PDE4 inhibitor, phosphodiesterase-4 inhibitor.

Table 2 Classification of patients in GOLD stages based on FEV₁ (n=189)

	Results (n [%])
Stage I	14 (7.4)
Stage II	82 (43.4)
Stage III	65 (34.4)
Stage IV	28 (14.8)

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second.

Table 3 Classification of patients according to GOLD grades (n=189)

	Results (n [%])
Grade A	34 (18)
Grade B	27 (14.3)
Grade C	44 (23.3)
Grade D	84 (44.4)

Abbreviation: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

very severe disease (GOLD stages III–IV) and for those who were categorized as high-risk groups (GOLD grades C–D [$P=0.000$ for both]). Similar results were reported in Boland et al's¹² study, which showed that GOLD grades (A–D) were strongly related with the cost of the disease. Specifically, total health care costs were significantly increased with increasing GOLD grades (A–D). The study showed that health care costs per patient was higher in GOLD grade B (72%), grade C (74%), and grade D (131%) patients than in grade A patients. Costs of patients with grade B were similar to those with grade C, but significantly lower than those with grade D. Similar results were also reported for GOLD stages.

In our study, two out of three patients were categorized as high-risk groups (grades C–D). Similar results were reported in our previous study, in which more than 60% of the patients were assessed as high-risk groups.¹³ All these patients are in high risk of exacerbations and possible hospitalizations, and combinations of therapies are required to provide symptom control and to prevent possible complications. Therefore, as “high-risk” patient percentage is pretty high, it is obvious why almost half of the patients were receiving a triple combination therapy as maintenance medication (long-acting muscarinic antagonist [LAMA] + long-acting β 2-agonist [LABA] + inhaled corticosteroid [ICS]). This combination therapy is the reason for the large increase of medication cost in this group of patients.

In times of economic crisis, that the basic pension is €486.84 per month for unmarried person and €23.37 per month for a married person,¹⁴ COPD patients – who are retirees (81%) – have to spend a significant proportion of their pension only for the drugs of one disease. From this, and along with the fact that most of the patients with COPD suffer from other comorbidities at the same time (87.7% in our study), it is obvious that patients struggle to afford their medication.

Patients now spend a significantly larger percentage of their monthly pension to afford their medication compared to the years before crisis. Data was not available for basic pensions at the beginning of the crisis, where pensions between social security funds of pensioners differed and/or different benefits were received. However, the

Table 4 Pharmacological cost of treatment per patient according to GOLD stage of disease (based on FEV₁), in Euros (€)

Cost of treatment	Mild COPD (Stage I)	Moderate COPD (Stage II)	Severe COPD (Stage III)	Very severe COPD (Stage IV)
Cost of treatment per month (mean [SD])				
For patients	12.53 (7.16)	16.71 (7.52)	23.72 (17.43)	29.23 (10.86)
For social security funds	38.76 (12.60)	51.05 (19.94)	65.87 (23.62)	79.27 (24.80)
Total monthly cost	51.29 (18.76)	67.79 (26.51)	87.64 (31.07)	108.5 (35.04)
Cost of treatment per year (mean [SD])				
For patients	150.30 (85.97)	200.53 (90.27)	261.14 (111.64)	350.79 (130.34)
For social security funds	465.14 (151.23)	612.55 (239.22)	790.49 (283.46)	951.24 (297.59)
Total annual cost	615.44 (225.12)	813.08 (318.33)	1,051.63 (372.87)	1,302.03 (420.45)

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; SD, standard deviation.

Organization for Economic Co-operation and Development (OECD) mentions that before crisis (2007), pensioners had received 14 monthly payments and supplementary pensions,¹⁵ while in 2015 monthly payments were reduced to 12, and supplementary pensions were cut.¹⁴ Moreover, at the beginning of the financial crisis, the cost share for patients with chronic diseases (such as COPD) was 10%, while during the years of crisis the cost-sharing percentage was increased to 25%. Considering that pensioners' actual income was also decreased due to the increase of taxes, we estimate that the amount that patients spend for their medication is remarkable, as now the amount represents proportionately a higher percentage of their income, compared to times before crisis.

Following the large income decrease caused by financial crisis, there were many patients who reported decrease in spending for various expenditure categories, in order to maintain their ability to finance their health care needs. However, despite the fact that health seems to be the last expenditure category that a chronic patient would be willing to decrease his spending for, 1 out of 5 patients was forced to reduce spending for his health condition, according to a recent study in Greece.¹⁶ Especially for COPD patients, Skroumpelos et al's¹⁶ study reports that patients with COPD report significant decrease in spending

for physician visits (17.5%), examinations (14.7%), and COPD drugs (5.8%).

Out-of-pocket costs for medication also affect adherence to treatment. The patients' expenses for the treatment may lead to reduced use of essential medication, resulting in serious adverse events and increased costs due to disease complications.¹⁷ Previous data published from our group showed that in Greece adherence with treatment remains significantly low.¹⁸ High rates of non-adherence were also reported in GOLDEN study, as only 55% of the patients reported never forgetting to take their medication.¹⁹ Tsiligianni et al's³ study, on 288 chronic patients, reports that the majority of patients have lowered the doses of their medication by themselves as they were not able to afford the cost. Specifically, patients with COPD or asthma had stopped their medication completely, decreased dosages, or used similar medications they had in the past (46.42%). This non-adherence to inhalation treatment could have significant long-term consequences for patients with respiratory diseases, while for patients suffering also from comorbid conditions the cost-related non-adherence problems are even greater.²⁰

Shrinking incomes have led patients to cut down on their visits to doctors.²¹ A significant proportion of patients, who cannot afford to pay for physician visits, usually receive medication prescribed months or years ago. These patients

Table 5 Pharmacological cost of treatment per patient according to GOLD grades, in Euros (€)

Cost of treatment	Grade A	Grade B	Grade C	Grade D
Cost of treatment per month (mean [SD])				
For patients	14.33 (6.52)	14.87 (6.76)	23.48 (19.98)	23.62 (10.78)
For social security funds	45.25 (19.61)	46.58 (17.83)	61.59 (22.01)	68.14 (25.12)
Total monthly cost	59.67 (25.47)	61.46 (22.18)	82.18 (30.27)	91.75 (34.36)
Cost of treatment per year (mean [SD])				
For patients	171.98 (78.28)	178.48 (81.06)	247.11 (101.46)	283.39 (129.41)
For social security funds	543.04 (235.29)	559.00 (213.97)	739.04 (264.10)	817.66 (301.48)
Total annual cost	715.01 (305.87)	737.48 (266.18)	986.14 (363.26)	1,101.05 (412.29)

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SD, standard deviation.

