

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Κ.Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ:

Μελέτη Κλινικών, Λειτουργικών και Βιοχημικών

παραμέτρων στις παροξύνσεις ΧΑΠ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΚΟΥΤΣΟΚΕΡΑ ΑΓΓΕΛΑ

ΙΑΤΡΟΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2008

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Πνευμονολογίας

Σακελλαρίδης Νικόλαος

Καθηγητής Φαρμακολογίας

Δανιήλ Ζωή

Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

Γουργουλιάνης Κωνσταντίνος, Καθηγητής Πνευμονολογίας

Σακελλαρίδης Νικόλαος, Καθηγητής Φαρμακολογίας

Δανιήλ Ζωή, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας

Μολυβδάς Πασχάλης-Αδάμ, Καθηγητής Φυσιολογίας

Γερμενής Αναστάσιος, Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας

Σπελέτας Ματθαίος, Επίκουρος Καθηγητής Εργαστηριακής Ανοσολογίας

Χατζόγλου Χρυσή, Επίκουρος Καθηγήτρια Φυσιολογίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Το πραγματικό κέρδος αυτής της διατριβής για εμένα ίσως να μη βρίσκεται σε κανένα από τα επόμενα πολυσέλιδα κεφάλαια, αλλά να συμπυκνώνεται στα πρόσωπα που αναφέρονται στον πρόλογο αυτό και συνέβαλαν καθοριστικά στην ολοκλήρωση μιας σημαντικής φάσης της ζωής μου, εμπλουτίζοντας αυτή με γνώσεις και εμπειρίες.

Κατ' αρχήν θα ήθελα να εκφράσω τις ειλικρινείς μου ευχαριστίες στον καθηγητή κ. Κων/νο Γουργουλιάνη, ο οποίος μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω την παρούσα διατριβή και όλα αυτά τα χρόνια στάθηκε συμπαράστατης και αρωγός μου με τις συμβουλές και τις πολύτιμες παρατηρήσεις του. Η κριτική και οι συμβουλές που μου παρείχε συνέβαλαν καθοριστικά στη διαμόρφωση της ερευνητικής μου σκέψης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω ειλικρινά την επίκουρο καθηγήτρια κα Ζωή Δανιήλ, η οποία με την εμπιστοσύνη και την αμέριστη συμπαράστασή της με ενέταξε στη διαδικασία της έρευνας και της συγγραφής επιστημονικών μελετών, παρέχοντάς μου νέες ευκαιρίες επιστημονικού περιεχομένου.

Ευχαριστώ ακόμη, από καρδιάς, τον λέκτορα κ. Κων/νο Κωστίκα όχι μόνο επειδή αποτέλεσε πολύτιμο αρωγό κατά την πορεία εκπόνησης της παρούσας διατριβής συμβάλλοντας ουσιαστικά στην ολοκλήρωσή της, αλλά και επειδή η επιστημονική του βοήθεια αποτέλεσε για εμένα πηγή έμπνευσης.

Θα ήταν παράληψη τέλος να μην ευχαριστήσω την οικογένειά μου που όλα αυτά τα χρόνια στάθηκε στο πλευρό μου. Η διαρκής υποστήριξη, η αμέριστη υπομονή και η ενθάρρυνσή της μου έδωσαν δύναμη και κουράγιο καθ' όλη τη διάρκεια αυτής της προσπάθειας.

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Προσωπικές πληροφορίες

Όνοματεπώνυμο: Αγγέλα Κουτσοκέρα
Ημερομηνία γέννησης: 1 Ιανουαρίου 1979
Διεύθυνση κατοικίας: Κενταύρων 19, 40100 Τύρναβος
Τηλέφωνα: 24920-24122, 6945 590750
E-mail: ilkoy@otenet.gr

Εκπαίδευση

Απόφοιτος Γενικού Λυκείου Τυρνάβου, 1996 (Βαθμός απολυτηρίου 19⁶/₁₁)

Πτυχιούχος Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, 2003 (Βαθμός πτυχίου 7⁶³/₆₇ «Λίαν Καλώς»)

Ξένες Γλώσσες

Αγγλικά: Certificate of Proficiency, University of Michigan

Γαλλικά: Certificat de Langue Française

Ιταλικά: σεμινάριο διάρκειας 6 μηνών

Επαγγελματική Εμπειρία

- **15/4/2004-14/7/2004:** Τρίμηνη υποχρεωτική άσκηση στους τομείς Παθολογίας, Καρδιολογίας και Γενικής Χειρουργικής, Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
- **22/7/2004-30/9/2004:** Υπηρεσία υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Γόννων
- **1/10/2004-31/5/2005:** Υπηρεσία υπαίθρου, Πανεπιστημιακή Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Περιφερειακό Νοσοκομείο Λάρισας
- **1/6/2005-21/7/2005:** Υπηρεσία υπαίθρου, Κέντρο Υγείας Γόννων
- **15/3/2007-2/7/2007:** Ειδικότητα Παθολογίας, Παθολογική Κλινική Α', Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Περιοδικά

1. One year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life
V. Tsolaki, C. Pastaka, E. Karetsi, P. Zygooulis, **A. Koutsokera**, K.I. Gourgoulisanis, K. Kostikas
Respiratory Medicine 2008; 102(6): 904-11
Τύπος δημοσίευσης: original article
2. Biomarkers in the Exhaled Breath Condensate of healthy adults: mapping the path towards reference values
A. Koutsokera, S. Loukides, K.I. Gourgoulisanis, K. Kostikas
Curr Med Chem. 2008; 15(6): 620-30
Τύπος δημοσίευσης: review
3. Exhaled breath condensate in patients with asthma: implications for application in clinical practice

K. Kostikas, **A. Koutsokera**, S. Papiris, K.I. Gourgoulianis, S. Loukides
Clin Exp Allergy. 2008; 38(4): 557-65
Τύπος δημοσίευσης: review

4. Portable exhaled Nitric Oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season.
Kostikas K., Papaioannou A.I., Tanou K., **Koutsokera A.**, Papala M., Gourgoulianis K.I.
Chest 2008; 133: 906-913
Τύπος δημοσίευσης: original article
5. Discrimination of exudative pleural effusions based on multiple biological parameters.
Daniil Z.D., Zintzaras E., Kiriopoulos T., Papaioannou A., **Koutsokera A.**, Kastanis A., Gourgoulianis K.I.
Eur Respir J. 2007; 30(5): 957-964
Τύπος δημοσίευσης: original article
6. Serum levels of oxidative stress as a marker of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis.
Daniil Z.D., Papageorgiou E., **Koutsokera A.**, Kostikas K., Kiriopoulos T., Papaioannou A.I., Gourgoulianis K.I.
Pulm Pharmacol Ther. 2008; 21(1): 26-31
Τύπος δημοσίευσης: original article
7. Combined pulmonary fibrosis and emphysema in patients exposed to agrochemical compounds.
Z. Daniil, **A. Koutsokera**, K. Gourgoulianis
Eur Resp J. 2006; 27(2): 434
Τύπος δημοσίευσης: letter to the editor

**Δημοσιεύσεις σε
Ελληνικά Περιοδικά**

«Αιμόπτυση και διάχυτες παρεγχυματικές παθήσεις στην ακτινογραφία θώρακα»
Α. Δημουλής, **A. Κουτσοκέρα**, Ζωή Δανιήλ
Πνεύμων Συμπληρωματικό τεύχος 2007; 20(16): 67-68

Κεφάλαια Βιβλίων

«Μονογραφία Παιδιατρικής Πνευμονολογίας». Κεφάλαιο:
«Συμπύκνωμα Εκπνεόμενου Αέρα», τεύχος 7 (υπό δημοσίευση)
A. Κουτσοκέρα, Κ. Κωστίκας, Σ. Λουκίδης

«Επείγουσα Πνευμονολογία». Κεφάλαιο: «Οξεία δύσπνοια»
σελ. 121-141
Κ. Γουργουλιάνης, **A. Κουτσοκέρα**, Κ. Κωστίκας, Κ. Τανού,
Α. Παπαϊωάννου
Εκδόσεις Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

**Μεταφράσεις
Βιβλίων**

▪ **Emergencies in Respiratory Medicine** by Robert Parker, Catherine Thomas, Lesley Bennett
Oxford University Press

Ελληνική έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης (υπό δημοσίευση)

▪ **Oxford Handbook of Respiratory Medicine** by Stephen Chapman, Grace Robinson, John Stradling and Sophie West,
Oxford University Press

Ελληνική έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

▪ **Understanding Asthma (Family Doctor)** by Jon Ayres,
Family Doctor Publications Ltd (ISBN-10: 1898205132)

Ελληνική έκδοση: Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

**Επιστημονικές
Εργασίες σε Διεθνή
Συνέδρια**

1. Circulating endothelial progenitor cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (preliminary results)
A. Koutsokera, M. Ntalapascha, E. Zakynthinos, F. Malli, A.I. Papaioannou, K.I. Gourgoulisanis, Z. Daniil
ERS 2008
2. Exhaled nitric oxide in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension
A. Koutsokera, F. Malli, E. Zakynthinos, M. Ntalapascha, K. Kostikas, K.I. Gourgoulisanis, Z. Daniil
ERS 2008
3. Zinc and magnesium in serum and exhaled breath condensate of patients with obstructive lung diseases and healthy controls
K. Tanou, S. Zarogiannis, A.I. Papaionnou, **A. Koutsokera**, K. Georga, C. Tsolaki, K.I. Gourgoulisanis, K. Kostikas
ERS 2008
4. Oxidative stress in patients with pulmonary sarcoidosis: the role of systemic corticosteroids
A. Koutsokera, Z. Daniil, A.I. Papaioannou, T. Kiropoulos, A. Katsabeki, T. Kerenidi, K.I. Gourgoulisanis
ERS 2007
5. Serum levels of vascular endothelial growth factor in patients with systemic sclerosis: correlation with systolic pressure in the pulmonary artery
A. Papaioannou, Z. Daniil, E. Zakynthinos, K. Kostikas, **A. Koutsokera**, T. Kiropoulos, A. Ziogas, L. Sakkas, K. Gourgoulisanis
ERS 2007
6. Exhaled NO (FeNO) as a screening tool for asthma in young

**Επιστημονικές
Εργασίες σε
Ελληνικά Συνέδρια**

adults during pollen season
K. Kostikas, K. Tanou, A. Papaioannou, **A. Koutsokera**, M.
Papala, K.I. Gourgoulisanis
ATS 2007

1. Μεταβολές σε κλινικές, παθοφυσιολογικές και βιοχημικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ: αλληλοεξαρτώμενοι δείκτες περιγραφής της φυσικής πορείας της νόσου
A. Κουτσοκέρα, Κ. Κωστίκας, Ζ. Δανιήλ, Θ. Κυρόπουλος, Δ. Νικούλης, Κ. Τανού, Α. Γερμενής, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
2. Πνευμονική υπέρταση σε ασθενή με ετερόπλευρες βρογχεκτασίες και κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια
Ε. Καρέτση, Ζ. Δανιήλ, Ε. Ζακυνθινός, Φ. Καλαλά, Ε. Μπακράτση, **A. Κουτσοκέρα**, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
3. Συσχέτιση των επιπέδων του VEGF στον ορό με την πίεση στην πνευμονική αρτηρία και τη δύσπνοια σε ασθενείς με σκληρόδερμα
Α. Παπαϊωάννου, Ζ. Δανιήλ, Ε. Ζακυνθινός, Θ. Κυρόπουλος, **A. Κουτσοκέρα**, Α. Ζιώγας, Λ. Σακκάς, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
4. Διαφορική διάγνωση των εξιδρωματικών πλευριτικών συλλογών με τη χρήση πολλαπλών βιολογικών παραμέτρων
Α. Παπαϊωάννου, Ζ. Δανιήλ, Η. Ζινζαράς, Θ. Κυρόπουλος, **A. Κουτσοκέρα**, Ε. Τσιλιώνη, Σ. Οικονομίδη, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
5. Αξιολόγηση του εκπνεόμενου NO (FeNO) για τη διάγνωση άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε νέους ενήλικες
Α. Παπαϊωάννου, Κ.Θ. Κωστίκας, Κ. Τανού, **A. Κουτσοκέρα**, Μ. Παπαλά, Χ. Παστάκα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
6. Η σαρκοείδωση στην περιφέρεια της Θεσσαλίας: Επιδημιολογικά στοιχεία, διάγνωση και κλινικοεργαστηριακά χαρακτηριστικά της νόσου
Α. Προβατάς, Μ. Παρίση, Σ. Πέννα, Χ. Τσενίκογλου, **A. Κουτσοκέρα**, Ζ. Δανιήλ
12^ο Επιστημονικό Συνέδριο Φοιτητών Ιατρικής Ελλάδας
7. Το οξειδωτικό stress στον ορό ασθενών με ιδιοπαθή

πνευμονική ίνωση: συσχέτιση με κλινικούς και λειτουργικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου
Ζ. Δανιήλ, Ε. Παπαγεωργίου, **Α. Κουτσοκέρα**, Δ. Παπαδόπουλος, Θ. Κυρόπουλος, Κ. Κωστίκας, Κ.Ι. Γουργουλιάνης

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα

Ομιλίες

1. Μεταβολές σε κλινικές, παθοφυσιολογικές και βιοχημικές παραμέτρους κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ: αλληλοεξαρτώμενοι δείκτες περιγραφής της φυσικής πορείας της νόσου

16^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα

2. Το οξειδωτικό stress στον ορό ασθενών με ιδιοπαθή πνευμονική ίνωση: συσχέτιση με κλινικούς και λειτουργικούς δείκτες βαρύτητας της νόσου

14^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα

3. Οξειδωτικό stress και VEGF στον ορό ασθενών με πνευμονική σαρκοείδωση

Ημέρες Πνευμονολογίας 2006, Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

4. Κυκλοφορούντα πρόδρομα ενδοθηλιακά κύτταρα και πνεύμονας

Ημέρες Πνευμονολογίας 2006, Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

5. Παρακολούθηση φλεγμονής σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ

Ημέρες Πνευμονολογίας 2006, Πνευμονολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας

6. Παρουσίαση κλινικών περιστατικών
Κλινικό φροντιστήριο για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, Αιδηψός 2004

Διακρίσεις

1. “Portable exhaled Nitric Oxide as a screening tool for asthma in young adults during pollen season”
Kostikas K., Papaioannou A.I., Tanou K., Koutsokera A., Papala M., Gourgoulisanis K.I.
Chest 2008; 133: 906-913
 - **Editorial:** “Exhaled nitric oxide in asthma: from diagnosis, to monitoring, to screening: are we there yet?”
Natalia M. Grob and Raed A. Dweik. Chest 2008; 133: 837-839
 - **Εκπαιδευτική δραστηριότητα μέσω Medscape (0.25 AMA PRA Category 1 Credits)**
 - **Αναφορά στο Reuters Health Information (30/4/2008)**

- 2. Έπαινος για την καλύτερη ανακοίνωση:** Πνευμονική υπέρταση σε ασθενή με ετερόπλευρες βρογχεκτασίες και κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια
Ε. Καρέτση, Ζ. Δανιήλ, Ε. Ζακυνθινός, Φ. Καλαλά, Ε. Μπακράτση, Α. Κουτσοκέρα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
- 3. Βραβείο για έρευνα στην πνευμονική υπέρταση:**
Συσχέτιση των επιπέδων του VEGF στον ορό με την πίεση στην πνευμονική αρτηρία και τη δύσπνοια σε ασθενείς με σκληρόδερμα
Α. Παπαϊωάννου, Ζ. Δανιήλ, Ε. Ζακυνθινός, Θ. Κυρόπουλος, Α. Κουτσοκέρα, Α. Ζιώγας, Λ. Σακκάς, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα
- 4. Έπαινος για την καλύτερη ανακοίνωση:** Αξιολόγηση του εκπνεόμενου NO (FeNO) για τη διάγνωση άσθματος και αλλεργικής ρινίτιδας σε νέους ενήλικες
Α. Παπαϊωάννου, Κ.Θ. Κωστίκας, Κ. Τανού, Α. Κουτσοκέρα, Μ. Παπαλά, Χ. Παστάκα, Κ.Ι. Γουργουλιάνης
15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακα

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

Ελληνικοί όροι

- ΧΑΠ: Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Διεθνείς όροι

- ATS: American Thoracic Society, Αμερικανική πνευμονολογική εταιρεία
- BMI: Body mass index, δείκτης μάζας σώματος
- CCIS: Charlson's Comorbidity Index Score, δείκτης Charlson για την αξιολόγηση συνυπαρχόντων νοσημάτων
- CRP: C-reactive protein, C-αντιδρώσα πρωτεΐνη
- ERS: European Respiratory Society, Ευρωπαϊκή πνευμονολογική εταιρεία
- FEF_{25-75%}: forced expiratory flow 25-75%, δυναμική μεσοεκπνευστική ροή
- FEV₁: forced expiratory volume in one second, δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο
- FiO₂: fraction of inspired oxygen, ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου
- FVC: forced expiratory vital capacity, δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα
- GOLD: Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, Παγκόσμια πρωτοβουλία για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- H₂O₂: υπεροξείδιο του υδρογόνου
- ICAM-1: intercellular adhesion molecule-1, διακυτταρικό συνδετικό μόριο 1
- IL-6: interleukin 6, ιντερλευκίνη 6
- IV: intravenous, ενδοφλέβια
- LDL: low density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
- LTB₄: leukotriene B₄, λευκοτριένιο B₄
- MNA: Mini Nutritional Assessment, σύντομο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης κατάστασης θρέψης
- MRC: Medical Research Council, ιατρικό συμβούλιο ερευνών της Μεγάλης Βρετανίας
- N/A: not assessed, μη διεξαγωγή μέτρησης
- NF-κB: nuclear factor kappa B, πυρηνικός παράγοντας κάπα βήτα
- NO: nitric oxide, μονοξείδιο του αζώτου
- PaCO₂: partial arterial carbon dioxide tension, μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα
- PaO₂: partial arterial oxygen tension, μερική πίεση οξυγόνου
- PEEP: positive end-expiratory airway pressure, θετική τελοεκπνευστική πίεση
- PEFr: peak expiratory flow rate, μέγιστη εκπνευστική ροή
- pys: pack years, πακέτα-έτη
- ROS: reactive oxygen species, ελεύθερες ρίζες
- SAA: serum amyloid A, αμυλοειδές A του ορού
- SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire, σχετικό με αναπνευστικά νοσήματα ερωτηματολόγιο του νοσοκομείου Saint George
- TEAC: Trolox equivalent antioxidant capacity, αντιοξειδωτική δραστηριότητα πλάσματος
- TNF-α: tumor necrosis factor-α, παράγοντας νέκρωσης όγκων άλφα
- TSS: total symptom score, ολικό σκορ συμπτωμάτων
- WBC: white blood cells, λευκά αιμοσφαίρια

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Πρόλογος	11
Γενικό Μέρος	13
1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	14
1.1 Εισαγωγή	14
1.2 Διάγνωση και Κλινική αξιολόγηση	18
1.3 Φυσική ιστορία της ΧΑΠ	23
2. Παροξύνσεις Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας	25
2.1 Αιτιοπαθογένεια	25
2.2 Διαγνωστική και Κλινική προσέγγιση	28
2.3 Παθοφυσιολογικές διαταραχές	32
2.4 Βιολογικοί δείκτες (biomarkers)	35
2.5 Θεραπεία	44
2.6 Επίδραση των παροξύνσεων στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ	51
Ειδικό Μέρος	55
Εισαγωγή	56
Μέθοδος	57
Αποτελέσματα	63
Συζήτηση	72
Συμπεράσματα	80
Περίληψη	82
Περίληψη στα Αγγλικά (Abstract)	84
Βιβλιογραφία	86
Παράρτημα	109
1.1 Charlson's Comorbidity Index Score (CCIS)	110
1.2 Ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment (MNA)	111
1.3 Performance status, κλίμακα Karnofski	112
1.4 Ολικό σκορ συμπτωμάτων (TSS-total symptom score)	113
1.5 Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)	115

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συχνά παρουσιάζουν υποτροπιάζοντα επεισόδια επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους, τα οποία ονομάζονται παροξύνσεις ΧΑΠ. Αν και τα επεισόδια αυτά έχουν σημαντικές επιπτώσεις τόσο στους ίδιους τους ασθενείς όσο και στα συστήματα υγείας, εντούτοις η ετερογένειά τους καθιστά δύσκολη τη διατύπωση ενός σαφούς και κοινά αποδεκτού ορισμού. Σήμερα, οι παροξύνσεις ΧΑΠ διαγιγνώσκονται βάσει κλινικών κριτηρίων, όταν συγκεκριμένα συμπτώματα επιδεινώνονται πέρα από τη συνηθισμένη καθημερινή διακύμανσή τους, ενώ η σοβαρότητα της επιδείνωσης αξιολογείται σύμφωνα με τη χρήση των υπηρεσιών υγείας.

Πολλά δεδομένα υποδεικνύουν ότι οι παροξύνσεις ΧΑΠ επηρεάζουν τη φυσική ιστορία της ίδιας της ΧΑΠ, επιταχύνοντας το ρυθμό επιδείνωσής της. Το γεγονός αυτό συνδέει άρρηκτα τη βελτίωση της πρόγνωσης των ασθενών με την κατανόηση των παθοφυσιολογικών φαινομένων που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων και με τη δυνατότητά μας να τα αναχαιτίσουμε. Έως τώρα, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός μελετών έχει επικεντρωθεί στις λειτουργικές και φλεγμονώδεις μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ. Η αποκάλυψη των πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ κλινικών, λειτουργικών και φλεγμονωδών αλλοιώσεων αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρον έργο με σημαντικές προεκτάσεις στην καθημερινή κλινική πράξη.

Στο πλαίσιο των παραπάνω, στόχο της παρούσας μελέτης αποτέλεσε η προοπτική αξιολόγηση των μεταβολών μιας σειράς κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων σε νοσηλευόμενους ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ λοιμώδους αιτιολογίας, σε μια προσπάθεια να περιγραφεί η αλληλουχία γεγονότων που συνοδεύουν την ανάρρωση από μία παρόξυνση ΧΑΠ. Παράλληλα, ελέγχθηκε η υπόθεση ότι, κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ, η βελτίωση των λειτουργικών

και βιοχημικών παραμέτρων αντανακλά τη βελτίωση των συμπτωμάτων και αξιολογήθηκε η συσχέτιση των κλινικών παραμέτρων με τις λειτουργικές μεταβολές και τους βιολογικούς δείκτες. Εξετάστηκε επίσης η εκτίμηση ενός συνδυασμού πέντε συμπτωμάτων έναντι της μεμονωμένης αξιολόγησης της δύσπνοιας. Τέλος επιχειρήθηκε η αναγνώριση προγνωστικών παραγόντων ταχείας ανάρρωσης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Σύμφωνα με την GOLD¹ (Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease, Παγκόσμια πρωτοβουλία για τη Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) η Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί «αποτρέψιμη και θεραπεύσιμη νόσο που συνοδεύεται από ορισμένες σημαντικές εξωπνευμονικές επιπτώσεις, οι οποίες είναι δυνατόν να συμβάλλουν στη σοβαρότητα της κατάστασης του κάθε μεμονωμένου ασθενή. Η πνευμονική της παράμετρος χαρακτηρίζεται από μείωση της ροής του αέρα η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη και συσχετίζεται με παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση του πνεύμονα σε ερεθιστικά σωματίδια ή αέρια».

Ο παραπάνω ορισμός εκφράζει αιτιολογικά, παθογενετικά και κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου, ενώ παράλληλα αναφέρεται στις συστηματικές της εκδηλώσεις, επιτρέποντας να διαφανεί η μεγάλη της ετερογένεια σε επίπεδο κλινικού και παθολοανατομικού φαινοτύπου. Επιπρόσθετα, για πρώτη φορά γίνεται σαφής αναφορά στο φλεγμονώδη χαρακτήρα της ΧΑΠ. Η νέα αυτή διατύπωση απεικονίζει την πρόοδο που έχει σημειωθεί στην κατανόηση των υποκείμενων κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που διέπουν τη νόσο και μεταθέτει ακόμη περισσότερο το βάρος των ερευνητικών προσπαθειών στην κατανόηση των μηχανισμών αυτών και τη λεπτομερέστερη περιγραφή τους, με απώτερο σκοπό τη μελλοντική εφαρμογή αποτελεσματικότερων θεραπευτικών παρεμβάσεων.

1.1 Εισαγωγή

Η ΧΑΠ αποτελεί μία από τις σημαντικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως^{1, 2}. Αν και συχνά υποδιαγιγνώσκεται³, γεγονός που καθιστά δύσκολο τον ακριβή προσδιορισμό της επίπτωσής της, σήμερα θεωρείται ότι περίπου 14

εκατομμύρια άτομα πάσχουν από ΧΑΠ στις Ηνωμένες Πολιτείες Αμερικής και η νόσος καταγράφεται ως η τέταρτη αιτία θανάτου^{1, 4}, χωρίς να συνυπολογίζεται ότι και η ίδια αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για νοσήματα, όπως ο καρκίνος και τα καρδιαγγειακά επεισόδια⁵⁻⁷. Τα τελευταία χρόνια η επίπτωσή της έχει αυξηθεί δραματικά, έτσι ώστε να προβλέπεται ότι έως το 2020 θα αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτου και την πέμπτη σε συχνότητα νόσο με ακόμη μεγαλύτερο κοινωνικό και οικονομικό κόστος^{1, 8, 9}. Αυτή η ραγδαία αύξηση της συχνότητάς της θεωρείται ότι οφείλεται στη διαρκή αύξηση της καπνιστικής συνήθειας^{7, 10} και της μόλυνσης του περιβάλλοντος στις αναπτυσσόμενες χώρες¹¹.

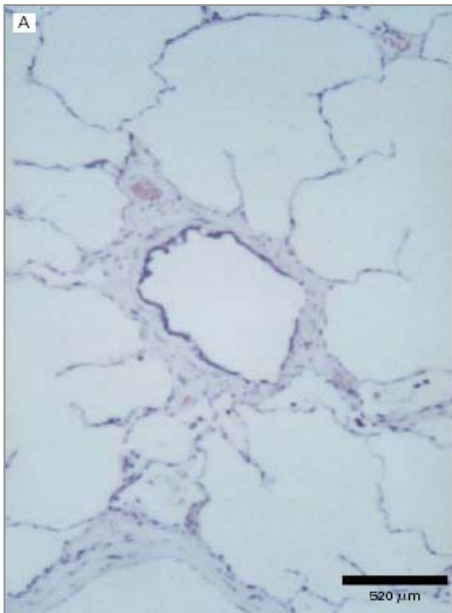
Αν και το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο αιτιολογικό παράγοντα πρόκλησης της ΧΑΠ, με το 90% των ασθενών να είναι πρώην ή νυν καπνιστές^{10, 12}, η εκδήλωσή της θεωρείται αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων¹³⁻¹⁵. Το γεγονός ότι μόλις 10-20% των καπνιστών αναπτύσσουν συμπτωματική νόσο⁷, καθώς και η παρατήρηση ότι ορισμένοι ασθενείς παρουσιάζουν σοβαρότερες εκδηλώσεις σε νεαρότερη ηλικία, συνηγορούν υπέρ αυτής της αλληλεπίδρασης, ενώ, σε μια μειοψηφία ασθενών, η σοβαρή ανεπάρκεια της αι αντιθρυπίνης αποδεδειγμένα αποτελεί γενετικό παράγοντα κινδύνου¹⁶. Εκτός από το κάπνισμα, άλλοι παράγοντες που θεωρείται ότι συμβάλλουν στην εκδήλωση της ΧΑΠ είναι η έκθεση σε εισπνεόμενες ουσίες του περιβάλλοντος, η ατμοσφαιρική ρύπανση, το κάδμιο, η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών ουσιών, οι λοιμώξεις, πιθανώς η κατάσταση θρέψης και το χαμηλό βάρος γέννησης, οι συνθήκες ανάπτυξης των πνευμόνων καθώς και η παρουσία άσθματος^{12, 17}. Σήμερα θεωρείται ότι σε άτομα με γενετική προδιάθεση η επίδραση ερεθιστικών ουσιών πυροδοτεί μία σειρά τοπικών και συστηματικών φλεγμονωδών διεργασιών, οι οποίες με τη σειρά τους οδηγούν σε ιστική

βλάβη και επακόλουθη ενεργοποίηση των μηχανισμών επούλωσης και αναδιαμόρφωσης (remodeling).

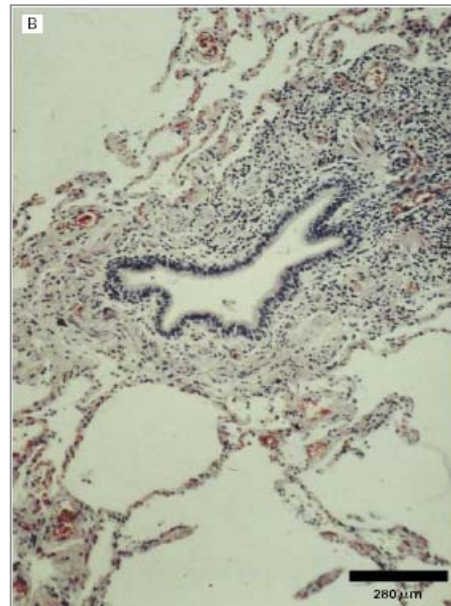
Στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται ένα ιδιαίτερα πολύπλοκο πρότυπο φλεγμονής που αφορά στην αύξηση του αριθμού των μακροφάγων, των Τ-λεμφοκυττάρων (κυρίως των CD8+) και σε σοβαρότερες περιπτώσεις των Β-λεμφοκυττάρων και των ουδετεροφίλων¹⁸. Τα κύτταρα αυτά απελευθερώνουν χημειοτακτικούς παράγοντες, οι οποίοι προσελκύουν ακόμη περισσότερα λευκοκύτταρα στον πνευμονικό ιστό αυξάνοντας τη φλεγμονή, το οξειδωτικό stress και την επακόλουθη ιστική βλάβη^{18, 19}. Ταυτόχρονα, παρατηρείται συστηματική έκφραση των παραπάνω τοπικών φαινομένων με αύξηση πρωτεϊνών οξειάς φάσης και κυτταροκινών στο περιφερικό αίμα²⁰.

Αποτέλεσμα των προαναφερθέντων φλεγμονωδών διεργασιών είναι η πρόκληση βλαβών σε τέσσερα διαφορετικά διαμερίσματα του πνεύμονα: τους κεντρικούς αεραγωγούς, τους περιφερικούς αεραγωγούς, το πνευμονικό παρέγχυμα και το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Αυτές οι βλάβες εκφράζονται άλλοτε σε άλλο βαθμό έτσι ώστε ο όρος ΧΑΠ να περιλαμβάνει τη **χρόνια βρογχίτιδα**, η οποία αφορά κυρίως απόφραξη των μικρών αεραγωγών και το **εμφύσημα**, το οποίο χαρακτηρίζεται από διεύρυνση των αεροχώρων και καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, απώλεια της ελαστικότητας του πνεύμονα και απόφραξη μικρών αεραγωγών (**Εικόνα 1**)^{1, 21}. Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις οδηγούν μια σειρά παθοφυσιολογικών διαταραχών, όπως υπερέκκριση βλέννας και δυσλειτουργία κροσσών, μείωση της ροής του αέρα, υπερδιάταση, διαταραχές ανταλλαγής αερίων και πνευμονική υπέρταση. Αν και η ακριβής συσχέτιση μεταξύ δομικών και λειτουργικών διαταραχών είναι δύσκολο να καθοριστεί, έχει διαπιστωθεί ότι η πρόοδος της ΧΑΠ από ήπια προς σοβαρή συνδυάζεται με πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών^{22, 23}.

Εικόνα 1: Παθολογοανατομικά ευρήματα της ΧΑΠ (Προσαρμοσμένη από Barnes et al.²¹)



A) Εγκάρσια διατομή μικρού αεραγωγού με **φυσιολογική δομή**, βατό αυλό και σχετικά λεπτό τοίχωμα με αρκετά κυψελιδικά στηρίγματα.



B) **Χρόνια βρογχίτιδα** με πάχυνση του τοιχώματος του αεραγωγού και διήθηση από λεμφοκύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα.



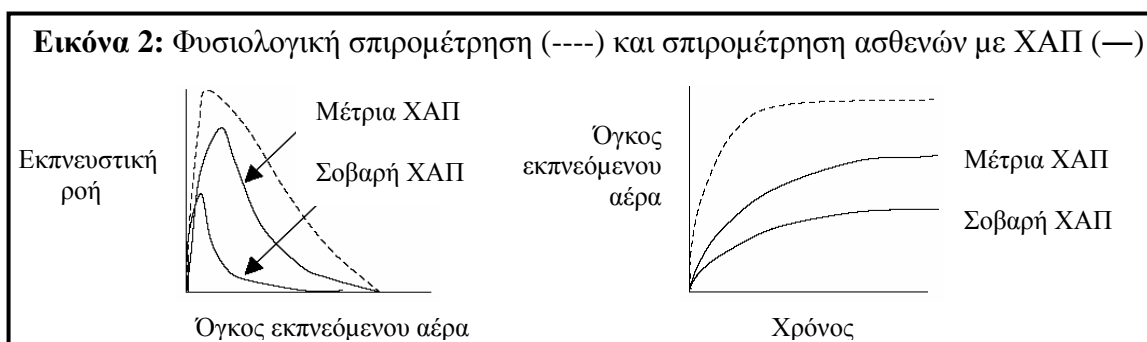
C) **Εμφύσημα** με καταστροφή των δομών περιφερικά του βρογχιολίου, καταστροφή των κυψελιδικών στηριγμάτων, σύμπτωση των τοιχωμάτων του αεραγωγού και διεύρυνση των αεροχώρων περιφερικά των τελικών βρογχιολίων.

Κάθε παρασκεύασμα έχει υποστεί χρώση με αιματοξυλίνη και ηωσίνη.

1.2 Διάγνωση και Κλινική αξιολόγηση

Η νόσος συνήθως ακολουθεί μία ύπουλη πορεία, αφού κατά το αρχικό της στάδιο παραμένει ασυμπτωματική. Το γεγονός αυτό εν μέρει οφείλεται στο ότι η υποκειμενική αντίληψη των συμπτωμάτων δεν εξαρτάται μόνο από τη λειτουργική κατάσταση του αναπνευστικού συστήματος, αλλά είναι άμεσα συνυφασμένη με τις δραστηριότητες των ασθενών, την προσωπικότητά τους και τους μηχανισμούς προσαρμογής που αυτοί αναπτύσσουν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η αντίληψη της δύσπνοιας, η οποία, αν και αντανακλά τις υποκείμενες παθοφυσιολογικές διαταραχές της νόσου, επηρεάζεται σαφώς και από τους παράγοντες που προαναφέρθηκαν^{24, 25}.

Προϋπόθεση για την κλινική διάγνωση αποτελεί η παρουσία αποφρακτικού προτύπου στη σπιρομέτρηση (**Εικόνα 2**), η οποία συνήθως πραγματοποιείται όταν ο ασθενής αναζητά ιατρική βοήθεια για συμπτώματα όπως ο βήχας, η παραγωγή πτυέλων και η δύσπνοια ή σπανιότερα στα πλαίσια ελέγχου ασυμπτωματικών ατόμων. Εκτός από το ρόλο της ως διαγνωστικό εργαλείο, η σπιρομέτρηση χρησιμοποιείται και για την ταξινόμηση της νόσου σε τέσσερα στάδια βαρύτητας κατά GOLD, όπως φαίνεται στον **Πίνακα 1**. Σημειώνεται ότι ενώ σε προηγούμενη εκδοχή της GOLD γινόταν αναφορά στο «στάδιο 0 ή σε κίνδυνο για ΧΑΠ», για ασθενείς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία και χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα, στην πιο πρόσφατη έκδοσή της αυτό το στάδιο παραλείπεται, λόγω απουσίας δεδομένων που να τεκμηριώνουν ότι άτομα σταδίου 0 μεταπίπτουν απαραίτητα στα επόμενα στάδια της ΧΑΠ¹.



Πίνακας 1: Ταξινόμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση μετά βρογχοδιαστολή¹

Στάδιο I: Ήπια	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ ≥ 80% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο II: Μέτρια	FEV ₁ /FVC < 0,70 50% ≤ FEV ₁ < 80% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο III: Σοβαρή	FEV ₁ /FVC < 0,70 30% ≤ FEV ₁ < 50% της προβλεπόμενης τιμής
Στάδιο IV: Πολύ σοβαρή	FEV ₁ /FVC < 0,70 FEV ₁ < 30% της προβλεπόμενης τιμής ή FEV ₁ < 50% της προβλεπόμενης τιμής και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

Συντμήσεις: FEV₁ (forced expiratory volume in one second, δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα σε ένα δευτερόλεπτο), FVC (forced expiratory vital capacity, δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα)

Η ταξινόμηση αυτή είναι ιδιαίτερα απλή και εύχρηστη, όμως ο καθορισμός συγκεκριμένων ορίων τιμών ανεξαρτήτως της ηλικίας των ασθενών, είναι πιθανόν να οδηγεί σε υποεκτίμηση της επίπτωσης της ΧΑΠ σε νεαρά άτομα, σε υπερεκτίμησή της σε ηλικιωμένους και σε εσφαλμένο χαρακτηρισμό του σταδίου σε ορισμένους ασθενείς^{26, 27}. Για το λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλες μέθοδοι κλινικής εκτίμησης της βαρύτητας που αξιολογούν τη σπιρομέτρηση σε συνδυασμό με επιπρόσθετες παραμέτρους, όπως για παράδειγμα τον δείκτη μάζας σώματος (BMI, body mass index), την ένταση της δύσπνοιας και την ικανότητα βάδισης κατά τη διάρκεια 6 λεπτών (δείκτης BODE)²⁸. Επιμέρους συμπτώματα, και κυρίως η δύσπνοια, ποσοτικοποιούνται με ειδικές κλίμακες^{25, 29} (**Εικόνα 3**), ενώ η αναπηρία και η συνολική ποιότητα ζωής των ασθενών αξιολογούνται με ειδικά διαμορφωμένα ερωτηματολόγια, όπως για παράδειγμα το σχετικό με αναπνευστικά νοσήματα ερωτηματολόγιο του νοσοκομείου Saint George (Saint George's Respiratory Questionnaire, SGRQ) (**Ενότητα 1.5 του Παραρτήματος**)³⁰. Η παρουσία παθολογικών ευρημάτων κατά την κλινική εξέταση επίσης βοηθά στην αξιολόγηση της βαρύτητας

της νόσου, αντανακλώντας τη σοβαρότητα της μείωσης της ροής αέρα, της διαταραχής στην ανταλλαγή αερίων και της υπερδιάτασης των πνευμόνων, χωρίς όμως να αποτελεί απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση.