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease downloaded from https://www.dovepress.com/ by 46.176.64.81 on 01-Feb-2017 For personal use only.

might receive lower doses of inhaled drugs, thus increasing the risk of complications and exacerbations, or they might receive more drugs than they need – according to their symptoms and disease severity – leading to unnecessary increase of treatment cost. This is confirmed by our previous study in which overtreatment was high in low-risk COPD patients.²² Moreover, it is common for these patients to visit their doctor only when an exacerbation occurs, and a possible hospitalization is required. In this case, patients have to be treated for the COPD exacerbation, and usually the maintenance treatment is not possible to be reassessed.

In our study, a significant proportion of patients were living in remote areas. These residents of rural areas usually face more barriers when accessing health care services,²³ as long traveling distances and cost of transportation are serious difficulties that patients – who are often old – have to deal with. As a result, there are patients who prefer to buy the inhaled drugs by themselves, as the cost for traveling and visiting the doctor to prescribe their medication is higher than the actual cost of their treatment.

On the other hand, patients who visit their doctors to prescribe COPD medication have to face other challenges. Since doctors were obliged to prescribe generic medications, social security funds cover only 75% of the generic drug prescribed. This means that COPD patients have to bear the additional cost of the inhaled drugs they use or they have to change their medication with generic drugs, increasing the risk of poor adherence to treatment.

Souliotis et al²⁴ had recently published a study based on prescriptions collected by the largest social insurance fund. According to this study, 174,357 patients received medication for COPD, which corresponds to a percentage of 1.75% of the total insured population. Given the reported prevalence of COPD in smaller samples in Greece (which ranged from 3.5% to 18.4%),^{8,25–27} it seems that a smaller percentage of patients with COPD actually receives treatment through the reimbursement organization. This could be either due to poor adherence to treatment or because of the bad network of primary care physicians who prescribe medication in rural areas in Greece.

Limitations

Our study presents several limitations. Particularly, our study was designed to estimate the actual cost of maintenance treatment for patients with COPD and not to evaluate outcomes concerning the impact of financial crisis for COPD patients. It would be interesting if we could record the monthly income of COPD patients, but unfortunately it was not possible to

collect this data. Moreover, we had not planned to ask patients about adherence to treatment, although we knew from our experience in outpatient department that during the last years, it is common for patients with COPD to reduce their inhaled medication for economic reasons.

Conclusion

Results of our study demonstrate that the cost of COPD medication in Greece is very high, in all disease stages. During economic crisis, patients with COPD have to spend a significant amount of their pensions for the treatment of COPD, while patients suffering from other chronic diseases also face greater difficulties. Many patients struggle to afford their medication because of the large income decrease, which may lead to poor adherence to treatment and thus increased costs due to disease complications.

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. Kerasidou A, Kingori P, Legido-Quigley H. You have to keep fighting: maintaining healthcare services and professionalism on the frontline of austerity in Greece. *Int J Equity Health*. 2016;15:118.
2. Kotrogianni F, Malli F, Gourgoulis KI. Underdiagnosis of respiratory diseases during an economic downturn and the need for spirometry as a screening test. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):254–255.
3. Tsiligianni IG, Papadokostakis P, Prokopiadou D, Stefanaki I, Tsakountakis N, Lionis C. Impact of the financial crisis on adherence to treatment of a rural population in Crete, Greece. *Qual Prim Care*. 2014; 22(5):238–244.
4. Zavras D, Zavras AI, Kyriopoulos II, Kyriopoulos J. Economic crisis, austerity and unmet healthcare needs: the case of Greece. *BMC Health Serv Res*. 2016;16:309.
5. Kyriopoulos II, Zavras D, Skroumpelos A, Mylona K, Athanasakis K, Kyriopoulos J. Barriers in access to healthcare services for chronic patients in times of austerity: an empirical approach in Greece. *Int J Equity Health*. 2014;13:54.
6. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016). Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed August 23, 2016.
7. World Health Organization. Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Burden of COPD. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. Accessed August 23, 2016.
8. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Sifakas N; COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004;125(3):892–900.
9. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235–245.
10. European Lung White Book. The economic burden of lung disease. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>. Accessed August 24, 2016.
11. Geitona M, Hatzikou M, Steiropoulos P, Alexopoulos EC, Bouros D. The cost of COPD exacerbations: a university hospital-based study in Greece. *Resp Med*. 2011;105:402–409.