Εικόνα 3: Κλίμακες αξιολόγησης της δύσπνοιας.

α) Οπτική αναλογική κλίμακα, **β)** Κλίμακα Borg και **γ)** Τροποποιημένη κλίμακα MRC (Medical Research Council, ιατρικό συμβούλιο ερευνών Μεγάλης Βρετανίας)²⁹.

Οι δύο πρώτες ποσοτικοποιούν άμεσα τη δύσπνοια, ενώ η τελευταία την αξιολογεί μέσω του περιορισμού των δραστηριοτήτων που αυτή προκαλεί.

α) Καθόλου δύσπνοια Μέγιστη δύσπνοια

β)

ΒΑΘΜΟΣ	ΔΥΣΠΝΟΙΑ
0	Καθόλου
0.5	Πολύ, πολύ ήπια (μόλις αντιληπτή)
1	Πολύ ήπια
2	Ήπια
3	Μέτρια
4	Κάπως σοβαρή
5	Σοβαρή
6	Πολύ σοβαρή
7	
8	
9	Πολύ, πολύ σοβαρή (σχεδόν μέγιστη)
10	Μέγιστη

γ)

0	Δεν παρουσιάζεται δύσπνοια, παρά μόνο κατά την έντονη άσκηση
1	Παρουσιάζεται δύσπνοια κατά τη βιαστική βάδιση σε επίπεδη διαδρομή ή σε βάδιση σε μικρή ανηφόρα
2	Εξαιτίας δύσπνοιας βαδίζει βραδύτερα από άτομα της ίδιας ηλικίας σε επίπεδη διαδρομή ή αναγκάζεται να σταματήσει για να ανασάνει όταν περπατά με το δικό του ρυθμό σε επίπεδη διαδρομή
3	Σταματά για να ανασάνει μετά από βάδιση σε περίπου 100 γιάρδες ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδη διαδρομή
4	Εξαιρετικά δυσπνοϊκός για να βγει από το σπίτι ή δύσπνοια όταν ντύνεται ή ξεντύνεται

Στα πλαίσια της συνολικής αξιολόγησης των ασθενών με ΧΑΠ και σύμφωνα με τις κλινικές ενδείξεις δεν θα πρέπει να παραλείπεται η διερεύνηση για συνυπάρχοντα νοσήματα³¹⁻³³ (Ενότητα 1.1 του Παραρτήματος), όπως ο καρκίνος³⁴, οι

καρδιαγγειακές παθήσεις³⁵, ο σακχαρώδης διαβήτης³⁶, η οστεοπόρωση³⁷, τα έλκη του πεπτικού συστήματος³⁸ και η κατάθλιψη³⁹, τα οποία εκδηλώνονται συχνότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ και ιδιαίτερα σε ηλικιωμένους. Παράλληλα, θα πρέπει να αξιολογούνται και οι συστηματικές εκδηλώσεις της ίδιας της ΧΑΠ^{40, 41}. Οι τελευταίες θεωρείται ότι αποτελούν έκφραση της υποκείμενης συστηματικής φλεγμονής, του αυξημένου οξειδωτικού stress, της ιστικής υποξίας και της καθιστικής ζωής των ασθενών και αφορούν κυρίως:

- Διαταραχές θρέψης λόγω αυξημένων ενεργειακών αναγκών και παθολογικού μεταβολισμού των αμινοξέων⁴².
- Απώλεια μυϊκής μάζας και δυσλειτουργία σκελετικών μυών⁴³.
- Καχεξία, στην πολυπαραγοντική αιτιοπαθογένεια της οποίας συμμετέχουν ενεργειακές και ορμονικές διαταραχές⁴⁴.
- Καρδιαγγειακές διαταραχές^{35, 45} λόγω του καπνίσματος, που αποτελεί κοινό παράγοντα κινδύνου για τη ΧΑΠ και τα καρδιαγγειακά νοσήματα, και λόγω της χρόνιας φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ και θεωρείται ότι συμβάλλει στην εκδήλωση καρδιαγγειακών διαταραχών.

Στη διαφορική διάγνωση της ΧΑΠ περιλαμβάνεται ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, όπως η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι βρογχεκτασίες, η φυματίωση, η αποφρακτική βρογχολίτιδα και η διάχυτη πανβρογχιολίτιδα⁴⁶, εντούτοις δυσκολότερο πρόβλημα αποτελεί η διάκρισή της από το άσθμα, ιδίως σε ηλικιωμένους ασθενείς όταν δεν υπάρχει σημαντική αναστρεψιμότητα στη σπιρομέτρηση. Ο **πίνακας 2** συνοψίζει τα βασικά χαρακτηριστικά της ΧΑΠ, όπως αυτά έχουν ήδη αναφερθεί στις προηγούμενες παραγράφους, και παρουσιάζει τις διαφορές της από το άσθμα⁴⁶⁻⁴⁸.

Πίνακας 2: Διαφορές μεταξύ άσθματος και ΧΑΠ⁴⁶⁻⁴⁸

Χαρακτηριστικά	Άσθμα	ΧΑΠ
Ηλικία έναρξης	Συνήθως νωρίς κατά την παιδική ηλικία, αλλά μπορεί να εκδηλωθεί σε οποιαδήποτε ηλικία	Σε ενήλικες μέσης ή μεγάλης ηλικίας
Ιστορικό καπνίσματος	Μπορεί να είναι μη καπνιστές, πρώην ή νυν καπνιστές	Συνήθως καπνιστές ή πρώην καπνιστές
Οικογενειακό ιστορικό	Ατοπίας ή άσθματος συχνά υπάρχει	Συνήθως δεν αποτελεί χαρακτηριστικό της νόσου
Αλληλεπίδραση γονιδίων-περιβάλλοντος	Τα αλλεργιογόνα είναι οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης φλεγμονής	Σωματίδια και αέρια είναι οι κύριοι παράγοντες πρόκλησης φλεγμονής
Ατοπία	Συχνό το ιστορικό ατοπίας, δοκιμασίες ατοπίας συνήθως θετικές	Δεν αποτελεί προεξάρχον χαρακτηριστικό, δοκιμασίες ατοπίας συνήθως αρνητικές
Φλεγμονή	Ηωσινοφιλική, χαρακτηρίζεται CD-4 κύτταρα	Ουδετεροφιλική, χαρακτηρίζεται από CD-8 κύτταρα
Εκπνεόμενο μονοξείδιο αζώτου (NO)	Συνήθως αυξημένο	Συνήθως φυσιολογικό
Πτύελα	Ηωσινοφιλία	Ουδετεροφιλία
Ανταπόκριση στα κορτικοστεροειδή	Μείωση φλεγμονής	Η φλεγμονή γενικά δεν ανταποκρίνεται
Ανατομική εντόπιση νόσου	Αεραγωγοί	Αεραγωγοί και παρέγχυμα
Απεικονιστικός έλεγχος θώρακα	Συνήθως φυσιολογικός	Συνήθως παθολογικός
Παροξύνσεις	Συχνές σε όλα τα στάδια σοβαρότητας της νόσου	Αυξάνονται σε συχνότητα καθώς αυξάνεται η σοβαρότητα της νόσου
Εξέλιξη νόσου	Χρόνια, αλλά δεν χαρακτηρίζεται ως εξελισσόμενη	Προοδευτικά εξελισσόμενη απόφραξη αεραγωγών
Ρυθμός μείωσης πνευμονικής λειτουργίας	Φυσιολογικός ή ελάχιστα επιταχυνόμενος	Επιταχυνόμενος
Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού	Φυσιολογικός σε ήπιο διαλείπον και ήπιο επιμένον άσθμα, σε όλα τα υπόλοιπα στάδια υπάρχει απόφραξη αεραγωγών	Η απόφραξη αεραγωγών αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου
Αναστρεψιμότητα απόφραξης	Χαρακτηριστική στο άσθμα	Περιορισμένη αναστρεψιμότητα
Διακύμανση μέγιστης ροής	Χαρακτηριστική στο άσθμα, συνήθως >20%	Συνήθως δεν υπάρχει καμία διακύμανση
Διαχυτική ικανότητα	Συνήθως φυσιολογική	Παθολογική όταν υπάρχει εμφύσημα

1.3 Φυσική Ιστορία της ΧΑΠ

Όπως έχει διαφανεί και από τα παραπάνω, η ΧΑΠ είναι μία προοδευτικά εξελισσόμενη νόσος της οποίας η φυσική ιστορία ποικίλει εξαιρετικά, έτσι ώστε ορισμένοι ασθενείς να παρουσιάζουν ταχεία επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα και άλλοι να παραμένουν σε μία σχετικά σταθερή λειτουργική κατάσταση για διάστημα πολλών ετών. Η έκβαση της νόσου για κάθε ασθενή, αν και δεν μπορεί να προβλεφθεί με ακρίβεια, είναι άμεσα συνυφασμένη με παράγοντες που επιταχύνουν ή αναχαιτίζουν τη μείωση του FEV₁ (forced expiratory volume in one second, δυναμικά εκπνεόμενος όγκος σε ένα δευτερόλεπτο)^{33, 49-51}.

Κομβικό σημείο για την εξέλιξη της ΧΑΠ αποτελεί η απομάκρυνση από τον αιτιογενετικό της παράγοντα. Το κάπνισμα έχει συσχετιστεί σαφώς με επιταχυνόμενη μείωση του FEV₁ και σε ορισμένους ασθενείς έχει παρατηρηθεί επάνοδος στο φυσιολογικό ρυθμό μείωσης μετά τη διακοπή του καπνίσματος^{52, 53}. Επιπρόσθετα, στη ΧΑΠ έχει φανεί ότι το επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας, όπως αυτή εκφράζεται με τον FEV₁, καθορίζει σε μεγάλο βαθμό και την επακόλουθη πορεία της νόσου, έτσι ώστε χειρότερη αναπνευστική κατάσταση να συσχετίζεται με ταχύτερη επιδείνωση και μικρότερη επιβίωση⁵⁰. Η παρουσία αναστρεψιμότητας στη βρογχοδιαστολή και η επίδραση της στο ρυθμό μείωσης του FEV₁ αποτελεί ζήτημα αμφιλεγόμενο στη βιβλιογραφία, με ορισμένες μελέτες να υποστηρίζουν τον θετικό και άλλες τον αρνητικό της ρόλο⁵⁰. Το ίδιο ισχύει και για την πιθανή προστατευτική δράση των βρογχοδιασταλτικών έναντι της επακόλουθης μείωσης του FEV₁^{54, 55}. Αντίθετα, η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, η οποία παρατηρείται περίπου στα δύο τρίτα ασθενών με ήπια ΧΑΠ, συσχετίζεται με ταχύτερη επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, ανεξάρτητα από τον αρχικό FEV₁⁵⁶.

Άλλοι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ είναι η υποξυγοναιμία⁵⁷, η παρουσία συνυπαρχόντων νοσημάτων³², η εκδήλωση συστηματικών εκδηλώσεων της ΧΑΠ, όπως η καχεξία⁵⁸, καθώς και οι παροξύνσεις⁵⁹, ο ρόλος των οποίων θα αναπτυχθεί με μεγαλύτερη λεπτομέρεια στη συνέχεια. Αντίθετα, θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η οξυγονοθεραπεία, τα προγράμματα αποκατάστασης και η χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών (με στόχο τη βελτίωση της υπεραντιδραστικότητας και τη μείωση της συχνότητας παροξύνσεων) οδηγούν σε βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των ασθενών⁵⁰.

2. Παροξύνσεις χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Η ΧΑΠ συχνά συνοδεύεται από επεισόδια επιδείνωσης των συμπτωμάτων, τα οποία οδηγούν σε συχνότερη χρήση των υπηρεσιών υγείας ενώ ταυτόχρονα επηρεάζουν αρνητικά τη φυσική ιστορία της νόσου. Παρά την ιδιαίτερη σημασία των παροξύνσεων ΧΑΠ, τόσο σε επίπεδο συστημάτων υγείας όσο και σε επίπεδο μεμονωμένων ασθενών, δεν έχει καταστεί εφικτή η διατύπωση ενός κοινά αποδεκτού ορισμού⁶⁰. Σύμφωνα με τις πιο πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD η παρόξυνση ΧΑΠ αποτελεί «ένα γεγονός που συμβαίνει κατά τη φυσική πορεία της νόσου και χαρακτηρίζεται από μεταβολή της δύσπνοιας, του βήχα ή/και των πτυέλων η οποία ξεπερνά την καθημερινή διακύμανση των συμπτωμάτων, είναι αιφνίδιας έναρξης και μπορεί να απαιτήσει τροποποίηση της συνηθισμένης φαρμακευτικής αγωγής σε ασθενή που πάσχει από υποκείμενη ΧΑΠ»¹. Η παραπάνω διατύπωση δεν αναφέρεται σε αντικειμενικούς διαγνωστικούς δείκτες, αλλά είναι περιγραφική, αποκαλύπτοντας έμμεσα την ελλιπή κατανόηση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που διέπουν τις παροξύνσεις ΧΑΠ.

2.1 Αιτιοπαθογένεια

Η αιτιοπαθογένεια των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη όμως η κατανόησή της είναι ζωτικής σημασίας για την επίτευξη πιο στοχευμένης και αποτελεσματικής θεραπείας. Χαρακτηριστικό παράδειγμα επιτυχούς παρέμβασης στη μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων αποτέλεσε η ευρεία εφαρμογή προγραμμάτων εμβολιασμού για τη γρίπη^{61, 62}. Αν και αρκετοί παράγοντες έχουν συσχετιστεί με την εκδήλωση των παροξύνσεων ΧΑΠ, μεταξύ των οποίων ιοί, βακτήρια και κοινοί παράγοντες μόλυνσης (Πίνακας 3), εντούτοις στο ένα τρίτο των περιπτώσεων δεν είναι εφικτό να τεκμηριωθεί η επίδραση κάποιου συγκεκριμένου αιτίου¹.

Πίνακας 3: Αίτια παροξύνσεων ΧΑΠ (Προσαρμοσμένος από Wedzicha et al.⁶³)

<p>Ιοί</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Ρινοϊοί (κοινό κρυολόγημα)▪ Coronavirus▪ Ιοί Influenza A και B▪ Parainfluenza▪ Αδενοϊοί▪ Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV) <p>Άτυποι μικροοργανισμοί</p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Chlamydia pneumoniae</i>▪ <i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<p>Βακτήρια</p> <ul style="list-style-type: none">▪ <i>Haemophilus influenzae</i>▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i>▪ <i>Moraxella catarrhalis</i>▪ <i>Staphylococcus aureus</i>▪ <i>Pseudomonas aeruginosa</i> <p>Κοινοί παράγοντες μόλυνσης</p> <ul style="list-style-type: none">▪ Διοξειδίο αζώτου▪ Σωματίδια▪ Διοξειδίο του θείου▪ Όζον
---	---

Ιογενείς λοιμώξεις

Οι παροξύνσεις ΧΑΠ συχνά πυροδοτούνται από λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, οι οποίες είναι συνηθέστερες κατά τους χειμερινούς μήνες⁶⁴, και σημαντικό ποσοστό των παροξύνσεων συνοδεύεται από συμπτώματα κρυολογήματος. Αν και η ταυτοποίηση των ιών δεν είναι εύκολη τεχνικά, σήμερα θεωρείται ότι οι ρινοϊοί, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το κοινό κρυολόγημα, αποτελούν τη συχνότερη αιτία των παροξύνσεων. Ειδικότερα, στη μελέτη των Seemungal και συν. παρατηρήθηκε ότι ποσοστό 64% των παροξύνσεων συνοδεύταν από συμπτώματα κρυολογήματος μέχρι και 18 ημέρες πριν το επεισόδιο της παροξύνσης. Μάλιστα στο 40% των παροξύνσεων ανιχνεύτηκαν ιοί, το 58% των οποίων ήταν ρινοϊοί⁶⁵. Κλινικά, οι ιοί συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη συχνότητα και σοβαρότητα παροξύνσεων καθώς και με αύξηση ορισμένων δεικτών φλεγμονής, όπως το ινωδογόνο και η ιντερλευκίνη 6 (interleukin-6, IL-6)⁶⁵. Ειδικότερα η αύξηση των επιπέδων της IL-6 σε δείγμα προκλητής απόχρεμψης ήταν μεγαλύτερη όταν οι παροξύνσεις συνδυάζονταν με συμπτώματα κοινού κρυολογήματος⁶⁶.

Υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόκληση ιογενών παροξύνσεων ΧΑΠ. Όσον αφορά τους ρινοϊούς, το 90% προσκολλώνται στο επιθήλιο των

αεραγωγών μέσω υποδοχέων ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1, διακυτταρικό συνδετικό μόριο 1), ενώ το υπόλοιπο 10% χρησιμοποιεί μέλη της οικογένειας υποδοχέων LDL (low density lipoprotein, λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας) επάγοντας παράλληλα την έκφραση των υποδοχέων ICAM-1⁶⁷. Μετά την προσκόλλησή τους οι ρινοϊοί δρουν χημειοτακτικά προσελκύοντας και ενεργοποιώντας φλεγμονώδη κύτταρα^{67, 68}, αυξάνοντας την παραγωγή ελευθέρων ριζών⁶⁹ και διεγείροντας τον πυρηνικό παράγοντα κάπα βήτα (nuclear factor kappa B, NF-κB)⁷⁰, ο οποίος αποτελεί κομβικό σημείο των μονοπατιών φλεγμονής. Οι ιογενείς λοιμώξεις επηρεάζουν επίσης την έκφραση γονιδίων^{70, 71} και αυξάνουν την παραγωγή ουσιών με βρογχοσυσπαστική δράση, όπως την ενδοθηλίνη-1⁷².

Βακτηριακές λοιμώξεις

Βρογχοσκοπικές μελέτες αναφέρουν ότι τουλάχιστον 50% των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ έχουν υψηλή συγκέντρωση βακτηριδίων στους κατώτερους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων^{73, 74}. Εντούτοις ο ακριβής ρόλος των βακτηριδίων σε αυτό το κλινικό πλαίσιο είναι δύσκολο να καθοριστεί επειδή σημαντικό ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ έχουν αποικισμένους με βακτήρια αεραγωγούς, ακόμη και όταν βρίσκονται σε φάση σταθερότητας. Το γεγονός αυτό καθιστά επισφαλή τον χαρακτηρισμό ενός μικροβίου ως υπεύθυνου για την παρόξυνση και η απομόνωση ενός μικροοργανισμού δεν αποκαλύπτει σαφώς τον αιτιολογικό παράγοντα της παρόξυνσης. Οι πιθανοί οδοί μέσω των οποίων τα βακτήρια μπορεί να οδηγήσουν στην παθογένεση των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι οι ακόλουθοι: (1) πρωτοπαθής λοίμωξη των κατώτερων αεραγωγών, (2) δευτεροπαθής λοίμωξη αεραγωγών μετά από προηγούμενη ιογενή λοίμωξη και (3) επίδραση βακτηριακών αντιγόνων τα οποία επάγουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα και ηωσινοφιλική φλεγμονή^{75, 76}.

Σε σταθερή ΧΑΠ, ο αποικισμός των αεραγωγών με βακτήρια έχει συσχετιστεί με τη σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών⁷⁷, την καπνιστική συνήθεια⁷⁷ και τη συχνότητα των παροξύνσεων⁷⁸, ενώ το βακτηριακό φορτίο έχει συσχετιστεί με την ένταση της φλεγμονής, όπως αυτή εκφράζεται μέσω ποικίλων βιολογικών δεικτών⁷⁹. Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων βακτήρια απομονώνονται στα πτύελα σε ποσοστό 40-60% των ασθενών⁷⁶, ενώ έχει φανεί ότι ασθενείς με πυώδη απόχρεμψη είναι πιθανότερο να έχουν θετικές καλλιέργειες συγκριτικά με ασθενείς με βλενώδη απόχρεμψη⁸⁰. Η ταυτοποίηση των μικροβιακών παθογόνων, αν και δύσκολη, μπορεί να γίνει με διάφορες μεθόδους, μεταξύ των οποίων κλασική καλλιέργεια πτυέλων, καλλιέργεια υλικού κατώτερων αεραγωγών που λαμβάνεται με βρογχοσκόπηση, ορολογικό έλεγχο για βακτηριακά αντιγόνα και χρήση μοριακών τεχνικών της μικροβιολογίας⁷⁵. Το παθογόνο που απομονώνεται συχνότερα είναι ο *H. influenzae*, ενώ επίσης απομονώνονται και άλλοι μικροοργανισμοί όπως *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* και *Pseudomonas aeruginosa*. Γενικά, θεωρείται ότι παροξύνσεις που αποδίδονται σε *H. influenzae* και *M. catarrhalis* συνδυάζονται με υψηλά επίπεδα τοπικών δεικτών φλεγμονής⁸¹, ενώ παροξύνσεις που χαρακτηρίζονται από σοβαρότερη λειτουργική επιδείνωση είναι πιθανότερο να οδηγήσουν σε απομόνωση *P. aeruginosa* και *H. influenzae* (αν και στην τελευταία περίπτωση είναι επίσης πιθανότερος ο αποικισμός των αεραγωγών)⁸².

2.2 Διαγνωστική και Κλινική Προσέγγιση

Η διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ ξεκινά από το ιστορικό, σε μια προσπάθεια τεκμηρίωσης της προϋπάρχουσας νόσου και προσδιορισμού της γενικής κατάστασης του ασθενή πριν από το επεισόδιο της παρόξυνσης. Στοιχεία από το ιστορικό που θα πρέπει να καταγράφονται, όποτε αυτό είναι εφικτό, αφορούν την τιμή του FEV₁ σε

σταθερή κατάσταση, τη διάρκεια της επιδείνωσης ή το χρόνο εμφάνισης των συμπτωμάτων, τον αριθμό των παροξύνσεων κατά το προηγούμενο έτος, τα συνυπάρχοντα νοσήματα και την παρούσα θεραπεία⁸³. Η διάγνωση των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι κλινική και βασίζεται στην επιδείνωση των συμπτωμάτων, όπως αυτή περιγράφεται από τον ίδιο τον ασθενή ή καταγράφεται στα ημερολόγια/ερωτηματολόγια των κλινικών μελετών^{1,83}. Η αύξηση του όγκου των πτυέλων, του πυώδους χαρακτήρα τους και της δύσπνοιας θεωρούνται μείζονα συμπτώματα, ενώ ο βήχας, ο συριγμός, η κυνάγχη και τα συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, όπως η ρινική συμφόρηση/καταρροή θεωρούνται ελάσσονα⁸⁴. Γενικά, για λόγους σαφήνειας, πολλοί ερευνητές ορίζουν ως παρόξυνση ΧΑΠ την εκδήλωση τουλάχιστον δύο από τα παραπάνω συμπτώματα (από τα οποία το ένα τουλάχιστον πρέπει να είναι μείζον) για χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 48 ωρών⁸⁴⁻⁸⁶.

Στην πλειοψηφία τους οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ δεν είναι ποτέ ασυμπτωματικοί, αλλά έχουν «καλές και κακές» ημέρες, με λιγότερα ή περισσότερα συμπτώματα αντίστοιχα. Κατά την έναρξη των παροξύνσεων, η επιδείνωση των συμπτωμάτων αποτελεί τον συχνότερο λόγο αναζήτησης ιατρικής βοήθειας, με 60-90% των ασθενών να αναφέρουν επίταση της δύσπνοιας, 26-70% αύξηση της παραγωγής πτυέλων και 42-60% αποβολή πυώδους απόχρεμψης^{84, 86}. Ειδικότερα η δύσπνοια θεωρείται το σημαντικότερο σύμπτωμα σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, όχι μόνο λόγω της συχνότητας εμφάνισής της, αλλά και λόγω της άμεσης επίδρασης που έχει στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Για την περιγραφή της οι ασθενείς χρησιμοποιούν μία μεγάλη ποικιλία εκφράσεων, οι οποίες αντανακλούν την πολυπαραγοντική της φύση και τον υποκειμενικό της χαρακτήρα^{87, 88}. Συχνά περιγράφεται έμμεσα, με αναφορά στις δραστηριότητες που την εκλύουν, αλλά στις περισσότερες περιπτώσεις γίνεται αντιληπτή ως αυξημένη εισπνευστική προσπάθεια^{89, 90}. Η επίδραση ψυχολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, ιδιαίτερα στο πλαίσιο των επειγόντων περιστατικών,

περιπλέκει ακόμη περισσότερο την αξιολόγησή της και καθιστά δύσκολη την παρακολούθηση μικρών μεταβολών της σε σύντομο χρονικό διάστημα^{91, 92}. Για το λόγο αυτό έχουν χρησιμοποιηθεί ειδικά διαμορφωμένα ερωτηματολόγια και κλίμακες (**Εικόνα 2**) τα οποία είναι εύχρηστα, εφαρμόζονται γρήγορα και παρέχουν μια αντικειμενικότερη εικόνα της έντασης του συμπτώματος και των μεταβολών του.

Αν και η αυξημένη παραγωγή πτυέλων επίσης αποτελεί συχνό φαινόμενο κατά την εκδήλωση παροξύνσεων ΧΑΠ, η μεταβολή του χρώματος των πτυέλων αποτελεί ένα από τα πιο αξιόπιστα σημεία για τη διάγνωση ενός επεισοδίου παρόξυνσης. Ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ συνήθως περιγράφουν αποβολή βλενωδών πτυέλων κατά τις πρωινές ώρες ή ακόμη και καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας. Η μεταβολή του χρώματος των πτυέλων σε κιτρινόχροα ή πρασινόχροα κατά την εκδήλωση παροξύνσεων τυπικά συνδυάζεται με υψηλό βακτηριακό φορτίο^{80, 93} και έχει χρησιμοποιηθεί για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων που αφορούν στη χορήγηση αντιβιοτικών^{84, 93, 94}.

Ενώ τα συμπτώματα κατέχουν κομβικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ, τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης και πολύ περισσότερο του εργαστηριακού ελέγχου δεν συμμετέχουν στον ορισμό της νόσου. Εντούτοις, ο ρόλος τους είναι ιδιαίτερα σημαντικός για τη συνολική εκτίμηση των ασθενών, για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με το κλινικό πλαίσιο στο οποίο θα παρασχεθεί η θεραπεία καθώς και για τον αποκλεισμό εναλλακτικών διαγνώσεων, όπως η πνευμονία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, ο πνευμοθώρακας, η υπεζωκοτική συλλογή, η πνευμονική εμβολή και η καρδιακή αρρυθμία^{1, 2}. Κατά την κλινική εξέταση ιδιαίτερη προσοχή απαιτείται όταν παρατηρούνται σημεία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας, χρήση επικουρικών μυών, παράδοξη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, κεντρική κυάνωση, περιφερικό οίδημα, αιμοδυναμική αστάθεια και μειωμένο επίπεδο συνείδησης¹. Τα παραπάνω σημεία αποτελούν τη συνισταμένη πολλών παραγόντων (κατάσταση του ασθενούς πριν την

παρόξυνση, συνυπάρχοντα νοσήματα, αίτιο και σοβαρότητα παρόξυνσης), η παρουσία τους υποδηλώνει τη βαρύτητα της συνολικής κατάστασης του ασθενούς και η μεταβολή τους αποτελεί χρήσιμο οδηγό για την παρακολούθηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία.

Ταξινόμηση Βαρύτητας

Η ανάγκη δημιουργίας ενός κοινού κώδικα για το χαρακτηρισμό των παροξύνσεων ΧΑΠ οδήγησε σε κλίμακες ταξινόμησης της βαρύτητας που βασίζονται στον αριθμό και το είδος των συμπτωμάτων ή στη χρήση των υπηρεσιών υγείας^{1, 2, 60}. Ήδη από το 1987, οπότε ο Anthonisen και οι συνεργάτες του μελέτησαν τη χορήγηση αντιβιοτικών σε ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ⁸⁴, περιγράφηκε η ταξινόμηση της νόσου βάσει συμπτωμάτων, η οποία χρησιμοποιείται ευρέως έως και σήμερα (**Πίνακας 4**). Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες των ATS (American Thoracic Society, Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία) και ERS (European Respiratory Society, Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία), οι παροξύνσεις ΧΑΠ μπορούν να ταξινομηθούν σε τρεις βαθμίδες ανάλογα με τη χρήση των υπηρεσιών υγείας: *Επιπέδο I* όταν αντιμετωπίζονται στο σπίτι, *Επιπέδο II* όταν απαιτείται νοσηλεία και *Επιπέδο III* όταν οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια η οποία χρειάζεται εξειδικευμένη θεραπεία ή αντιμετώπιση σε μονάδα εντατικής θεραπείας. Πιο πολύπλοκα συστήματα ταξινόμησης που συνδυάζουν κλινικά ευρήματα και χρήση υπηρεσιών υγείας έχουν επίσης περιγραφεί στη βιβλιογραφία, αλλά η εφαρμογή τους στην κλινική πράξη και στις κλινικές μελέτες είναι περιορισμένη⁶⁰.

Πίνακας 4: Ταξινόμηση βαρύτητας παροξύνσεων ΧΑΠ^{60, 84}

Στάδιο 1 (σοβαρή)	Αύξηση όγκου πτυέλων, αύξηση πυώδους χαρακτήρα πτυέλων και αύξηση δύσπνοιας
Στάδιο 2 (μέτρια)	Οποιαδήποτε δύο από τα παραπάνω
Στάδιο 3 (ήπια)	Ένα από τα παραπάνω και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα ελάσσονα συμπτώματα: <ul style="list-style-type: none">▪ Κυνάγχη ή ρινική καταρροή για τις προηγούμενες 5 ημέρες▪ Πυρετός χωρίς άλλη εμφανή αιτία▪ Αύξηση συριγμού▪ Αύξηση βήχα▪ Αύξηση αναπνευστικής συχνότητας σε ποσοστό >20% της βασικής συχνότητας▪ Αύξηση της καρδιακής συχνότητας σε ποσοστό >20% της βασικής συχνότητας

2.3 Παθοφυσιολογικές διαταραχές

Αν και οι παθοφυσιολογικές μεταβολές που συνοδεύουν τα επεισόδια παρόξυνσης δεν είναι γνωστές με ακρίβεια, οι ερευνητικές προσπάθειες των τελευταίων ετών συνέβαλαν σημαντικά στην καλύτερη κατανόησή τους. Ιδιαίτερα διαφωτιστικές αποδείχθηκαν οι μελέτες ασθενών με σοβαρές παροξύνσεις ΧΑΠ υπό μηχανικό αερισμό⁹⁵⁻⁹⁷, οι οποίες αποκάλυψαν μεταξύ άλλων το σημαντικό ρόλο της υπερδιάτασης των πνευμόνων σε αυτό το κλινικό πλαίσιο. Πολύ λιγότερες είναι οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με τις παροξύνσεις ΧΑΠ ήπιας και μέτριας βαρύτητας^{86, 98, 99}, όμως θεωρείται ότι κατά βάση μοιράζονται τα ίδια παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά με τις σοβαρές παροξύνσεις και ότι διαφέρουν κυρίως ως προς την ένταση των διαταραχών¹⁰⁰.

Κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ, ενώ ο κατά λεπτό αερισμός μπορεί να είναι φυσιολογικός, το πρότυπο της αναπνοής είναι διαταραγμένο και χαρακτηρίζεται από αυξημένη συχνότητα και μειωμένο αναπνεόμενο όγκο. Η προσπάθεια αντιρρόπησης των παραπάνω παθοφυσιολογικών φαινομένων οδηγεί σε αύξηση της εισπνευστικής ροής και σε υπερδιάταση. Ο πρώτος μηχανισμός έχει ως αποτέλεσμα την παράταση της διάρκειας

της εκπνοής, ενώ ο δεύτερος αυξάνει τον τελοεκπνευστικό όγκο και τη λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα, επιτρέποντας την ανάπτυξη μεγαλύτερων εκπνευστικών ροών μέσω μείωσης της αντίστασης των αεραγωγών και αύξησης της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων¹⁰¹. Εντούτοις, κατά την επίτευξη της νέας θέσης ισορροπίας υπάρχει αδυναμία επιστροφής των πνευμόνων στη φυσιολογική υπολειπόμενη λειτουργική χωρητικότητα, γεγονός που οδηγεί σε δυναμική υπερδιάταση. Η τελευταία σε συνδυασμό με τη μειωμένη μηχανική απόδοση των αναπνευστικών μυών προκαλεί αύξηση του έργου της αναπνοής και της ενδογενούς θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης (positive end-expiratory airway pressure, PEEP) καθιστώντας ευκολότερη την εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας¹⁰².

Η αναπνευστική ανεπάρκεια που εκδηλώνεται στα πλαίσια των παροξύνσεων ΧΑΠ αποτελεί το αποτέλεσμα αδυναμίας των αντιρροπιστικών μηχανισμών να επαναφέρουν το διαταραγμένο σύστημα στην φυσιολογική του κατάσταση. Τόσο η υποξυγοναιμία όσο και η υπερκαπνία επηρεάζονται από τις διαταραχές της μηχανικής του πνεύμονα και από την αδυναμία της αναπνευστικής αντλίας να διατηρήσει επαρκή αερισμό, ενώ ειδικότερα η υπερκαπνία μπορεί να εκδηλωθεί κατά την οξυγονοθεραπεία ασθενών με ΧΑΠ λόγω άρσης του υποξικού ερεθίσματος διέγερσης της αναπνοής. Οι διαταραχές του αερισμού αποτελούν επακόλουθο της φλεγμονής των αεραγωγών, της υπερέκκρισης βλέννας και του βρογχόσπασμου. Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση της κατανάλωσης οξυγόνου λόγω αυξημένου έργου των αναπνευστικών μυών, ενώ η προκαλούμενη υπερκαπνία και οξέωση μειώνουν περαιτέρω την απόδοση των αναπνευστικών μυών επιδεινώνοντας ακόμη περισσότερο την αναπνευστική ανεπάρκεια και τροφοδοτώντας το φαύλο κύκλο παθοφυσιολογικών διαταραχών. Τα παραπάνω φαινόμενα σε συνδυασμό οδηγούν σε σειρά αιμοδυναμικών διαταραχών που καταλήγουν στην αύξηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης και στην επιβάρυνση των δεξιών καρδιακών κοιλοτήτων.

Από όλα τα συμπτώματα που περιγράφουν ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, αυτό που χαρακτηριστικά αποτελεί αποτέλεσμα των παραπάνω σύνθετων παθοφυσιολογικών διαταραχών είναι η δύσπνοια. Η υποξυγοναιμία, το αυξημένο έργο αναπνοής και η επακόλουθη κόπωση των αναπνευστικών μυών συμβάλλουν στην εκδήλωσή της^{25, 88}, ενώ θεωρείται ότι η ανισορροπία μεταξύ της νευρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και απόδοσης των αναπνευστικών μυών επηρεάζει την αντίληψη της⁸⁸. Αν και ασθενείς με παρόμοια πνευμονική λειτουργία μπορεί να διαφέρουν εξαιρετικά ως προς την ένταση της δύσπνοιας που αναφέρουν, έχει φανεί ότι κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ η ένταση της δύσπνοιας συσχετίζεται καλύτερα με την εισπνευστική χωρητικότητα, η οποία αποτελεί δείκτη υπερδιάτασης των πνευμόνων⁹⁸.

Λειτουργικός έλεγχος αναπνευστικού και παροξύνσεις ΧΑΠ

Η αξιολόγηση των παραμέτρων της σπιρομέτρησης κατά την εκδήλωση, την εξέλιξη και την υποχώρηση των παροξύνσεων ΧΑΠ παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον κυρίως λόγω του γεγονότος ότι πρόκειται για μία εξέταση εύκολα πραγματοποιήσιμη και ευρέως διαθέσιμη. Η μελέτη των Seemungal και συνεργατών παρακολούθησε προοπτικά 101 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ για διάστημα 2,5 ετών⁸⁶. Οι ασθενείς κατέγραφαν καθημερινά τα συμπτώματά τους και τη μέγιστη εκπνευστική ροή (peak expiratory flow rate, PEFr), ενώ μία υποομάδα 34 ατόμων πραγματοποιούσε καθημερινά σπιρομέτρηση. Πριν την εκδήλωση παροξύνσεων δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές μεταβολές της PEFr ή του FEV₁ που να καθιστούν εφικτή την πρόβλεψη ενός επακόλουθου επεισοδίου παρόξυνσης. Επιπρόσθετα, κατά την εκδήλωση των παροξύνσεων υπήρχε μικρή μεταβολή των PEFr, FEV₁ και FVC. Η PEFr συσχετιζόταν με την επίταση της δύσπνοιας, ενώ σημαντική επιδείνωση της σπιρομέτρησης κατά την έναρξη των επεισοδίων συσχετίστηκε με βραδύτερη ανάρρωση. Αν και 91 ημέρες μετά την παρόξυνση 7% των ασθενών δεν είχε

επανέλθει στην προ του επεισοδίου κατάσταση, κατά την περίοδο ανάρρωσης διαπιστώθηκε ότι ο μέσος χρόνος βελτίωσης της PEFR ήταν παρόμοιος με το μέσο χρόνο ύφεσης των συμπτωμάτων. Αντίστοιχα ευρήματα περιγράφηκαν και στη μελέτη των Niewoehner και συν. σύμφωνα με την οποία ασθενείς με υψηλότερες τιμές FEV₁ κατά την εκδήλωση των παροξύνσεων και βελτίωση του FEV₁>100ml τις δύο πρώτες ημέρες θεραπείας ήταν λιγότερο πιθανό να παρουσιάσουν θεραπευτική αποτυχία και δυσμενή έκβαση⁹⁹.

Το πρότυπο μεταβολής του λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ επίσης παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον καθώς αποκαλύπτει πτυχές της φυσικής ιστορίας των παροξύνσεων^{98, 103}. Η μεταβολή (Δ) του FEV₁ κατά τη διάρκεια της ανάρρωσης έχει φανεί ότι συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη μεταβολή στην αντίληψη της δύσπνοιας και τη μεταβολή δεικτών φλεγμονής (IL-6, TNF- α)¹⁰⁴, ενώ, σύμφωνα με πρόσφατη μεταανάλυση, οι μεταβολές αυτές επηρεάζονται και από τη φαρμακευτική αγωγή και κυρίως από τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών^{105, 106}. Τα παραπάνω ευρήματα προάγουν την κατανόηση των φαινομένων που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων και μελλοντικά μπορεί να συμβάλουν στο σχεδιασμό πιο αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ.