12. Boland MR, Tsiachristas A, Kruis AL, Chavannes NH, Rutten-van Mölken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):30–37.
13. Stafyla E, Kerenidi T, Gourgouliaanis KI. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:533–535.
14. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pensions at a Glance 2015: OECD and G20 indicators, OECD Publishing, Paris. Available from: <http://www.oecd.org/publications/oecd-pensions-at-a-glance-19991363.htm>. Accessed August 29, 2016.
15. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). Pensions at a Glance 2007: Public Policies across OECD Countries, OECD Publishing, Paris. Available from: http://www.oecd-ilibrary.org/finance-and-investment/oecd-pensions-at-a-glance-2007_pension_glance-2007-en. Accessed November 15, 2016.
16. Skroumpelos A, Pavi E, Mylona K, Kyriopoulos J. The impact of economic crisis on chronic patients' self-rated health, health expenditures and health services utilization. *Diseases*. 2014;2:93–105.
17. Cutler DM, Everett W. Thinking outside the pillbox – medication adherence as a priority for health care reform. *N Engl J Med*. 2010;362(17):1553–1555.
18. Minas M, Verrou-Katsarou I, Mystridou P, Apostolidou E, Hatzoglou C, Gourgouliaanis KI. Two-year mortality of patients with COPD in primary health care: an observational study. *Int J Gen Med*. 2012;5:815–822.
19. Mitsiki E, Bania E, Varounis C, Gourgouliaanis KI, Alexopoulos EC. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *Int J Chron Obst Pulmon Dis*. 2015;10:1371–1382.
20. Piette JD, Rosland AM, Silveira MJ, Hayward R, McHorney CA. Medication cost problems among chronically ill adults in the US: did the financial crisis make a bad situation even worse? *Patient Prefer Adherence*. 2011;5:187–194.
21. Karamanoli E. Financial crisis harms respiratory health in Greece. *Lancet Respir Med*. 2013;1(7):511–512.
22. Papala M, Kerenidi N, Gourgouliaanis KI. Everyday clinical practice and its relationship to 2010 and 2011 GOLD guideline recommendations for the management of COPD. *Prim Care Respir J*. 2013;22(3):362–364.
23. Shin H, Kim J. Differences in income-related inequality and horizontal inequity in ambulatory care use between rural and non-rural areas: using the 1998–2001 U.S. National Health Interview Survey data. *Int J Equity Health*. 2010;9:17.
24. Souliotis K, Kani C, Papageorgiou M, Lionis D, Gourgouliaanis K. Using big data to assess prescribing patterns in Greece: the case of chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2016;11(5):e0154960.
25. Minas M, Koukousias N, Zintzaras E, Kostikas K, Gourgouliaanis KI. Prevalence of chronic diseases and morbidity in primary health care in central Greece: an epidemiological study. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:252.
26. Kourlaba G, Hillas G, Vassilakopoulos T, Maniadakis N. The disease burden of chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J COPD*. 2016;11:2179–2189.
27. Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):363–370.

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.

The annual direct costs of stable COPD in Greece

Eirini Stafyla¹
 Mary Geitona²
 Theodora Kerenidi¹
 Athina Economou³
 Zoe Daniil¹
 Konstantinos I
 Gourgoulanis¹

¹Respiratory Medicine Department, University of Thessaly School of Medicine, University Hospital of Larissa, Larissa, ²School of Social Sciences, University of Peloponnese, Corinth, ³Department of Economics, University of Thessaly, Volos, Greece

Introduction: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) places a major burden on health care systems and has substantial economic effects; however, the cost of stable disease in Greece has never been thoroughly explored. The objective of the study was to estimate the annual COPD patient cost during the maintenance phase and explore the relationships between the cost and disease severity.

Methods: Data were collected from 245 COPD patients (male: 231, mean age: 69.5±8.8 years) who visited the outpatient unit of University Hospital of Larissa in 2014 and 2015. Patients were classified according to Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines, and the patients' direct cost during the maintenance phase was calculated.

Results: Eleven percent of COPD patients were stage I, 48.2% were stage II, 29% were stage III, and 11.8% were stage IV. According to the GOLD groups, 23.3% of patients were grade A, 15.5% were grade B, 22.9% were grade C, and 38.4% were grade D. The mean annual direct cost for stable disease was estimated at €1,034.55 per patient, of which €222.94 corresponded to out-of-pocket payments. The annual cost ranged from €408.23 to €2,041.89 depending on GOLD stages (I–IV) and from €550.01 to €1,480.00 depending on GOLD groups (A–D). The key cost driver was pharmaceutical treatment, which reflected almost 71% of the total expenses for the management of stable disease. The mean annual per-patient cost was two to three times higher for those with advanced disease (stages III–IV) compared to those with stages I–II disease, and it doubled for “high-risk” patients (groups C–D) compared to “low-risk” patients (groups A–B).
Conclusion: The cost of COPD during the maintenance phase is remarkable, with the key cost driver found to be pharmaceutical treatment and social insurance funds the key payer for treating COPD patients in Greece. The cost of stable disease is proportional to the severity of COPD, and it is doubled in patients who belong to high-risk groups.

Keywords: stable COPD, direct cost, annual cost, GOLD stages, GOLD groups, Greece

Introduction

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a global health problem afflicting millions of people worldwide, as according to World Health Organization estimates 65 million people suffer from the disease.¹ In 2010, the Global Burden of Disease Study ranked COPD as the third leading cause of mortality and the ninth leading cause of disability-adjusted life years lost.^{2–3} In Greece, the prevalence of COPD was found to range from 3.5% (in general population) to 8.4% (in those aged >35 years with smoking history) and 18.4% (in individuals >30 years old);^{4–6} however, there are many studies supporting the idea that the disease remains largely underestimated and undiagnosed.^{4,7–10}

COPD places a major burden on health care systems, as given the prevalence of the disease and the duration of illness for those affected, medical expenditures for treating COPD and the indirect costs of morbidity can represent a substantial economic and social burden.^{11,12} In 2010, the economic burden of COPD in the United States was

Correspondence: Eirini Stafyla
 Respiratory Medicine Department,
 University Hospital of Larissa, Mezourlo
 (Biopolis), 41110 Larissa, Greece
 Tel +30 241 350 2896
 Fax +30 241 350 1563
 Email eirinistaf@hotmail.com

projected to be approximately US\$49.9 billion,¹³ while in Europe the cost of COPD was estimated to be €48.4 billion in 2011, of which €23.3 billion was referred to direct health care expenditures.¹⁴ In Greece, there are very few studies – using different methods – estimating the cost of COPD. A recent study reported a total annual per-patient cost of €1,730,¹⁵ while another study focusing on severe exacerbations reported a cost of €1,711 per severe exacerbation.¹⁶

The cost of stable disease in Greece had never been thoroughly explored. Very few studies have examined relationships between the costs and severity of the disease in recent years, all of them focusing on the cost of pharmaceutical treatment, while out-of-pocket payments are usually eliminated from many studies. The objective of the present study was to estimate the annual cost of COPD patient during the maintenance phase as well as to explore the relationships between the cost and disease severity and patients' out-of-pocket payments for the management of stable disease.