2.4 Βιολογικοί δείκτες (biomarkers)

Αν και η αλληλουχία των γεγονότων που οδηγεί από την αρχική σχετικά αυτοπεριοριζόμενη φλεγμονή του καπνίσματος στη χρόνια επίμονη φλεγμονώδη αντίδραση της ΧΑΠ είναι ελάχιστα γνωστή, είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια αποτελεί φλεγμονώδη νόσο, τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο¹⁰⁷, και ότι η εκδήλωση των παροξύνσεων συμβάλλει καθοριστικά

στην επίταση της προϋπάρχουσας φλεγμονής^{108, 109}. Η ενεργοποίηση των φλεγμονωδών κυττάρων και η επακόλουθη ιστική βλάβη έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτταροτοξικών ουσιών (π.χ. ελεύθερες ρίζες - reactive oxygen species, ROS) οι οποίες τροφοδοτούν τον φαύλο κύκλο ιστικής καταστροφής, είτε άμεσα είτε μέσω παραγωγής άλλων κυτταροτοξικών μεσολαβητών¹¹⁰. Έως σήμερα αρκετοί βιολογικοί δείκτες έχουν προσδιοριστεί στο πλαίσιο των παροξύνσεων ΧΑΠ συγκριτικά με τη σταθερή νόσο, ενώ λιγότεροι αξιολογήθηκαν με διαδοχικές μετρήσεις κατά τη διάρκεια των επεισοδίων παρόξυνσης. Αν και μόνο η περιγραφή των μεταβολών τους είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα καθώς αποκαλύπτει παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που διέπουν τη νόσο, παράλληλα βρίσκονται σε εξέλιξη προσπάθειες για την αξιολόγηση του κλινικού ρόλου των βιολογικών δεικτών στην ταξινόμηση της βαρύτητας των παροξύνσεων¹¹¹, στην πρόγνωση της έκβασής τους¹¹²⁻¹¹⁴ ή στη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων^{115, 116}.

Βιολογικοί δείκτες αξιολόγησης της φλεγμονής των αεραγωγών

Σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ η παρατηρούμενη φλεγμονή του τραχειοβρογχικού δέντρου χαρακτηρίζεται από αύξηση του αριθμού των μακροφάγων και των CD8+ T λεμφοκυττάρων στο τοίχωμα των αεραγωγών καθώς και των ουδετεροφίλων στον αυλό των αεραγωγών^{117, 118}. Κατά την εκδήλωση των παροξύνσεων σημειώνεται σημαντική μεταβολή των χαρακτήρων της τοπικής φλεγμονής, η οποία σηματοδοτείται από την παραγωγή χημειοτακτικών ουσιών και τη συσσώρευση ουδετεροφίλων ή σε ορισμένες περιπτώσεις ηωσινοφίλων¹¹⁷. Στις περιπτώσεις σοβαρών παροξύνσεων προεξάρχει η ουδετεροφιλική φλεγμονή η οποία συνοδεύεται από ταυτόχρονη επαγωγή της έκκρισης χημειοτακτικών ουσιών που προσελκύουν τα ουδετερόφιλα. Η τοπικά αυξημένη γονιδιακή έκφραση των υποδοχέων CXCR1 και 2 καθώς και η αυξημένη παραγωγή IL-8, LTB4 (leukotriene-B4, λευκοτριένιο B4) και μυελοπεροξειδάσης αποτελούν γεγονότα που

θεωρείται ότι εκφράζουν την ουδετεροφιλική φλεγμονώδη αντίδραση, συμμετέχοντας παράλληλα στην ανάπτυξή της^{119, 120}. Ειδικότερα η LTB₄, κατά το στάδιο εκδήλωσης μιας παροξύνσης, χρεώνεται περίπου το 30% της συνολικής χημειοτακτικής δραστηριότητας, ενώ κατά τη διάρκεια της θεραπείας η IL-8, η LTB₄ και η μυελοπεροξειδάση μειώνονται σταδιακά. Σε αντιδιαστολή με ό,τι συμβαίνει στις σοβαρές παροξύνσεις, σε ορισμένους ασθενείς με ήπιες παροξύνσεις παρατηρείται σημαντική αύξηση του αριθμού των ηωσινοφίλων τόσο στο βλεννογόνο των αεραγωγών όσο και στον αυλό^{121, 122}. Αν και η αιτία της προκαλούμενης ηωσινοφιλίας δεν είναι απολύτως γνωστή θεωρείται ότι οι ιογενείς λοιμώξεις μπορεί να συμμετέχουν στην εκδήλωσή της, εφόσον οι ιοί του αναπνευστικού έχουν την ικανότητα να παράγουν μία σημαντική χημειοτακτική ουσία των ηωσινοφίλων, την εοταξίνη¹²³.

Αποτέλεσμα των παραπάνω φαινομένων που συμβαίνουν στο τραχειοβρογχικό δένδρο είναι η τοπική παραγωγή χημικών ουσιών, οι οποίες χρησιμεύουν ως βιολογικοί δείκτες (biomarkers) έκφρασης της υποκείμενης παθολογικής διεργασίας. Τα τελευταία χρόνια η ανάπτυξη νέων τεχνικών έχει καταστήσει εφικτή την μη επεμβατική ανίχνευση μιας πλειάδας ουσιών στον εκπνεόμενο αέρα, στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα και στην απόχρεμψη. Σήμερα, αντικείμενο έντονων ερευνητικών προσπαθειών αποτελεί τόσο η επίλυση μεθοδολογικών ζητημάτων των παραπάνω τεχνικών όσο και ο προσδιορισμός νέων βιολογικών δεικτών σε παθήσεις που προσβάλλουν άμεσα ή έμμεσα το αναπνευστικό σύστημα¹²⁴⁻¹²⁶.

Ένας από τους πιο ελπιδοφόρους δείκτες στον εκπνεόμενο αέρα είναι το μονοξείδιο του αζώτου (nitric oxide, NO), μία ουσία που παράγεται από την L-αργινίνη υπό την επίδραση του ενζύμου NO συνθάση. Αν και η αξία του ιδιαίτερα στην παρακολούθηση του άσθματος έχει ανοίξει το δρόμο για την κλινική του χρήση, εντούτοις ο ρόλος του στη ΧΑΠ παραμένει λιγότερο σαφής¹²⁷. Κατά την εκδήλωση των

παροξύνσεων της ΧΑΠ έχει βρεθεί ότι τα επίπεδα του NO αυξάνονται κυρίως όταν συνυπάρχουν συμπτώματα κοινού κρυολογήματος¹²⁸. Επιπρόσθετα, αν και τα επίπεδά του είναι υψηλότερα από τα φυσιολογικά, εντούτοις δεν επηρεάζονται άμεσα από τη θεραπευτική αγωγή (ακόμη και όταν αυτή περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή) και η υποχώρησή τους διαρκεί αρκετούς μήνες μετά το επεισόδιο της παρόξυνσης. Αυτό το πρότυπο μεταβολής διαφέρει από το πρότυπο του άσθματος υποδηλώνοντας διαφορετικούς φλεγμονώδεις μηχανισμούς παραγωγής του NO στις δύο καταστάσεις¹²⁹.

Το συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα λαμβάνεται ψύχοντας τον εκπνεόμενο αέρα και η διαδικασία συλλογής είναι εντελώς μη επεμβατική. Ο εξεταζόμενος αναπνέει ήρεμα με σταθερό ρυθμό (tidal breathing) μέσω ενός επιστομίου για 10 έως 15 λεπτά και ο εκπνεόμενος αέρας οδηγείται μέσω βαλβίδων μονής κατεύθυνσης στο εσωτερικό της διάταξης, όπου πραγματοποιείται η ψύξη του, και συλλέγεται σε υγρή ή στερεή μορφή. Στο υλικό που συλλέγεται μπορεί να προσδιοριστεί μια πλειάδα ουσιών, οι οποίες προκύπτουν από δειγματοληψία ολόκληρου του αναπνευστικού συστήματος. Στις παροξύνσεις ΧΑΠ, οι έως τώρα μελέτες έχουν επικεντρωθεί στη μέτρηση του υπεροξειδίου του υδρογόνου (H_2O_2)¹³⁰⁻¹³², των εικοσανοειδών (LTB₄¹³³, 8-isoPGF_{2α}^{133, 134}), των κυτταροκινών^{134, 135} και των ολικών πρωτεϊνών¹³⁵. Για όλες από τις προαναφερθείσες ουσίες διαπιστώθηκε αρχική αύξηση των επιπέδων τους κατά την εκδήλωση των παροξύνσεων και σταδιακή ελάττωσή τους κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Ειδικότερα, όσον αφορά το H_2O_2 , παρατηρήθηκε μια μικρή, αλλά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων του και της έκφρασης του επιτόπου A27 των ουδετεροφίλων του περιφερικού αίματος, γεγονός που αποτελεί ένδειξη συστηματικών επιπτώσεων της τοπικής φλεγμονής των αεραγωγών¹³².

Όσον αφορά τον προσδιορισμό βιολογικών δεικτών σε δείγματα πτυέλων, αυτός μπορεί να πραγματοποιηθεί είτε σε αυτόματη είτε σε προκλητή απόχρεμψη. Μελέτες σε

ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ και αυτόματη πυώδη απόχρεμψη διαπίστωσαν υψηλά επίπεδα μυελοπεροξειδάσης, ουδετεροφιλικής ελαστάσης και LTB₄^{120, 136}, ενώ επεισόδια που αποδόθηκαν σε *Moraxella catarrhalis* ή *Haemophilus influenzae* συνοδεύονταν από υψηλότερες συγκεντρώσεις TNF-α (tumor necrosis factor-α, παράγοντας νέκρωσης όγκων α) και ουδετεροφιλικής ελαστάσης⁸¹. Όπως αναφέρθηκε και για τους δείκτες στο συμπύκνωμα του εκπνεόμενου αέρα έτσι και στην περίπτωση της αυτόματης απόχρεμψης παρατηρήθηκε υποχώρηση των δεικτών φλεγμονής κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής^{120, 136}. Η μέθοδος της προκλητής απόχρεμψης έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ για τη μελέτη της φλεγμονής των αεραγωγών. Παρά τους περιορισμούς της, που αφορούν το γεγονός ότι είναι ημιεπεμβατική μέθοδος η οποία δύσκολα εφαρμόζεται κατ' επανάληψη και έχει σημαντική προφλεγμονώδη δράση¹³⁷⁻¹⁴⁰, έχει αποκαλύψει σημαντική αύξηση των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1⁷², μεταλλοπρωτεϊνών, όπως η MMP-9¹⁴¹, και κυτταροκινών, όπως η IL-6⁶⁶, η IL-8¹⁴² και ο TNF-α¹⁴².

Βιολογικοί δείκτες αξιολόγησης της συστηματικής φλεγμονής

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος, η οποία συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις. Στη μετάβαση των παθοφυσιολογικών μεταβολών από το τοπικό στο συστηματικό επίπεδο θεωρείται ότι συμμετέχουν τρεις μηχανισμοί: 1) άμεση διαρροή ελευθέρων ριζών και κυτταροκινών στην κυκλοφορία του αίματος, 2) ενεργοποίηση λευκών αιμοσφαιρίων του περιφερικού αίματος από φλεγμονώδεις παράγοντες που εκλύονται τοπικά στον πνεύμονα και 3) απελευθέρωση φλεγμονωδών παραγόντων από τα λευκά αιμοσφαίρια ή/και κύτταρα του πνευμονικού ιστού κατά την εξέλιξη της νόσου¹⁴³. Κατά την διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ παρατηρείται επίταση της προϋπάρχουσας φλεγμονής των αεραγωγών

και ταυτόχρονη αύξηση της συστηματικής φλεγμονώδους αντίδρασης (Πίνακας 5) πιθανότατα μέσω των προαναφερθέντων μηχανισμών.

Πίνακας 5: Βιολογικοί δείκτες που είναι αυξημένοι στη συστηματική κυκλοφορία ασθενών με παροξύνσεις ΧΑΠ συγκριτικά με τη σταθερή νόσο^{108, 109, 113, 114, 144, 145}

C αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP)
Αμυλοειδές Α του ορού (Serum amyloid A, SAA)
Κοπεπτίνη
Προκαλσιτονίνη
Κυτταροκίνες: IL-8, IL-6, TNF-α
Λεπτίνη
Ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη
Μυελοπεροξειδάση
α₁-αντιθρυψίνη
LTE₄, LTB₄
Ινωδογόνο
Myeloid progenitor inhibitory factor-1 (MPIF-1)
Pulmonary and activation-regulated chemokine (PARC)
Soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1)
Αδιπονεκτίνη
Mid-regional pro-adrenomedullin (proADM)
Ενδοθηλίνη-1, C-terminal pro-endothelin-1 (proET-1)
Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF)

Η CRP (C-reactive protein, C αντιδρώσα πρωτεΐνη), η πιο μελετημένη πρωτεΐνη οξείας φάσης σε ασθενείς με ΧΑΠ, παράγεται από το ήπαρ ως απάντηση στη φλεγμονώδη διαδικασία. Οι Hurst και συν. αξιολόγησαν 36 βιολογικούς δείκτες και διαπίστωσαν ότι η CRP του πλάσματος αποτέλεσε τον καλύτερο διαγνωστικό δείκτη των παροξύνσεων, αν και από μόνη της δεν ήταν αρκετά ευαίσθητη ή ειδική. Ο συνδυασμός αυξημένης CRP και ενός τουλάχιστον από τα τρία βασικά συμπτώματα των παροξύνσεων βελτίωσε σημαντικά την επιβεβαίωση της διάγνωσης¹⁴⁵. Τα επίπεδά της CRP είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε βακτηριακές παροξύνσεις με συνοδό πυώδη απόχρεμψη υποδεικνύοντας σημαντική οξεία φλεγμονώδη αντίδραση σε αυτό το κλινικό πλαίσιο, ενώ παροξύνσεις με βλενώδη απόχρεμψη χαρακτηρίζονται από φυσιολογικά επίπεδα CRP^{120, 136, 146}. Επιπρόσθετα, κατά τη διάρκεια της θεραπείας διαπιστώνεται σταδιακή μείωση των επιπέδων της¹³⁶, ενώ

ασθενείς που δεν αναρρώνουν ακόμη και ένα μήνα μετά την εκδήλωση του επεισοδίου εξακολουθούν να παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα CRP¹⁴⁷.

Η οικογένεια του αμυλοειδούς A του ορού (serum amyloid A, SAA) αποτελείται από μια ομάδα απολιποπρωτεϊνών, οι οποίες είναι πρόδρομες ουσίες του αμυλοειδούς AA¹⁴⁸. Το SAA παράγεται κυρίως από το ήπαρ υπό την ρυθμιστική επίδραση κυτταροκινών (ιδιαίτερα της IL-1, της IL-6 και του TNF-α) και αυξάνεται εξαιρετικά κατά τη διάρκεια της φλεγμονής^{148, 149}. Αν και δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες σχετικά με το ρόλο του στη σταθερή ΧΑΠ, μία πρόσφατη μελέτη διαπίστωσε ότι τα επίπεδά του είναι αυξημένα κατά την εκδήλωση των παροξύνσεων και ότι η αύξησή του είναι πιο ευαίσθητος δείκτης για τη διάγνωση της παρόξυνσης συγκριτικά με την αύξηση της CRP¹⁴⁴. Επιπρόσθετα, σε ασθενείς με κυστική ίνωση και λοίμωξη του αναπνευστικού το SAA συσχετίστηκε σημαντικά με την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας, τα επίπεδα της CRP και την παρουσία βακτηριδίων στα πτύελα. Η συγκέντρωσή του αποτέλεσε χρήσιμο οδηγό για την επιλογή ασθενών που θα έπρεπε να λάβουν αντιβιοτική αγωγή και η μεταβολή των επιπέδων του συσχετίστηκε με την ανταπόκριση στη θεραπεία¹⁵⁰.

Οι κυτταροκίνες είναι πολυπεπίδια που παράγονται από ενεργοποιημένα κύτταρα και συμμετέχουν στα πολύπλοκα μονοπάτια της φλεγμονής, επηρεάζοντας την παραγωγή άλλων κυτταροκινών και διεγείροντας την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης. Οι Hackett και συν., σε ένα ex vivo μοντέλο οξείας φλεγμονής του πνευμονικού ιστού, επέδρασαν λιποπολυσακχαρίτη σε πνευμονικό ιστό ασθενών με ΧΑΠ επάγοντας φλεγμονώδη αντίδραση και διαπίστωσαν ότι αρχικά παράγεται TNF-α και στη συνέχεια ακολουθεί η παραγωγή IL-6 και IL-10¹⁵¹. Σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έχουν επίσης διαπιστωθεί αυξημένα επίπεδα IL-6, τα οποία μειώνονται κατά τη διάρκεια της θεραπείας¹⁴⁷. Οι Pinto-Plata και συν. περιέγραψαν μείωση της IL-6 και της IL-8 κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ενώ ο TNF-α δεν παρουσίασε στατιστικά σημαντική μεταβολή¹⁰⁴. Όσον αφορά τους

διαλυτούς υποδοχείς κυτταροκινών (οι οποίοι δρουν ως φυσικοί αναστολείς της δράσης των κυτταροκινών^{152, 153}), διαπιστώθηκε παροδική αύξηση των διαλυτών υποδοχέων p55 και p75 του TNF-α (sTNF-R55, sTNF-R75) κατά τις πρώτες 3 ημέρες θεραπείας, ενώ τα επίπεδά του την 5^η και 7^η ημέρα δεν διέφεραν σε σχέση με την ημέρα εκδήλωσης της παρόξυνσης. Επιπρόσθετα, ο διαλυτός υποδοχέας II της IL-1 (sIL-1RII) αυξήθηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας και η μεταβολή των επιπέδων του συσχετίστηκε με τη μεταβολή του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων¹⁵⁴.

Ένας άλλος δείκτης φλεγμονής που παρουσιάζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον, κυρίως λόγω της θετικής συσχέτισής του με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, είναι το ινωδογόνο¹⁵⁵. Σε υγιή άτομα τα επίπεδα του ινωδογόνου συσχετίζονται με το ρυθμό επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας, συνηγορώντας υπέρ του ρόλου του ως δείκτη χρόνιας φλεγμονής χαμηλής έντασης¹⁵⁶. Ταυτόχρονα, ολόένα και περισσότερες μελέτες διαπιστώνουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών επεισοδίων μετά από οξείες λοιμώξεις του αναπνευστικού, οι οποίες συνοδεύονται επίσης από αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου¹⁵⁷⁻¹⁶¹. Όσον αφορά τους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, το ινωδογόνο συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τη συστολική αρτηριακή πίεση¹⁶², ενώ η αύξηση των επιπέδων του αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης παροξύνσεων¹⁶³ και καρδιαγγειακών επεισοδίων¹⁶⁴. Κατά την έναρξη των επεισοδίων παρόξυνσης παρατηρείται περαιτέρω αύξηση του ινωδογόνου και τα επίπεδά του συσχετίζονται με τα αντίστοιχα της IL-6. Η αύξηση είναι μεγαλύτερη σε παροξύνσεις που συνοδεύονται από πυώδη απόχρεμψη, αύξηση του βήχα και συμπτώματα κρυολογήματος¹⁶².

Το οξειδωτικό stress μπορεί να οριστεί ως αυξημένη έκθεση σε οξειδωτικούς παράγοντες ή/και μειωμένη αντιοξειδωτική δραστηριότητα. Στο πλαίσιο των παροξύνσεων ΧΑΠ έχουν διαπιστωθεί και τα δύο φαινόμενα τόσο σε τοπικό όσο και σε συστηματικό επίπεδο. Ειδικότερα, στη συστηματική κυκλοφορία ασθενών με παροξύνσεις ΧΑΠ

διαπιστώθηκε αυξημένη παραγωγή μαλονδιαλδεΐδης και θειοβαρβιτουρικού οξέως, τα οποία αποτελούν προϊόντα οξειδωτικού stress, και μειωμένα επίπεδα της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας του πλάσματος (Trolox equivalent antioxidant capacity, TEAC) και της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης, ενός σημαντικού αντιοξειδωτικού παράγοντα^{69, 165}. Κατά τη διάρκεια της θεραπευτικής αγωγής ακολούθησε βελτίωση του ισοζυγίου οξειδωτικών-αντιοξειδωτικών ουσιών, η οποία σηματοδοτήθηκε από τη μείωση των επιπέδων την μαλονδιαλδεΐδης και του θειοβαρβιτουρικού οξέως και την ταυτόχρονη αύξηση της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης και της TEAC^{69, 165}.

Η προγνωστική αξία των βιολογικών δεικτών όσον αφορά την έκβαση των παροξύνσεων αποτελεί τα τελευταία χρόνια ενδιαφέρον αντικείμενο μελέτης. Η κοπεπτίνη, ένα σταθερό τμήμα του προδρόμου μορίου της αγγειοτενσίνης, αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα παρατεταμένης νοσηλείας και δυσμενούς μακροπρόθεσμης έκβασης (η τελευταία ορίστηκε ως νέα παρόξυνση ή θάνατος 6 μήνες μετά το αρχικό επεισόδιο). Τα αποτελέσματα δεν επηρεάζονταν από την ηλικία, τα συνυπάρχοντα νοσήματα, την υποξυγοναιμία ή το επίπεδο πνευμονικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, ο συνδυασμός αυξημένων επιπέδων κοπεπτίνης και ιστορικού προηγούμενης νοσηλείας για παρόξυνση ΧΑΠ αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο δυσμενούς έκβασης¹¹³. Όσον αφορά την προκαλσιτονίνη, μία ορμόνη που αυξάνεται κατά την εκδήλωση βακτηριακών λοιμώξεων, τα επίπεδά της έχουν χρησιμοποιηθεί με θετικά αποτελέσματα για την επιλογή ασθενών που χρήζουν αντιβιοτικής θεραπείας¹¹⁵. Η αύξησή της συσχετίστηκε σημαντικά με τη διάρκεια της νοσηλείας, χωρίς να αποτελεί προγνωστικό παράγοντα της μακροπρόθεσμης έκβασης¹¹³. Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και για το Β νατριουρητικό πεπτίδιο (BNP) οι αυξημένες τιμές του οποίου, αν και προέβλεπαν την ανάγκη εντατικής θεραπείας, αδυνατούσαν να προβλέψουν τα βραχυπρόθεσμα ή τα μακροπρόθεσμα ποσοστά θνησιμότητας¹¹². Τέλος, η αύξηση της προ-αδρενομεδουλίνης, ενός προδρόμου

της αδρενομεδουλίνης που διαθέτει ανοσοτροποποιητικές, μεταβολικές και αγγειοδραστικές ιδιότητες, αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα παρατεταμένης νοσηλείας και μειωμένης επιβίωσης 2 έτη μετά το επεισόδιο της παρόξυνσης¹¹⁴.

2.5 Θεραπεία παροξύνσεων ΧΑΠ

Η θεραπευτική αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ μπορεί να είναι ενδονοσοκομειακή ή εξωνοσοκομειακή και σε γενικές γραμμές περιλαμβάνει τη φαρμακευτική και τη μη φαρμακευτική αγωγή. Η απόφαση για την ενδονοσοκομειακή ή εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ βασίζεται τόσο στη βαρύτητα της ίδιας της παρόξυνσης όσο και στη γενικότερη κατάσταση του ασθενούς πριν το επεισόδιο της παρόξυνσης. Πιο συγκεκριμένα, εκτός από αμιγώς κλινικά κριτήρια όπως η παρουσία κύανωσης, περιφερικού οιδήματος ή αρρυθμιών, αξιολογούνται επίσης η ηλικία των ασθενών, η ένταση των συμπτωμάτων, η βαρύτητα της προϋπάρχουσας ΧΑΠ, η συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων, η συχνότητα εκδήλωσης παροξύνσεων καθώς και κοινωνικοί παράμετροι που επηρεάζουν τη δυνατότητα υποστήριξης στο σπίτι¹. Στη συνέχεια περιγράφονται πιο αναλυτικά η φαρμακευτική και η μη φαρμακευτική αγωγή των παροξύνσεων ΧΑΠ, οι οποίες αφορούν αφενός τη χορήγηση οξυγόνου, αντιβιοτικών, βρογχοδιασταλτικών και κορτικοστεροειδών και αφετέρου την εφαρμογή μηχανικού αερισμού^{1, 166, 167}.

Ενδονοσοκομειακή φαρμακευτική αντιμετώπιση:

- **Ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία:** αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας ασθενών με παροξύνσεις ΧΑΠ που παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια. Βασικό στόχο αποτελεί η αύξηση της μερικής πίεσης οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (partial arterial oxygen tension, PaO₂), η αποτροπή της απειλητικής για τη ζωή υποξυγοναιμίας και

τελικά 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.

- **Βρογχοδιασταλτικά:** Οι β2 αγωνιστές βραχείας δράσης (π.χ. σαλβουταμόλη) και τα αντιχολινεργικά (π.χ. βρωμιούχο ιπρατρόπιο) παραμένουν οι βασικοί θεραπευτικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ, καθώς μειώνουν τα συμπτώματα και την απόφραξη των αεραγωγών. Αν και έχουν διεξαχθεί συγκριτικές μελέτες β2 αγωνιστών με αντιχολινεργικά ή με συνδυασμένη θεραπεία β2 αγωνιστών και αντιχολινεργικών^{168, 169}, εντούτοις δεν υπάρχουν τυχαιοποιημένες κλινικές δοκιμές που να συγκρίνουν τη μεμονωμένη χορήγηση των β2 αγωνιστών βραχείας δράσης με εικονικό φάρμακο. Σήμερα οι εισπνεόμενοι β2 αγωνιστές βραχείας δράσης θεωρούνται θεραπεία πρώτης γραμμής για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων και σύμφωνα με τη GOLD συνήθως προτιμάται η χορήγησή τους (Evidence A) και αν δεν υπάρξει ανταπόκριση προτείνεται η επιπρόσθετη χορήγηση αντιχολινεργικών¹. Αντικείμενο μελετών πλέον αποτελούν η αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, η χρήση συνδυασμών τους καθώς και οι μέθοδοι χορήγησής τους. Αντίθετα, η χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσης δεν προτείνεται καθώς δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες σχετικά με τη χορήγησή τους κατά τη διάρκεια παροξύνσεων ΧΑΠ, ενώ αντικρουόμενες είναι οι απόψεις για τη χρήση των μεθυλξανθινών, οι οποίες αν και χορηγούνται συχνά, θεωρούνται θεραπεία δεύτερης γραμμής που χορηγείται όταν υπάρχει ανεπαρκής ανταπόκριση στα βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης (Evidence B)¹.
- **Αντιβιοτικά:** Αν και χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ εξακολουθούν να υπάρχουν ερωτήματα σχετικά με το ποιοι ασθενείς ωφελούνται

περισσότερο από τη χορήγησή τους. Όπως έχει ήδη αναφερθεί, ενώ ένα μεγάλο ποσοστό των παροξύνσεων αποδίδεται σε μικροβιακή ή ιογενή λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος, εντούτοις στο ένα τρίτο περίπου των περιπτώσεων δεν είναι εφικτό να διαπιστωθεί το ακριβές αίτιο¹. Παράλληλα είναι γνωστό ότι το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα πολλών ασθενών με ΧΑΠ ακόμη και σε σταθερή κατάσταση είναι αποικισμένο από μικροοργανισμούς. Ήδη από τη δεκαετία του 1980, το ερευνητικό ενδιαφέρον στράφηκε στον προσδιορισμό του ρόλου των αντιβιοτικών στην αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ και στον καθορισμό κριτηρίων για την αναγνώριση ασθενών που θα ωφελούνταν από τη λήψη τους, έτσι ώστε να περιοριστεί η αλόγιστη χρήση τους και η επακόλουθη ανάπτυξη ανθεκτικότητας. Μελέτη σταθμό στη διερεύνηση των παραπάνω αποτέλεσε η εργασία των Anthonisen και συν. σύμφωνα με την οποία η χορήγηση αντιβιοτικών είχε σημαντική επίδραση στη βελτίωση της PEFr καθώς και στην ταχύτερη υποχώρηση των τριών συμπτωμάτων που ορίζουν την εκδήλωση μιας παρόξυνσης, δηλαδή της δύσπνοιας, του αυξημένου όγκου πτυέλων και του αυξημένου πυώδους χαρακτήρα των πτυέλων⁸⁴. Στην ίδια μελέτη φάνηκε ότι η θεραπευτική επιτυχία των αντιβιοτικών σε ασθενείς που παρουσίαζαν και τα τρία συμπτώματα (παροξύνσεις τύπου I) ήταν ιδιαίτερα αυξημένη, σε ασθενείς με δύο από τα συμπτώματα (παροξύνσεις τύπου II) τα αντιβιοτικά συσχετίστηκαν με ευνοϊκότερη έκβαση, ενώ σε ασθενείς με ένα μόνο σύμπτωμα (παροξύνσεις τύπου III) τα αποτελέσματα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου⁸⁴. Επόμενες μελέτες έδειξαν ότι η χρήση των αντιβιοτικών είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε ασθενείς με πυώδη απόχρεμψη (η οποία συσχετίζεται με μεγαλύτερο βακτηριακό φορτίο⁸⁰) ενώ σχετικές μετα-αναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι όταν τα αντιβιοτικά χορηγούνται σε ασθενείς με αυξημένο βήχα και πυώδη απόχρεμψη μειώνουν τον άμεσο κίνδυνο θανάτου κατά 77% και τον κίνδυνο θεραπευτικής

αποτυχίας κατά 53%^{94, 170, 171}. Σύμφωνα με τα παραπάνω η GOLD συστήνει να χορηγούνται αντιβιοτικά σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που παρουσιάζουν και τα τρία προαναφερθέντα συμπτώματα, σε άτομα που παρουσιάζουν δύο συμπτώματα μεταξύ των οποίων και αύξηση του πυώδους χαρακτήρα των πτυέλων καθώς και σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς που χρειάζονται μηχανικό αερισμό. Η επιλογή του αντιβιοτικού πρέπει να βασίζεται στους παράγοντες κινδύνου για την ύπαρξη συγκεκριμένων παθογόνων καθώς και στις τοπικές ευαισθησίες και ανθεκτικότητες των μικροοργανισμών¹⁷¹. Η θεραπεία γενικά διαρκεί 3-7 ημέρες και η ανεπαρκής ανταπόκριση σε αυτή θα πρέπει να κατευθύνει προς τη διερεύνηση πιθανών επιπλοκών¹.

- **Κορτικοστεροειδή:** Ο ρόλος των συστηματικών κορτικοστεροειδών στην ενδονοσοκομειακή θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ αποτέλεσε αντικείμενο μελέτης τα τελευταία 25 έτη. Τη δεκαετία του 1980 δημοσιεύτηκε η πρώτη σχετική προοπτική, τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή κατά την οποία ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, εκτός από την κλασική θεραπεία, λάμβαναν είτε 0,5mg/kg μεθυλπρεδνιζολόνης κάθε 6 ώρες για διάστημα 72 ωρών είτε εικονικό φάρμακο. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά της η πλειοψηφία των ασθενών που παρουσίασε βελτίωση του FEV₁ ανήκε στην ομάδα που λάμβανε κορτικοστεροειδή¹⁷². Λίγα χρόνια αργότερα οι Emerman και συν. αξιολόγησαν την εφάπαξ χορήγηση 100mg μεθυλπρεδνιζολόνης ή εικονικού φαρμάκου σε διάστημα 1,5 ώρας από την προσέλευση των ασθενών και δεν διαπίστωσαν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων όσον αφορά στη βελτίωση του FEV₁ ή στην ανάγκη νοσηλείας¹⁷³. Οι Bullard και συν., επεκτείνοντας την προηγούμενη μελέτη, μετά την άμεση χορήγηση (εντός 15 λεπτών από την προσέλευση) 100mg μεθυλπρεδνιζολόνης ή εικονικού φαρμάκου προχώρησαν στη χορήγηση ίδιας δόσης κάθε 4 ώρες για διάστημα 4 ημερών και συνέχισαν με 40 mg πρεδνιζολόνης από το στόμα για τις επόμενες 4 ημέρες. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, οι ασθενείς που έλαβαν κορτικοστεροειδή

παρουσίαζαν σταδιακή, αλλά σημαντική, βελτίωση 6 ώρες μετά την αγωγή γεγονός που δεν παρατηρήθηκε στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου¹⁷⁴.

Οι προαναφερθείσες μελέτες αν και παρείχαν αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών στις παροξύνσεις ΧΑΠ, εντούτοις δεν ήταν σε θέση να τεκμηριώσουν με σαφήνεια τη χρησιμότητα της ευρείας χορήγησής τους. Το 1999 δημοσιεύτηκαν δύο τυχαίοποιημένες κλινικές μελέτες οι οποίες έριξαν περισσότερο φως στο ζήτημα. Η μεγαλύτερη πραγματοποιήθηκε από τους Niewoehner και συν. και συμπεριέλαβε 271 ασθενείς τους οποίους τυχαίοποίησε σε τρεις ομάδες συγκρίνοντας τη χορήγηση εικονικού φαρμάκου με τη χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών για 2 και 8 εβδομάδες. Ως θεραπευτική αποτυχία ορίστηκε ο θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, η αναγκαιότητα διασωλήνωσης και μηχανικού αερισμού, η νέα εισαγωγή στο νοσοκομείο εξαιτίας της ΧΑΠ ή η εντατικοποίηση της φαρμακευτικής αγωγής. Διαπιστώθηκε ότι με το εικονικό φάρμακο τα ποσοστά αποτυχίας της θεραπείας ήταν υψηλότερα. Επιπρόσθετα, ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή παρουσίαζαν ταχύτερη βελτίωση του FEV₁ και μικρότερη διάρκεια νοσηλείας, ενώ δεν υπήρχε διαφορά στην έκβαση μεταξύ των δύο ομάδων που λάμβαναν κορτικοστεροειδή για 2 ή για 8 εβδομάδες. Συνολικά φάνηκε ότι η μέγιστη βελτίωση των ασθενών παρατηρούνταν κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες της θεραπείας και ότι οι ασθενείς που λάμβαναν κορτικοστεροειδή παρουσίαζαν μεγαλύτερη πιθανότητα εκδήλωσης υπεργλυκαιμίας συγκριτικά με την ομάδα εικονικού φαρμάκου¹⁷⁵. Σε συμφωνία με τα προηγούμενα συμπεράσματα ήταν και η δεύτερη και μικρότερη, όσον αφορά τον αριθμό των συμμετεχόντων, μελέτη η οποία σύγκρινε 29 ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ που λάμβαναν 30mg πρεδνιζολόνης/ημέρα από το στόμα για 14 ημέρες και 27 ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Διαπιστώθηκε ότι η ομάδα που λάμβανε κορτικοστεροειδή παρουσίαζε ταχύτερη και μεγαλύτερη αύξηση του FEV₁ και μικρότερη διάρκεια

νοσηλείας σε σχέση με την ομάδα ελέγχου¹⁷⁶. Αντίστοιχα ευνοϊκά αποτελέσματα από τη χρήση των συστηματικών κορτικοστεροειδών διαπιστώθηκαν και κατά την εξωνοσοκομειακή αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ^{177, 178}.

Η ενδεχόμενη αντικατάσταση της χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή αποτελεί ιδιαίτερα ενδιαφέρον ενδεχόμενο, εφόσον η τελευταία συνοδεύεται από λιγότερες παρενέργειες. Οι Maltais και συν. διαπίστωσαν μικρότερη συχνότητα εκδήλωσης υπεργλυκαιμίας κατά τη χορήγηση εισπνεόμενης βουδεσονίδης σε ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα οι ερευνητές μελέτησαν τρεις ομάδες ασθενών συγκρίνοντας τη λήψη 2mg εισπνεόμενης βουδεσονίδης κάθε 6 ώρες, 30mg πρεδνιζολόνης κάθε 12 ώρες και εικονικού φαρμάκου. Διαπιστώθηκε ότι οι ομάδες της βουδεσονίδης και της πρεδνιζολόνης παρουσίαζαν στατιστικά σημαντική βελτίωση του FEV₁ (συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου) που δεν διέφερε μεταξύ των δύο θεραπευτικών σχημάτων. Τα ποσοστά βελτίωσης της δύσπνοιας και η διάρκεια νοσηλείας δεν διέφεραν μεταξύ των τριών ομάδων, ενώ η ομάδα της πρεδνιζολόνης παρουσίαζε μεγαλύτερη βελτίωση της PaO₂ 72 ώρες μετά την έναρξη της αγωγής¹⁷⁹.

Είναι γνωστό ότι κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ παρατηρείται αύξηση της τοπικής^{121, 122} και συστηματικής φλεγμονής¹⁰⁸ και ότι τα κορτικοστεροειδή έχουν τοπική και συστηματική αντιφλεγμονώδη δράση¹⁸⁰. Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας παραμένει ασαφής και δεν έχουν προσδιοριστεί κλινικοί, βιοχημικοί ή λειτουργικοί δείκτες που να μπορούν να αναγνωρίσουν ποιοι ασθενείς ωφελούνται περισσότερο από τη θεραπεία με συστηματικά κορτικοστεροειδή και ποιοι όχι. Εντούτοις, έχει φανεί ότι τα συστηματικά κορτικοστεροειδή όταν χορηγούνται είτε παρεντερικά είτε από το στόμα μειώνουν τη θεραπευτική αποτυχία 30 ημέρες από την έναρξη της αγωγής και υπολογίζεται ότι

χρειάζεται να χορηγηθούν κορτικοστεροειδή σε 9 ασθενείς για να αποφευχθεί μία θεραπευτική αποτυχία. Ταυτόχρονα ελαττώνουν την ανάγκη χορήγησης επιπρόσθετης θεραπείας, χωρίς να επηρεάζουν τα ποσοστά θνησιμότητας των ασθενών. Τέλος αυξάνουν το ρυθμό βελτίωσης της πνευμονικής λειτουργίας, της δύσπνοιας και των αερίων αίματος μέσα σε διάστημα 72 ωρών από την έναρξη της αγωγής, αυξάνοντας ταυτόχρονα τον κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών και κυρίως υπεργλυκαιμίας^{106, 171, 181}. Σε συμφωνία με τα παραπάνω η GOLD συστήνει την από του στόματος ή ενδοφλέβια χορήγηση κορτικοστεροειδών κατά την ενδονοσοκομειακή θεραπεία των παροξύνσεων ΧΑΠ (Evidence A). Αν και η ακριβής δόση στην οποία θα πρέπει να χορηγηθούν δεν είναι γνωστή τονίζεται ότι 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 ημέρες¹.