Methods

The study sample consisted of 245 COPD patients with stable disease, who visited the outpatient unit of the respiratory clinic of University General Hospital of Larissa, between January 2014 and December 2015. Patients eligible for inclusion were those aged over 40 years and those with diagnosis of COPD according to spirometry test (postbronchodilator forced expiratory volume in 1 second [FEV₁]/forced vital capacity <0.70).¹⁷ The study was approved by the University of Thessaly and University Hospital of Larissa Ethic Committees. All subjects gave their informed consent and allowed the use of their personal data for research purposes.

Data were collected retrospectively for a period of 12 months prior to patients' enrollment in the study. Demographic and clinical data were available from patients' medical records and from face-to-face (personal) interviews. Selected patients were classified into four stages of disease severity (based on FEV₁) and into four groups according to guidelines of the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD).¹⁷

Costs were calculated as mean values per patient, in euros (cost base year 2014). Cost estimates were conducted using the Activity Based Costing bottom-up approach, which identifies all resources directly employed for the provision of health care.¹⁸ Direct medical costs included pharmaceutical treatment of stable disease; medical visits for the management of chronic disease; diagnostic, functional, and imaging tests undergone during maintenance phase; and other chronic treatments such as long-term oxygen therapy

(LTOT) and vaccination (flu or pneumococcal). Direct non-medical costs included the cost of transportation for patient and patients' attendant. Patients' as well as payer's (social insurance funds) perspectives are taken into consideration. Exacerbation costs (costs for medication, medical tests, medical visits, oxygen therapy during exacerbation and hospitalization cost), and comorbid conditions costs were not included in the study.

Patients' pharmaceutical treatment during maintenance phase was recorded for a period of 12 months before patients' enrollment in the study using brand names. The pharmaceutical cost was calculated based on national pharmaceutical formulary prices. The cost of diagnostic, functional, and imaging tests for stable COPD were calculated based on prices set by the Ministry of Health.

Medical visits during the last 12 months were recorded from personal interview or patients' medical files when available. The mean cost for medical visits was set at €15 for visits to doctors contracted with social security funds, while visits to units of the national health system (NHS, outpatient units of public hospitals or health centers) were free of charge.

LTOT was calculated based on prices reimbursed by National Organization of Health Care Services Provision, while vaccination was calculated based on the prices set by the National Organization for Medicines.

COPD patients' out-of-pocket payments included direct medical costs such as co-payments for pharmaceutical treatment, diagnostic, functional, and imaging tests, and private payments for medical visits and direct nonmedical costs such as transportation expenses. Patients' co-payments for medication were calculated based on prices set by the Ministry of Health, while co-payments for diagnostic, functional, and imaging tests were calculated as 15% of the reimbursed prices, when tests were performed in private sector, while tests performed in NHS units had no out-of-pocket payments. Private payments for medical visits were recorded from patients' personal interview. Furthermore, to estimate the cost of transportation, patients were asked about the mode of transport they used to attend medical visits. The cost was calculated based on tickets cost or kilometric allowance.

Descriptive statistics were used to analyze the demographic and clinical characteristics of the study population. Continuous variables were expressed as mean ± standard deviation, while categorical variables were expressed as percentages. Independent samples *t*-test was also performed, and a cut-off point of $p < 0.05$ was used to denote statistical significance. Statistical analysis was performed using

Statistical Package for the Social Sciences version 20 (IBM Corp, Armonk, NY, USA).

Results

Our sample consisted of 245 patients, of which 231 (94.3%) were men (mean age of 69.5 years), 44.9% were smokers, 52.2% were ex-smokers, and 2.9% were non-smokers. At least one comorbidity was present in 83.3% of the participants. The demographic and clinical characteristics of COPD patients are presented in Table 1.

Table 1 Demographic and clinical characteristics of COPD patients (n=245)

Characteristic	Results
Age, years (mean [SD])	69.5 (8.8)
Gender, male (n [%])	231 (94.3)
BMI, kg/m ² (mean [SD])	28.9 (6)
Occupational exposure (n [%])	29 (11.8)
Working status (n [%])	
Retired	193 (78.8)
Working	39 (15.9)
Unemployed	13 (5.3)
Smoking habit (n [%])	
Current smoker	110 (44.9)
Ex-smoker	128 (52.2)
Nonsmoker	7 (2.9)
Pack-years (mean [SD])	79.6 (37.2)
Years with COPD (mean [SD])	6.7 (5.6)
LTOT (n [%])	54 (22)
NIV (n [%])	42 (17.1)
FEV ₁ % (mean [SD])	55.2 (19.9)
Respiratory symptoms (n [%])	
Cough	144 (58.8)
Sputum	172 (70.2)
Wheezing	140 (57.1)
Dyspnea	214 (87.3)
mMRC ≥ 2 (n [%])	125 (51)
CAT ≥ 10 (n [%])	122 (49.8)
Frequent comorbidities (n [%])	
Hypertension	121 (49.4)
Coronary heart disease	47 (19.2)
Chronic heart failure	26 (10.6)
Diabetes	47 (19.2)
Hyperlipidemia	48 (19.6)
Prostate diseases	35 (14.3)
Stages (GOLD) (n [%])	
Stage I	27 (11)
Stage II	118 (48.2)
Stage III	71 (29)
Stage IV	29 (11.8)
Groups (GOLD) (n [%])	
A	57 (23.3)
B	38 (15.5)
C	56 (22.9)
D	94 (38.4)

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; SD, standard deviation; BMI, body mass index; LTOT, long-term oxygen therapy; NIV, noninvasive ventilation; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; mMRC, modified Medical Research Council dyspnea scale; CAT, COPD Assessment Test; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease.