Ενδονοσοκομειακή μη φαρμακευτική αντιμετώπιση:

Η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στα πλαίσια των παροξύνσεων ΧΑΠ αποτέλεσε ιδιαίτερα ενδιαφέρον πεδίο μελέτης τα τελευταία χρόνια. Όταν εφαρμόζεται νωρίς και σύμφωνα με τις ενδείξεις οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, της θεραπευτικής αποτυχίας και της ανάγκης για διασωλήνωση, βελτιώνοντας παράλληλα την αναπνευστική οξέωση και μειώνοντας την αναπνευστική συχνότητα¹⁸². Ενδείξεις για εφαρμογή επεμβατικού μηχανικού αερισμού στα πλαίσια μονάδας εντατικής θεραπείας αποτελούν η αποτυχία του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, η σοβαρή δύσπνοια που συνοδεύεται από χρήση επικουρικών μυών και παράδοξη κινητικότητα του θωρακικού τοιχώματος, η αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας σε περισσότερες από 35 αναπνοές/λεπτό, η απειλητική για τη ζωή υποξυγοναιμία, η σοβαρή οξέωση ή/και

υπερκαπνία, η καρδιοαναπνευστική ανακοπή, το μειωμένο επίπεδο συνείδησης καθώς και καρδιαγγειακές ή άλλες επιπλοκές, όπως σήψη, πνευμονική εμβολή, μαζική υπεζωκοτική συλλογή και βαροτραύμα¹.

2.6 Επίδραση των παροξύνσεων ΧΑΠ στη φυσική ιστορία της ΧΑΠ¹⁸³

Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι παροξύνσεις ΧΑΠ αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας, επηρεάζοντας αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών και οδηγώντας συχνά σε αναπνευστική ανεπάρκεια και νοσηλεία¹. Η συχνότητά τους ποικίλει μεταξύ των ασθενών, εντούτοις έχει διαπιστωθεί ότι αυξημένη πιθανότητα εκδήλωσης παροξύνσεων παρουσιάζουν άτομα μεγαλύτερης ηλικίας με σοβαρότερη επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας, μεγαλύτερη διάρκεια νόσου, συνυπάρχοντα καρδιαγγειακά νοσήματα, λήψη πρεδνιζολόνης και νοσηλεία εξαιτίας της ΧΑΠ κατά το προηγούμενο έτος^{85, 184}. Αν και η μακροπρόθεσμη επίδρασή τους στην έκβαση των ασθενών είναι δύσκολο να καθοριστεί με σαφήνεια, βραχυπρόθεσμα είναι σαφές ότι μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και σε θάνατο, ιδιαίτερα όταν οι προϋπάρχουσες αναπνευστικές εφεδρείες είναι μειωμένες ή όταν παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια του επεισοδίου παρόξυνσης. Πιο συγκεκριμένα, υπολογίζεται ότι η ενδονοσοκομειακή θνητότητα φθάνει το 10% και ότι η θνητότητα κατά το πρώτο έτος μετά τη νοσηλεία ξεπερνά το 40%¹⁸⁵, ενώ για ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας σε μονάδα εντατικής θεραπείας τα παραπάνω ποσοστά αυξάνονται σε 20% και 59% αντίστοιχα¹⁸⁶. Προγνωστικοί παράγοντες που επηρεάζουν την πιθανότητα δυσμενούς έκβασης αποτελούν η συνολική κατάσταση υγείας των ασθενών μετά το συνυπολογισμό συνυπαρχόντων νοσημάτων, η λειτουργική κατάσταση πριν το επεισόδιο της παρόξυνσης, η ηλικία, ο λόγος PaO₂/FiO₂ (όπου FiO₂ fraction of inspired oxygen, ποσοστό εισπνεόμενου

οξυγόνου), η καρδιακή ανεπάρκεια καθώς και δείκτες κακής θρέψης, όπως ο χαμηλός δείκτης μάζας σώματος και η αλβουμίνη ορού¹⁸⁵⁻¹⁸⁸.

Ασθενείς οι οποίοι επιβιώνουν από μία σοβαρή παρόξυνση ΧΑΠ βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για εκδήλωση νέου επεισοδίου, ο οποίος φθάνει το 25% για το επόμενο έτος και το 44% για τα επόμενα 5 έτη¹⁸⁸. Επιπρόσθετα, ενώ ένα μεμονωμένο επεισόδιο παρόξυνσης προκαλεί παρατεταμένη επιδείνωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς, με περίπου 7% των ασθενών να μην έχει αναρρώσει ακόμη και 3 μήνες μετά⁸⁶, η εκδήλωση ενός δεύτερου επεισοδίου μέσα σε διάστημα 6 μηνών παρατείνει εξαιρετικά την περίοδο ανάρρωσης¹⁸⁹. Επακόλουθα επεισόδια παροξύνσεων χαρακτηρίζονται από ακόμη μεγαλύτερη ένταση συμπτωμάτων και βραδύτερη ανάρρωση⁸⁵.

Όσον αφορά τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις των επεισοδίων παρόξυνσης στο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας, ήδη από τη δεκαετία του 1960 έγιναν προσπάθειες προσέγγισης του θέματος, οι οποίες μεταξύ άλλων οδήγησαν στη διατύπωση της Βρετανικής υπόθεσης¹⁹⁰. Σύμφωνα με την τελευταία, η απόφραξη των αεραγωγών σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα θεωρείται ότι οφείλεται σε υποτροπιάζουσα ή και χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, η οποία εκφράζεται κλινικά από χρόνια υπερέκκριση βλέννας. Η υποτροπιάζουσα φλεγμονή και η επακόλουθη μόνιμη βλάβη που αυτή προκαλεί είναι δυνατόν να οδηγούν σε χρόνια απόφραξη των αεραγωγών, ενώ η αναχαίτιση της φλεγμονής με τη χρήση αντιμικροβιακής θεραπείας πιθανώς να αναστέλλει το ρυθμό επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας. Η υπόθεση αυτή βασίστηκε στην παρατήρηση Βρετανών ερευνητών ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν περιόδους επιδείνωσης των συμπτωμάτων τους, με κλινικές ενδείξεις απόφραξης των αεραγωγών και καλλιέργειες πτυέλων θετικές για παθογόνα αντίστοιχα με αυτά των παροξύνσεων.

Σχεδόν ταυτόχρονα με τη διατύπωση της Βρετανικής υπόθεσης πραγματοποιήθηκε η διεξαγωγή μελετών, οι οποίες επιχειρήσαν να εξετάσουν την ακρίβειά της και κατ'

επέκταση να αποκαλύψουν τη σχέση μεταξύ παροξύνσεων ΧΑΠ και ρυθμού επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας⁵⁹. Χαρακτηριστικά, έως σήμερα έχουν δημοσιευθεί 7 σχετικές μελέτες, από τις οποίες 4 δε βρήκαν καμία επίδραση¹⁹¹⁻¹⁹⁴ και 3 βρήκαν σημαντική επίδραση¹⁹⁵⁻¹⁹⁷ των παροξύνσεων στο ρυθμό μεταβολής του FEV₁. Σε μία κλασική πλέον μελέτη, οι Fletcher και συν. παρακολούθησαν, για διάστημα 8 ετών, 792 εργαζόμενους ηλικίας 30 έως 60 ετών, στην πλειοψηφία τους βαρείς καπνιστές που ζούσαν στο Λονδίνο σε μια περίοδο έντονης ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Σύμφωνα με τη μελέτη αυτή οι λοιμώξεις του αναπνευστικού θεωρήθηκε ότι δεν προκαλούσαν μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Πιο συγκεκριμένα, η χρόνια υπερέκκριση βλέννας και η προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών, αν και συχνά συνυπήρχαν, αποτελούσαν δύο ξεχωριστές οντότητες που δεν συσχετιζόνταν μεταξύ τους. Η συνύπαρξή τους αποδόθηκε στην επίδραση του καπνίσματος, το οποίο αποτελεί κοινό αιτιολογικό παράγοντα και για τις δύο, ενώ η μείωση του FEV₁ συσχετίστηκε με το κάπνισμα, αλλά όχι με το χρόνια βήχα, την απόχρεμψη ή τις λοιμώξεις του αναπνευστικού¹⁹³.

Αντίθετα συμπεράσματα διατυπώθηκαν από την αναδρομική ανάλυση των δεδομένων της Lung Health Study, της μεγαλύτερης έως τώρα μελέτης κοόρτης (cohort) σχετικά με την επίδραση των παροξύνσεων ΧΑΠ στη μείωση του FEV₁¹⁹⁶. Η πενταετής αυτή μελέτη συμπεριέλαβε 5.887 καπνιστές ηλικίας 55-60 ετών, με FEV₁/FVC<0,7 και FEV₁ μεταξύ 55-90%. Αν και δεν αποδείχθηκε σχέση αιτίου-αποτελέσματος, διαπιστώθηκε ότι το κάπνισμα και οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος επηρεάζουν τη μεταβολή του FEV₁ σε άτομα με ήπια ΧΑΠ και ότι η χρόνια βρογχίτιδα συσχετίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού. Επιπρόσθετα, φάνηκε ότι οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού εξασκούν σημαντική επίδραση στο ρυθμό μείωσης του FEV₁ μόνο στους καπνιστές. Πιο συγκεκριμένα, καπνιστές με μία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού ανά έτος

παρουσιάζουν μείωση του FEV₁ κατά 7ml/έτος, ενώ καπνιστές με συχνότερες λοιμώξεις υφίστανται μεγαλύτερη μείωση του FEV₁.

Τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των παραπάνω μελετών αφήνουν ακόμη ανοιχτό το ζήτημα της μακροπρόθεσμης επίδρασης των λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού και ειδικότερα των παροξύνσεων ΧΑΠ στην αναπνευστική λειτουργία. Η απόκλιση των συμπερασμάτων που προκύπτουν, αν και σαφώς υποδηλώνει την πολύπλοκη φύση της αλληλεπίδρασης, μπορεί, τουλάχιστον εν μέρει, να αποδοθεί στο διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών⁵⁹. Η έλλειψη κοινού ορισμού των παροξύνσεων και οι σημαντικές διαφορές μεταξύ των πληθυσμών που συμπεριελήφθησαν στις διάφορες μελέτες καθιστούν δύσκολη την εξαγωγή κοινών συμπερασμάτων. Πιο συγκεκριμένα, πρωτόκολλα που αφορούσαν ασθενείς με ΧΑΠ ήταν πιθανότερο να αποκαλύψουν κάποια επίδραση των παροξύνσεων στη μείωση του FEV₁, σε σχέση με αυτά που αξιολογούσαν ευρύτερες πληθυσμιακές ομάδες. Στην τελευταία περίπτωση η αξιολόγηση δεν αφορούσε μόνο τις παροξύνσεις ΧΑΠ, αλλά γενικότερα τις λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΤΙΤΛΟΣ ΚΛΙΝΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Μεταβολή Κλινικών, Λειτουργικών και Βιοχημικών Παραμέτρων κατά τη Διάρκεια Παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Στόχο της παρούσας κλινικής μελέτης αποτέλεσε η παρακολούθηση των φυσιολογικών μεταβολών που συνοδεύουν τη λύση ενός επεισοδίου παρόξυνσης, μέσω της καταγραφής συγκεκριμένων κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων σε νοσηλευόμενους ασθενείς που προσήλθαν με παρόξυνση ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen. Στο ίδιο κλινικό πλαίσιο, ελέγχθηκε εάν η αντικειμενική βελτίωση των λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων που παρατηρείται κατά την εξέλιξη των παροξύνσεων ΧΑΠ αντανάκλα την υποκειμενική υποχώρηση των συμπτωμάτων, όπως αυτά βιώνονται από τον ίδιο τον ασθενή. Επιπρόσθετα, εξετάστηκε εάν η εκτίμηση ενός συνδυασμού πέντε συμπτωμάτων πλεονεκτεί έναντι της μεμονωμένης αξιολόγησης της δύσπνοιας. Τέλος, επιχειρήθηκε η αναγνώριση προγνωστικών δεικτών ταχείας ανάρρωσης από μία παρόξυνση ΧΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Ασθενείς που προσήλθαν στο τμήμα επειγόντων περιστατικών του Πανεπιστημιακού Περιφερειακού Νοσοκομείου Λάρισας, μεταξύ Φεβρουαρίου 2005 και Φεβρουαρίου 2007, αξιολογήθηκαν για συμμετοχή στη μελέτη εάν είχαν ηλικία μεγαλύτερη των 50 ετών, ήταν νυν ή πρώην καπνιστές με ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 20 πακέτα-έτη (pack years, pgs), είχαν προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ από παθολόγο ή ειδικό πνευμονολόγο και παρουσίαζαν συμπτώματα συμβατά με παρόξυνση ΧΑΠ σταδίου I κατά Anthonisen, δηλαδή επιδείνωση δύσπνοιας, αύξηση ποσότητας πτυέλων και πυώδους χαρακτήρα πτυέλων για περισσότερες από 48 ώρες^{60, 84}. Όλοι οι ασθενείς αξιολογούνταν εντός 72 ωρών από την επιδείνωση των συμπτωμάτων τους και συμμετείχαν στη μελέτη όταν ο εφημερεύων πνευμονολόγος, ο οποίος δεν είχε την ιδιότητα του ερευνητή, έκρινε αναγκαία τη νοσηλεία (παρόξυνση σταδίου II σύμφωνα με τα κριτήρια ATS/ERS)². Είχε προηγηθεί έγκριση του πρωτοκόλλου της ερευνητικής εργασίας από την επιτροπή δεοντολογίας του νοσοκομείου και όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν προφορική και γραπτή συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη.

Τα κριτήρια εξαίρεσης από την κλινική μελέτη ήταν τα ακόλουθα: αναπνευστική ανεπάρκεια που απαιτούσε επεμβατικό ή μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό, αιμοδυναμική αστάθεια, διάγνωση κάποιας άλλης οξείας κατάστασης στην οποία θα μπορούσε να αποδοθεί η επιδείνωση των συμπτωμάτων (π.χ. πνευμονία, πνευμονική εμβολή, οξεία καρδιακή ανεπάρκεια ή έμφραγμα του μυοκαρδίου), παρουσία κάποιας άλλης χρόνιας αναπνευστικής νόσου, όπως άσθμα ή βρογχεκτασίες, χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών ή αντιβιοτικών κατά τις προηγούμενες 30 ημέρες, πολλαπλά συνυπάρχοντα νοσήματα και αδυναμία ή απροθυμία συνεργασίας με τους ερευνητές. Επιπρόσθετα, οι ασθενείς εξέρχονταν από τη μελέτη εάν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες δυσμενείς εκβάσεις παρατηρούνταν κατά τη διάρκεια της περιόδου

παρακολούθησης: θάνατος από οποιαδήποτε αιτία, ανάγκη έναρξης μηχανικού αερισμού ή εκδήλωση νέας παρόξυνσης ΧΑΠ.

Σχεδιασμός Μελέτης

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν τις ημέρες 0 (εισαγωγή), 3, 10 και 40. Κατά την προσέλευση καταγράφονταν το ιατρικό ιστορικό, η λήψη φαρμάκων και τα ευρήματα της κλινικής εξέτασης. Η παρουσία συνυπαρχόντων νοσημάτων ποσοτικοποιήθηκε με τη χρήση του Charlson's Comorbidity Index Score (CCIS), κατά τον προσδιορισμό του οποίου δεν συνυπολογίστηκε η ΧΑΠ¹⁹⁸⁻²⁰⁰. Η κατάσταση θρέψης των ασθενών αξιολογήθηκε με τον δείκτη μάζας σώματος (body mass index, BMI) και το ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment (MNA)^{201, 202} (περισσότερες λεπτομέρειες αναφέρονται στις *Ενότητες 1.1 και 1.2 του Παραρτήματος*).

Η θεραπεία χορηγούνταν σύμφωνα με πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες² και περιελάμβανε εισπνεόμενους β₂-αγωνιστές και εισπνεόμενα αντιχολινεργικά, μεθυπρεδνιζολόνη (60mg IV δύο φορές ημερησίως κατά τη νοσηλεία και στη συνέχεια χορηγούμενη από το στόμα για συνολικά 10-14 ημέρες) και αντιβιοτικά (IV κατά τη νοσηλεία και στη συνέχεια χορηγούμενα από το στόμα για συνολικά 10-14 ημέρες). Επιπρόσθετα χορηγούνταν οξυγόνο έτσι ώστε να διατηρείται SatO₂ ≥ 90%.

Αξιολόγηση κλινικών παραμέτρων

Σε κάθε ασθενή και σε κάθε ημέρα αξιολόγησης καταγράφονταν τα ζωτικά σημεία, το performance status με τη χρήση της κλίμακας Karnofsky (*Ενότητα 1.3 του Παραρτήματος*) και το ολικό σκορ συμπτωμάτων (total symptom score, TSS). Το ολικό σκορ συμπτωμάτων προέκυπτε από το άθροισμα των ακόλουθων πέντε

συμπτωμάτων, τα οποία περιγράφονται συχνά από ασθενείς που πάσχουν από παρόξυνση ΧΑΠ: δύσπνοια, βήχας, παραγωγή πτυέλων, συρίττουσα αναπνοή και νυχτερινές αφυπνίσεις. Από τους συμμετέχοντες ζητήθηκε να περιγράψουν τη σοβαρότητα κάθε ενός από τα 5 προαναφερθέντα συμπτώματα με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Borg. Στη συνέχεια υπολογίστηκε το άθροισμα των 5 συμπτωμάτων, έτσι ώστε για κάθε ασθενή σε κάθε ημέρα αξιολόγησης η μέγιστη δυνατή βαθμολογία να είναι ο αριθμός 50 (*Ενότητα 1.4 του Παραρτήματος*). Η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε, τις ημέρες 0 και 40, με τη χρήση του Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) και συγκεκριμένα της εκδοχής «ανάκλησης ενός μήνα» (“one month recall”), μετά από άδεια του εκδότη του (*Ενότητα 1.5 του Παραρτήματος*).

Κατά τις ημέρες 3, 10 και 40, ζητήθηκε από τους ασθενείς να απαντήσουν στο ερώτημα εάν η σοβαρότητα της δύσπνοιάς τους είχε επιστρέψει στο επίπεδο που τη χαρακτήριζε πριν το επεισόδιο της παρόξυνσης. Η θετική ή αρνητική απάντηση των ασθενών καταγράφονταν και στη συνέχεια χρησιμοποιούνταν για την ομαδοποίησή τους: όσοι ανέφεραν ανάρρωση των συμπτωμάτων έως την 10^η ημέρα χαρακτηρίστηκαν ως «ασθενείς που ανάρρωσαν ταχέως», ενώ όσοι ανάρρωσαν μετά τη 10^η ημέρα ονομάστηκαν «ασθενείς που ανάρρωσαν βραδέως».