The mean number of exacerbations per patient was estimated at 0.91 per year. At least one exacerbation during the previous year was reported in 60.4% of patients, while 42% of the reported exacerbations required hospitalization (severe exacerbations). Frequent exacerbations (≥ 2 per year) were seen in 19.6% of patients.

According to GOLD classification, 40.8% of COPD patients had already severe or very severe disease based on FEV₁ (GOLD stages III–IV), while 61.3% were categorized in “high-risk” groups (GOLD groups C–D). Classification of patients in GOLD stages and groups are extensively shown in Table 1.

Direct medical costs

Maintenance medication of patients mainly included long-acting muscarinic antagonist (LAMA) + long-acting β_2 agonist (LABA) + inhaled corticosteroid (ICS) (40.4% of patients); LAMA monotherapy (24.1% of patients); LAMA + LABA (10.6% of patients); and LABA + ICS (9.8% of patients). Other medications (as combination or monotherapy) were reported in lower percentages. The pharmaceutical treatment cost during the maintenance phase was estimated at €731.52 per patient, which ranged from €310.73 to €1,220.56 depending on disease stages (I–IV) and from €444.58 to €91.23 depending on GOLD groups (A–D).

For the management of stable COPD, 1,762 medical visits were recorded (28.6% were follow-up visits and 71.4% were visits for prescription of medication), providing a mean number of 7.19 \pm 5 visits per patient. Furthermore, 71.7% of the visits were to NHS units (outpatient clinics of public hospitals or health centers) and 28.3% of the visits were to doctors contracted with social security funds. The mean annual per-patient cost was €42.18, of which €1.69 was out-of-pocket payments.

Laboratory, functional, and imaging tests included arterial blood gases, spirometry, chest radiography (X-ray and/or computed tomography) and other tests which COPD patients underwent during the maintenance phase. The mean cost for these tests was estimated at €22.40 per patient per year. Furthermore, the cost of other chronic treatments for COPD was found to be €12.68, which included LTOT and flu and/or pneumococcal vaccination.

Direct nonmedical costs

The mean cost of transportation for medical visits was €5.77 per patient per year. Transportation costs included the cost for patient and patients’ caregiver to attend at medical visits for the management of stable COPD.

Table 2 Annual per-patient costs during maintenance phase (€)

Cost categories	Total mean cost per patient	Percentage of total cost	Social insurance funds' expenses	Out-of-pocket payments per patient
Direct medical cost				
Pharmaceutical treatment	731.52 (522.36)	70.7	547.34 (387.96)	184.18 (142.58)
Medical visits	42.18 (72.23)	4.1	30.49 (56.84)	11.69 (25.85)
Laboratory/functional/imaging tests	22.40 (36.21)	2.2	21.10 (31.76)	1.30 (5.30)
Other treatments				
LTOT	200.94 (407.56)	19.4	200.94 (407.56)	0
Vaccination	11.74 (21.93)	1.1	11.74 (21.93)	0
Direct nonmedical cost				
Transportation	25.77 (30.92)	2.5	0	25.77 (30.92)
Total	1,034.55 (835.10)	100	811.61 (699.32)	222.94 (163.31)

Note: Data are presented as mean (±SD).

Abbreviations: LTOT, Long-Term Oxygen Therapy; SD, standard deviation.

COPD patient total annual cost

The mean annual cost of stable COPD was estimated at €1,034.55 per patient, out of which €811.61 were covered by social insurance funds and €222.94 by patients (out-of-pocket payments). Patient's cost analysis is presented in Table 2.

The mean annual cost for patients with mild to moderate disease (GOLD stages I–II) was €649.93, while for patients with severe to very severe disease (GOLD stages III–IV) it was €1,592.24 ($p < 0.001$). The mean annual per-patient cost according to stage of disease severity is depicted in Tables 3 and 4.

Furthermore, the annual total cost for patients of “high-risk” groups (GOLD groups C–D) was significantly higher compared to the cost for patients of “low-risk” groups (GOLD groups A–B) (€637.29 for “low-risk” vs €1,286.14 for “high-risk,” $p < 0.001$). The mean annual cost according to GOLD groups is shown in Tables 5 and 6.

Discussion

Our study explored the direct costs associated with the management of COPD during the maintenance phase, categorized

per social funds' expense and patient's out-of-pocket payments. The mean annual direct cost for each COPD patient was estimated at €1,034.55, out of which 78.5% corresponded to social fund expenses and 21.5% to out-of-pocket payments. The key cost driver of stable disease was chronic inhaled pharmaceutical treatment, which reflected almost 71% of the total expenditures for the management of stable COPD.

In the international literature, there are significant variations of COPD costs across countries.^{11,19–24} For example, in the study of Foo et al,²⁵ the annual direct costs of COPD per patient were found to vary widely, from \$504 (for South Korea) to \$9,981 (for the United States) (all costs were converted to US dollars [2013]). Another recent study from Italy showed that the direct cost of COPD was €2,932.20, of which €498.6 referred to pharmaceutical costs, €463.20 to outpatient costs, and €1,970.40 to hospitalization costs.²⁶ However, these results are not easily comparable with our study, because of geographic differences and because of different measurement methods across studies.

In Greece, the only study to have made an estimate of the total cost of COPD is the one of Souliotis et al,¹⁵ which reports

Table 3 Mean annual per-patient cost of COPD during maintenance phase according to GOLD stages based on FEV₁ (€)

Cost categories	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Direct medical cost				
Pharmaceutical treatment	310.73 (349.27)	560.02 (440.06)	976.81 (437.16)	1,220.56 (531.61)
Medical visits	35.93 (61.66)	35.51 (69.49)	54.51 (77.93)	45.00 (77.54)
Laboratory/functional/imaging tests	7.94 (6.32)	19.31 (37.39)	29.22 (41.20)	31.75 (29.22)
Other treatments				
LTOT	40.00 (207.85)	54.91 (222.65)	308.03 (466.58)	682.76 (521.20)
Vaccination	3.40 (3.10)	12.90 (23.79)	10.24 (19.48)	18.42 (27.25)
Direct nonmedical cost				
Transportation	10.23 (15.57)	22.58 (29.43)	29.78 (31.51)	43.40 (36.96)
Total	408.23 (503.19)	705.23 (596.79)	1,408.59 (742.00)	2,041.89 (858.19)

Note: Data are presented as mean (SD).

Abbreviations: COPD, chronic obstructive pulmonary disease; GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; FEV₁, forced expiratory volume in 1 second; LTOT, long-term oxygen therapy; SD, standard deviation.

International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease downloaded from https://www.dovepress.com/ by 141.255.27.11 on 15-Jan-2018 For personal use only.

Table 4 Mean annual expenses for social insurance funds and out-of-pocket payments per patient according to disease stages (I–IV) (€)

GOLD stage	Total mean cost per patient	Social insurance funds' expenses	Out-of-pocket payments per patient
Stage I	408.23 (503.19)	313.46 (405.66)	94.77 (119.28)
Stage II	705.23 (596.79)	532.93 (482.02)	172.30 (131.69)
Stage III	1,408.59 (742.00)	1,118.02 (649.84)	290.57 (143.44)
Stage IV	2,041.89 (858.19)	1,659.11 (730.56)	382.78 (174.86)

Note: Data are presented as mean (SD).

Abbreviation: SD, standard deviation.

that the total cost of COPD in Greece is €4,729.9, of which €2,809.70 was for direct medical costs (€335 for maintenance phase costs and €462.30 for additional resources cost [such as LTOT] while €1,512.40 was for exacerbations costs). However, due to the fact that in this study a different methodology was used (the study was based on expert opinion rather than patient-level data) and different parameters were taken into consideration, it is difficult to compare with the current study. A similar methodology as in our study (bottom-up approach) was used in the study of Geitona et al;¹⁶ however, their estimates referred only to the cost of severe exacerbations (€1,711 per severe exacerbation).

Other studies from Greece had studied only the cost of inhaled medication in COPD patients, with the most recent study reporting that the mean annual cost of COPD maintenance treatment per patient was €52.92.²⁷ Similar results were reported in the study of Tzovaras et al,²⁸ with the annual per-patient cost for COPD medication estimated at €97. Those studies concluded that there were slightly higher costs for maintenance medication compared with the present study, in which the pharmaceutical cost was estimated at €731.52 per patient per year. These differences in the pharmaceutical cost could be due to the fact that in this study the percentage of patients in early stages of the

disease (who might not received medication on a regular basis, but treatment only on-demand) was higher than in the abovementioned studies.

In the present study, the total direct maintenance cost was increased with disease progression according to GOLD classification in stages (I–IV) and groups (A–D). More specifically, regarding the cost according to disease severity, the mean annual per-patient cost was two to three times higher for those with advanced disease (stages III–IV) compared to those with mild to moderate disease (stages I–II). Similarly, the cost was doubled for patients in “high-risk” groups (groups C–D) compared to the “low-risk” patients (groups A–B). Similar results were also reported in our previous study, which only looked at the pharmaceutical cost of the disease,²⁷ and in the study of Boland et al,²⁹ which showed that GOLD stages and groups were strongly related with the total health care costs of COPD. Moreover, a study from Sweden supported that the costs of COPD were highly dependent on disease severity, with the mean total costs for a subject with very severe disease being 29 times higher than for a subject with mild COPD.¹¹

The pharmaceutical cost of stable disease proved proportional to the severity of COPD, varying from €310.73 to €1,220.56 depending on disease stages (I–IV) and from €444.58 to €91.23 depending on GOLD groups (A–D). This increase of medication cost was also evident in the study of Tzovaras et al,²⁸ where the annual per-patient cost for COPD medication started from €413 in patients with mild disease (stage I), rising to €892 and €1,948 in patients with stage III and stage IV disease, respectively. However, the study referred to prices before economic crisis, which differ from the present, thus being noncomparable with our findings. Furthermore, previous data recently published from our group showed that the annual treatment cost for stable disease ranged from €614.44 to €1,302.03 depending on disease stages (I–IV) and from €715 to €1,101.05 depending on GOLD groups (A–D).²⁷ These differences may be present

Table 5 Mean annual per-patient cost of COPD during maintenance phase according to GOLD groups (€)

Cost categories	Group A	Group B	Group C	Group D
Direct medical cost				
Pharmaceutical treatment	444.58 (410.77)	551.25 (406.61)	709.95 (534.45)	991.23 (497.39)
Medical visits	39.73 (74.03)	26.58 (53.55)	43.66 (75.25)	49.10 (75.80)
Laboratory/functional/imaging tests	14.52 (25.63)	25.53 (50.14)	20.46 (33.52)	27.07 (36.24)
Other treatments				
LTOT	18.95 (143.05)	125.53 (339.69)	159.11 (380.29)	366.70 (490.51)
Vaccination	14.22 (24.75)	12.36 (22.71)	6.73 (15.64)	12.96 (22.85)
Direct nonmedical cost				
Transportation	18.01 (24.78)	26.95 (35.03)	20.83 (24.56)	32.94 (34.49)
Total	550.01 (535.59)	768.20 (644.63)	960.74 (818.29)	1,480.00 (847.91)

Note: Data are presented as mean (SD).

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; LTOT, long-term oxygen therapy; SD, standard deviation.

Table 6 Mean annual expenses for social insurance funds and out-of-pocket payments per patient according to GOLD groups (A–D) (€)

GOLD groups	Total mean cost per patient	Social insurance funds' expenses	Out-of-pocket payments per patient
Group A	550.01 (535.59)	412.55 (414.35)	137.46 (124.82)
Group B	768.20 (644.63)	593.64 (560.72)	174.56 (131.00)
Group C	960.74 (818.29)	751.67 (678.60)	209.07 (158.99)
Group D	1,480.00 (847.91)	1,177.40 (726.54)	302.60 (163.85)

Note: Data are presented as mean (SD).

Abbreviations: GOLD, Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; SD, standard deviation.

in the early stages of the disease, probably due to the fact that patients with mild disease (the percentage of which was higher in the current study) might not receive medication on daily basis but only on demand.

In our study, 61.3% of the subjects who participated were classified to the “high-risk” groups (GOLD groups C–D). Similar results were reported in a previous study of our group, in which more than 60% of COPD patients were allocated to high-risk groups.³⁰ This large percentage of “high-risk” patients might be responsible for the significantly high percentage of patients (40.4%) receiving a triple combination therapy (LAMA + LABA + ICS) as maintenance medication. The study of Papala et al³¹ also confirmed that a large proportion of patients use triple combination therapy at all stages of the disease.

For the management of stable disease, 7.2 ± 5 medical visits were recorded per patient per year. This number seems to be extremely high as it does not include visits due to COPD exacerbations. However, most of these visits (71.4%) were for the prescription of inhaled COPD medication, due to the fact that medication in Greece is prescribed on a monthly or a 3-month basis, increasing the visits to GPs or specialists only for prescription of medication. Many medical visits were also reported in the study of Foo et al,²⁵ with the mean number of contacts with GPs ranging from 2.6 to 8.3 and the contacts with specialists ranging from 1.6 to 5.1 visits depending on different countries studied; however, these might include visits for exacerbations too. Furthermore, in the present study, 71.7% of the visits were at the NHS. In Greece, visits to these units are free of charge, and so it is obvious why most of the patients prefer to seek for medical assistance in public health facilities, as the economic downturn has significant consequences for patients with chronic diseases.²⁷

The presence of comorbidities was evident in our sample, as ~84% of COPD patients reported at least one concomitant disease, with the most common comorbid condition being hypertension (49.4%), followed by hyperlipidemia,

diabetes, coronary heart disease, and chronic heart failure. Our results agree with those reported in the GOLDEN study, which demonstrated a 82% presence of comorbid diseases, with hypertension, diabetes, and heart failure being the most frequent diseases mentioned (55.3%, 20.6%, and 19.4%, respectively).^{8,32} Mitonas et al³³ also reported arterial hypertension and coronary heart disease as the most frequent diseases in COPD patients. Comorbidities in patients with COPD impose a substantial economic burden as studies from many countries have shown that the cost of COPD is higher among those with comorbid conditions compared to those free of other diseases.^{34,35}

Our study has several limitations. In particular, it was designed to estimate the direct cost of COPD during the maintenance phase and not to evaluate the cost of exacerbations, which contributes to a significant proportion of the total cost in many studies,^{11,15,25–26} as well as the indirect cost of the disease. Due to the absence of related data, these costs could not be estimated. Another important limitation was that the large proportion of patients visited the NHS units which is free of charge, consequently leading to an underestimation of the cost of medical visits. A final limitation might be the small size of our population. However, our results can be generalized to the Greek population since University General Hospital of Larissa belongs to NHS hospitals and uses the official prices of all NHS hospitals. It should be noted that further research is needed on this topic in order for our results to be comparative and representative and to be able to conclude with more reliable estimates. Despite these weaknesses, a strength that should be noted is that our study showed that social insurance funds are the key payers for treating COPD patients.

Conclusion

The results of the present study demonstrate that the management of stable COPD in Greece is associated with significant economic burden, with pharmaceutical treatment found to be the key cost driver and social insurance funds the key payer for treating COPD patients. The cost of stable disease is shown to be proportional to the severity of COPD, and this is doubled in patients of “high-risk groups.”

Disclosure

The authors report no conflicts of interest in this work.

References

1. World Health Organization. *Chronic respiratory diseases. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – Burden of COPD*. Available from: <http://www.who.int/respiratory/copd/burden/en/index.html>. Accessed July 10, 2017.

2. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2095–2128.
3. Murray CJL, Vos T, Lozano R, et al. Disability-adjusted life years (DALYs) for 291 diseases and injuries in 21 regions, 1990–2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2197–2223.
4. Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, et al. COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J*. 2010;19(4):363–370.
5. Minas M, Koukousias N, Zintzaras E, Kostikas K, Gourgoulianis KI. Prevalence of chronic diseases and morbidity in primary health care in central Greece: an epidemiological study. *BMC Health Serv Res*. 2010;10:252.
6. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest*. 2004;125(3):892–900.
7. Kotrogianni F, Malli F, Gourgoulianis KI. Underdiagnosis of respiratory diseases during an economic downturn and the need for spirometry as a screening test. *J Bras Pneumol*. 2013;39(2):254–255.
8. Alexopoulos EC, Malli F, Mitsiki E, Bania EG, Varounis C, Gourgoulianis KI. Frequency and risk factors of COPD exacerbations and hospitalizations: a nationwide study in Greece (Greek Obstructive Lung Disease Epidemiology and health economics: GOLDEN study). *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:2665–2674.
9. Spyrtos D, Chloros D, Michalopoulou D, Sichletidis L. Estimating the extent and economic impact of under and overdiagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Chron Respir Dis*. 2016;13(3):240–246.
10. Minas M, Verrou-Katsarou I, Mystridou P, Apostolidou E, Hatzoglou C, Gourgoulianis KI. Two-year mortality of patients with COPD in primary health care: an observational study. *Int J Gen Med*. 2012;5:815–822.
11. Jansson SA, Backman H, Stenling A, Lindberg A, Rönmark E, Lundbäck B. Health economic costs of COPD in Sweden by disease severity – has it changed during a ten years period? *Respir Med*. 2013;107(12):1931–1938.
12. Ramsey SD, Sullivan SD. The burden of illness and economic evaluation for COPD. *Eur Respir J Suppl*. 2003;41:29s–35s.
13. Guarascio AJ, Ray SM, Finch CK, Self TH. The clinical and economic burden of chronic obstructive pulmonary disease in the USA. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2013;5:235–245.
14. European Lung White Book. *The economic burden of lung disease*. Available from: <http://www.erswhitebook.org/chapters/the-economic-burden-of-lung-disease/>. Accessed July 10, 2017.
15. Souliotis K, Kousoulakou H, Hillas G, Tzanakis N, Toumbis M, Vassilakopoulos T. The direct and indirect costs of managing chronic obstructive pulmonary disease in Greece. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:1395–1400.
16. Geitona M, Hatzikou M, Steiropoulos P, Alexopoulos EC, Bouros D. The cost of COPD exacerbations: a university hospital-based study in Greece. *Resp Med*. 2011;105:402–409.
17. The Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (Updated 2016). Available from: <http://www.goldcopd.org/>. Accessed July 10, 2017.
18. Wordworth S, Ludbrook A, Caskey F, et al. Collecting unit cost data in multicentre studies creating comparable methods. *Eur J Health Econ*. 2005;6:38–44.
19. Dal Negro RW, Tognella S, Tosatto R, Dionisi M, Turco P, Donner CF. Costs of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in Italy: the SIRIO study (social impact of respiratory integrated outcomes). *Respir Med*. 2008;102(1):92–101. Epub 2007 Sep 19.
20. Punekar YS, Shukla A, Müllerova H. COPD management costs according to the frequency of COPD exacerbations in UK primary care. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2014;9:65–73.
21. Kamusheva M, Dimitrova M, van Boven JF, et al. Clinical characteristics, treatment patterns, and socio-economic burden of COPD in Bulgaria. *J Med Econ*. 2017;20(5):503–509.
22. Wacker ME, Jörres RA, Schulz H, et al; COSYCONET-Consortium. Direct and indirect costs of COPD and its comorbidities: results from the German COSYCONET study. *Respir Med*. 2016;111:39–46.
23. Khakban A, Sin DD, FitzGerald JM, et al. Ten-year trends in direct costs of COPD: a population-based study. *Chest*. 2015;148(3):640–646.
24. De Miguel-Díez J, Carrasco-Garrido P, Rejas-Gutierrez J, et al. The influence of heart disease on characteristics, quality of life, use of health resources, and costs of COPD in primary care settings. *BMC Cardiovasc Disord*. 2010;10:8.
25. Foo J, Landis SH, Maskell J, et al. Continuing to confront COPD international patient survey: economic impact of COPD in 12 countries. *PLoS One*. 2016;11(4):e0152618.
26. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P, Tognella S, Iannazzo S. Costs of illness analysis in Italian patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD): an update. *Clinicoecon Outcomes Res*. 2015;7:153–159.
27. Stafyla E, Kerenidi T, Gerogianni I, Geitona M, Daniil Z, Gourgoulianis KI. The pharmacological cost of COPD during Greek economic crisis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2017;12:461–466.
28. Tzovaras NZ, Kouloumenta VN, Gourgoulianis KI. The economic impact of late detection of COPD in general practice. *Chest*. 2005;127(1):412–413.
29. Boland MR, Tsiachristas A, Krus AL, Chavannes NH, Rutten-van Molken MP. Are GOLD ABCD groups better associated with health status and costs than GOLD 1234 grades? A cross-sectional study. *Prim Care Respir J*. 2014;23(1):30–37.
30. Stafyla E, Kerenidi T, Gourgoulianis KI. Chronic obstructive pulmonary disease exacerbation frequency and severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2013;8:533–535.
31. Papala M, Kerenidi N, Gourgoulianis KI. Everyday clinical practice and its relationship to 2010 and 2011 GOLD guideline recommendations for the management of COPD. *Prim Care Respir J*. 2013;22(3):362–364.
32. Mitsiki E, Bania E, Varounis C, Gourgoulianis KI, Alexopoulos EC. Characteristics of prevalent and new COPD cases in Greece: the GOLDEN study. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2015;10:1371–1382.
33. Mitonas G, Juvana A, Daniil Z, Hatzoglou C, Gourgoulianis K. COPD patients' medical care and support in Greece during financial crisis. *Int J General Med*. 2016;9:401–407.
34. Mannino DM, Higuchi K, Yu TC, et al. Economic burden of COPD in the presence of comorbidities. *Chest*. 2015;148(1):138–150.
35. Wouters EF. Economic analysis of the confronting COPD survey: an overview of results. *Respir Med*. 2003;97(Suppl C):S3–S14.

International Journal of COPD

Publish your work in this journal

The International Journal of COPD is an international, peer-reviewed journal of therapeutics and pharmacology focusing on concise rapid reporting of clinical studies and reviews in COPD. Special focus is given to the pathophysiological processes underlying the disease, intervention programs, patient focused education, and self management protocols.

Submit your manuscript here: <http://www.dovepress.com/international-journal-of-chronic-obstructive-pulmonary-disease-journal>

Dovepress

This journal is indexed on PubMed Central, MedLine and CAS. The manuscript management system is completely online and includes a very quick and fair peer-review system, which is all easy to use. Visit <http://www.dovepress.com/testimonials.php> to read real quotes from published authors.