Αξιολόγηση λειτουργικών παραμέτρων

Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε, με σπιρόμετρο ξηρού τύπου (KoKo Legend, Ferraris, UK), σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS, πριν και 30 λεπτά μετά τη χορήγηση 2,5mg σαλβουταμόλης και 0,5mg βρωμιούχου ιπρατροπίου με νεφελοποιητή. Για τη στατιστική ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν οι τιμές μετά βρογχοδιαστολή. Επιπρόσθετα,

πραγματοποιούνταν λήψη αερίων αρτηριακού αίματος και καταγράφονταν ο λόγος PaO_2/FiO_2 .

Αξιολόγηση βιοχημικών παραμέτρων

Γενική αίματος καθώς και δείγματα πλάσματος και ορού, λαμβάνονταν κατά την προσέλευση (πριν την έναρξη της θεραπείας) και κάθε ημέρα αξιολόγησης. Το οξειδωτικό stress προσδιορίζονταν άμεσα μετά τη λήψη του δείγματος με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμης μεθόδου (d-ROMs test, Diacron, Grosseto, Italy)^{203, 204}. Με αυτή τη φασματοφωτομετρική μέθοδο προσδιορίζονται τα παράγωγα των ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου (ROMs) και ποσοτικοποιείται το ολικό οξειδωτικό stress, μέσω της μέτρησης των ολικών υδροϋπεροξειδίων. Αμέσως μετά τη συλλογή αίματος και τη φυγοκέντρησή του, 20μl ορού διαλύονται σε 1ml acetate-buffered διαλύματος (pH=4,8) και στη συνέχεια προστίθενται 20μl χρωμογόνου (N,N-diethparaphenyldiamine). Μετά από επώαση διάρκειας 1 λεπτού σε θερμοκρασία 37°C, το παραγόμενο προϊόν μετράται φωτομετρικά στα 500nm. Πριν την επεξεργασία του κάθε δείγματος, μετριέται επίσης ένα κενό αντιδραστήριο, το οποίο προκύπτει από την αντικατάσταση του ορού με αποσταγμένο νερό, καθώς και ένας «μάρτυρας» με καθορισμένη τιμή. Η συγκέντρωση των ROMs εκφράζεται σε μονάδες carratelli (Carratelli Units, όπου 1 UCarr αντιστοιχεί σε 0,8mg/l H₂O₂).

Τα δείγματα ορού και πλάσματος αποθηκεύονταν σε θερμοκρασία -80°C για επακόλουθη μέτρηση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP), του αμυλοειδούς A του ορού (SAA), της ιντερλευκίνης-6 (IL-6), του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α) και του ινωδογόνου. Οι μετρήσεις CRP, SAA στον ορό και ο προσδιορισμός του ινωδογόνου στο πλάσμα πραγματοποιήθηκε με ανοσονεφελομετρία με τη χρήση του Behring Nephelometer Analyzer II (BNII). Ο προσδιορισμός της CRP έγινε με το N

High Sensitivity Kit, ενώ του SAA με ανοσονεφελομετρική τεχνική ενισχυμένη με latex. Τα επίπεδα ινωδογόνου πλάσματος μετρήθηκαν με τη χρήση N-αντιορού για τον ανθρώπινο ινωδογόνο. Οι αντίστοιχοι μάρτυρες και οι οροί καθορισμένης τιμής (standard) για τις μετρήσεις των CRP, SAA και ινωδογόνου παρέχονταν από την ίδια εταιρεία (Dade Behring Inc, Germany). Τα επίπεδα IL-6 και TNF- α μετρήθηκαν με μέθοδο ELISA, με τη χρήση εμπορικά διαθέσιμων αντιδραστηρίων (Biosource Europe S.A.) και σύμφωνα με το πρωτόκολλο του κατασκευαστή.

Στατιστική Ανάλυση

Τα δεδομένα εκφράζονται ως μέση τιμή (τυπικό σφάλμα της μέσης τιμής) [mean(standard error of the mean), mean(SEM)]. Συγκρίσεις μεταξύ δύο ομάδων πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση της δοκιμασίας t-test για ανεξάρτητες μετρήσεις (unpaired t-test). Για την περιγραφή της πορείας των παραμέτρων στο χρόνο χρησιμοποιήθηκε η ανάλυση διακύμανσης μονής κατεύθυνσης για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (repeated measures one-way analysis of variance, repeated measures ANOVA) με την κατάλληλη διόρθωση (Bonferroni post-hoc correction). Ο συντελεστής συσχέτισης Pearson χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει τις συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών παραμέτρων. Η κανονικότητα της κατανομής ελέγχθηκε με τη δοκιμασία Kolmogorov-Smirnov. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

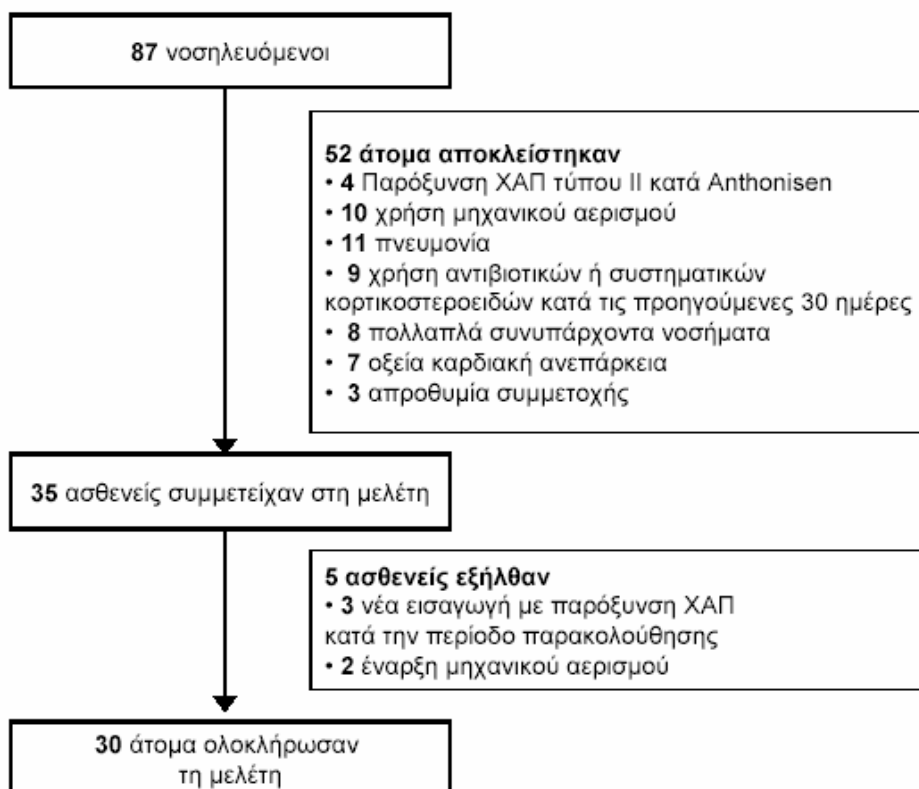
Η binary λογαριθμική παλινδρόμηση (binary logistic regression) χρησιμοποιήθηκε για να προσδιορίσει προγνωστικούς δείκτες πρώιμης ανάρρωσης. Εξαρτημένη μεταβλητή αποτέλεσε η ανάρρωση έως τη 10^η ημέρα ενώ ως συμμεταβλητές (covariates) αξιολογήθηκαν το TSS, η αναπνευστική συχνότητα, ο FEV1, ο λόγος PaO₂/FiO₂, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, το οξειδωτικό stress του ορού, η CRP, το SAA, ο TNF- α , η IL-6 και το ινωδογόνο κατά την εισαγωγή, την

3^η ημέρα και η διαφορά (Δ) των παραμέτρων μεταξύ εισαγωγής και 3^{ης} ημέρας. Η ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του προγράμματος SPSS 13.0 και οι γραφικές παραστάσεις σχεδιάστηκαν με το πρόγραμμα SigmaPlot 8.0.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το διάγραμμα ροής των ατόμων που αξιολογήθηκαν, συμμετείχαν και ολοκλήρωσαν τη μελέτη απεικονίζεται στην **Εικόνα 1**. Στην κλινική μελέτη συμμετείχαν 35 άτομα (40%) από τους 87 νοσηλευόμενους ασθενείς που αξιολογήθηκαν αρχικά, ενώ 5 από τους συμμετέχοντες εξήλθαν από τη μελέτη λόγω κάποιας δυσμενούς έκβασης. Τα βασικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μελετήθηκε αναφέρονται στον **Πίνακα 1**. Η πλειοψηφία των ασθενών χαρακτηριζόταν από ικανοποιητική θρέψη, σύμφωνα με το MNA και τον δείκτη BMI, ενώ δεν παρουσίαζε σοβαρά συνυπάρχοντα νοσήματα, όπως επιβεβαιώθηκε και με το CCIS.

Εικόνα 1: Διάγραμμα ροής των συμμετεχόντων στη μελέτη και αιτίες αποκλεισμού από αυτή.



Πίνακας 1: Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη και συγκρίσεις μεταξύ ασθενών που ανάρρωσαν ταχέως και ασθενών που ανάρρωσαν βραδέως. Τα δεδομένα παρουσίαζαν κανονική κατανομή και εκφράζονται ως mean(SEM), εκτός εάν αναφέρεται διαφορετικά. Η ΧΑΠ δεν συμπεριλήφθηκε στον υπολογισμό του Charlson's comorbidity index score.

Παράμετροι	Σύνολο ασθενών	Ασθενείς που ανάρρωσαν ταχέως	Ασθενείς που ανάρρωσαν βραδέως	Τιμή p
Ασθενείς, αριθμός (%)	30 (100%)	14(47%)	16(53%)	
Ηλικία, έτη	69.3(1.7)	69.2(2.8)	69.4(2.3)	0.952
Φύλο, γυναίκες/άνδρες, αριθμός	2/28	0/14	2/14	
Ιστορικό καπνίσματος, yrs	89.7(10.0)	69.0(15.1)	107.1(11.6)	0.055
Καπνιστική συνήθεια κατά την προσέλευση, νυν/πρώην καπνιστές, αριθμός	14/16	6/8	8/8	
BMI, kg/m ²	25.7(1.0)	25.8(1.3)	25.6(1.5)	0.917
CCIS	1.9(0.2)	2.0(0.2)	1.6(0.2)	0.424
Βαθμολογία MNA	23.0(0.7)	23.9(0.6)	22.4(1.2)	0.302
- Ικανοποιητική θρέψη, αριθμός(%)	18(60%)	8(57%)	10(62.5%)	
- Κίνδυνος υποθρεψίας, αριθμός(%)	10(33.3%)	6(43%)	4(25%)	
- Υποθρεψία, αριθμός(%)	2(6.7%)	0(0%)	2(12.5%)	
Φαρμακευτική αγωγή πριν την παρόξυνση, αριθμός(%)				
- Βρογχοδιασταλτικά	30(100%)	14(100%)	16(100%)	
- Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	30(100%)	14(100%)	16(100%)	
- Συστηματικά κορτικοστεροειδή	0(0%)	0(0%)	0(0%)	
- Μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία	14(47%)	6(43%)	8(50%)	

Συντημήσεις: BMI = δείκτης μάζας σώματος, CCIS= Charlson's Comorbidity Index Score, MNA= mini nutritional assessment

Η μέση διάρκεια νοσηλείας ήταν 6(0,3) ημέρες. Η παρακολούθηση των ασθενών διαρκούσε 40 ημέρες, διάστημα κατά το οποίο όλοι ανέφεραν ανάρρωση και υποχώρηση των συμπτωμάτων. Δύο ασθενείς (οι οποίοι ανήκαν στην ομάδα βραδείας ανάρρωσης) δεν ήταν εφικτό να πραγματοποιήσουν σπυρομέτρηση κατά τη ημέρα της εισαγωγής, λόγω σοβαρής δύσπνοιας, ενώ δύο ακόμη άτομα δεν προσήλθαν στην τελευταία επίσκεψη (είχαν ήδη δηλώσει ταχεία ανάρρωση). Στην τελευταία περίπτωση έλαβε χώρα τηλεφωνική επικοινωνία, η οποία επιβεβαίωσε ότι δεν είχε συμβεί κάποια δυσμενής έκβαση. Αυτή η περιορισμένη απώλεια δεδομένων δε θα πρέπει να επηρεάσει την εξαγωγή συμπερασμάτων από την παρούσα μελέτη. Η πορεία των

κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν παρουσιάζεται στον **Πίνακα 2** και την **Εικόνα 2**.

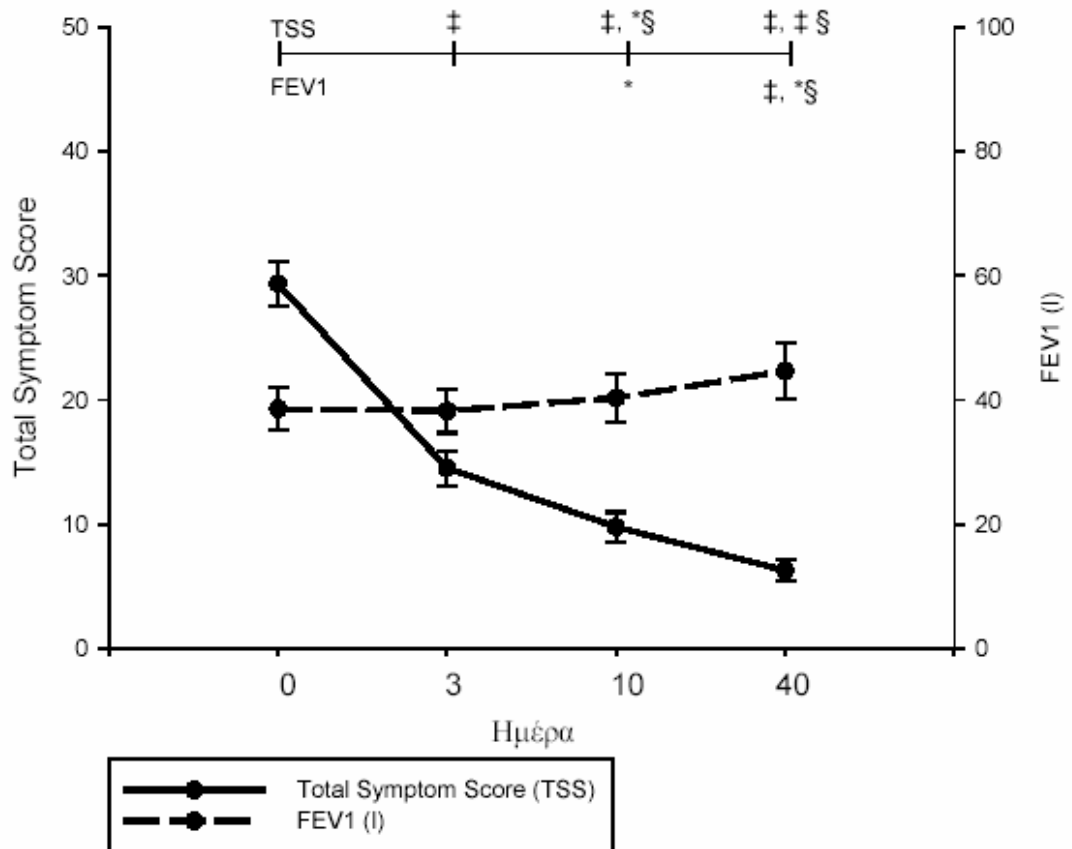
Πίνακας 2: Μεταβολές κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ στο σύνολο των ασθενών. Τα δεδομένα παρουσιάζαν κανονική κατανομή και εκφράζονται ως mean(SEM). *: p<0.05, †: p<0.01, ‡: p<0.001. Όταν χρησιμοποιούνται μόνο τα προαναφερθέντα σύμβολα τότε η σύγκριση αφορά τη συγκεκριμένη ημέρα με την ημέρα 0 (εισαγωγή), ενώ το § συμβολίζει σύγκριση της συγκεκριμένης ημέρας με την 3^η ημέρα.

Παράμετροι		Ημέρα 0	Ημέρα 3	Ημέρα 10	Ημέρα 40
Κλινικές					
Συμπτώματα	Δύσπνοια	7.7(0.3)	5.6(0.6)*	4.5(0.6)‡	3.7(0.6)‡
	Βήχας	5.3(0.5)	2.9(0.3)‡	2.4(0.2)‡	1.5(0.3)‡
	Συριγμός	4.5(0.6)	1.7(0.5)‡	0.9(0.3)‡	0.3(0.1)‡
	Απόχρεμψη	5.6(0.6)	2.9(0.4)†	1.5(0.3)‡	0.8(0.3)‡, †§
	Νυχτερινές αφυπνίσεις	5.4(0.8)	1.4(0.5)‡	0.5(0.4)‡	0.0(0.0)‡
	TSS	29.4(1.7)	14.5(1.4)‡	9.8(1.2)‡, *§	6.3(0.8)‡, ‡§
SGRQ	Συνολικό score	69.0(2.3)	N/A	N/A	47.5(5.3)‡
Performance status	Κλίμακα Karnofsky	65.5(2.6)	66.8(3.2)	73.2(3.3)†, *§	80.0(3.0)‡, ‡§
Κλινική Εξέταση	Αναπνευστική συχνότητα, αναπνοές/λεπτό	26.0(1.0)	21.5(0.8)‡	18.2(0.7)‡, ‡§	17.1(0.5)‡, ‡§
	Καρδιακή συχνότητα, σφύξεις/λεπτό	84.0(2.3)	78.8(2.7)	80.3(2.3)	77.4(2.9)
Λειτουργικές					
Σπιρομέτρηση	FEV ₁ ,%	38.6(3.5)	38.2(3.5)	40.3(3.9)*	44.6(4.6)‡, *§
	FVC,%	57.9(3.3)	60.8(4.1)	63.7(4.4)‡	66.2(4.3)‡
	FEV ₁ /FVC	51.3(3.0)	48.8(2.4)	49.0(2.3)	51.6(3.2) *§
	FEF _{25-75%} ,%	17.0(2.0)	16.2(2.2)	17.3(2.4)	20.1(3.0)*
Αέρια αρτηριακού αίματος	pH	7.44(0.01)	7.44(0.01)	7.44(0.01)	7.45(0.01)
	PaO ₂ /FiO ₂	285.4(11.9)	300.3(14.6)	322.5(15.8)†	336.1(16.1)†
	PaCO ₂ , mmHg	40.3(1.9)	42.4(1.9)	42.2(1.7)	40.5(1.3)
Βιοχημικές					
Γενική αίματος	WBC, κύτταρα/μl	10658(809)	8326(513)	9105(778)	7186(419)†
	Ουδετερόφιλα, κύτταρα/μl	7337(829)	5774(511)	6316(659)	4615(385)
	Λεμφοκύτταρα, κύτταρα/μl	1721(197)	1653(135)	1800(166)	1815(158)
Ορός	Οξειδωτικό stress (UCarr)	456.1(25.2)	468.8(25.5)	457.7(26.5)	485.6(27.9)
	CRP, mg/dl	5.4(1.2)	2.6(0.6)*	0.9(0.2)‡	0.9(0.2)‡
	SAA, mg/dl	25.5(9.2)	10.3(3.8)	1.8(0.5)†	1.4(0.4)‡
	IL-6, pg/ml	36.3(10.2)	14.5(3.9)*	14.1(3.2)*	11.5(2.5)*
	TNF-α, pg/ml	60.8(13.0)	37.4(6.4)‡	38.8(6.6)*	51.2(11.2)
Πλάσμα	Ινωδογόνο, mg/dl	545.1(35.9)	564.6(45.6)	476.4(34.2)	455.4(30.0) *§

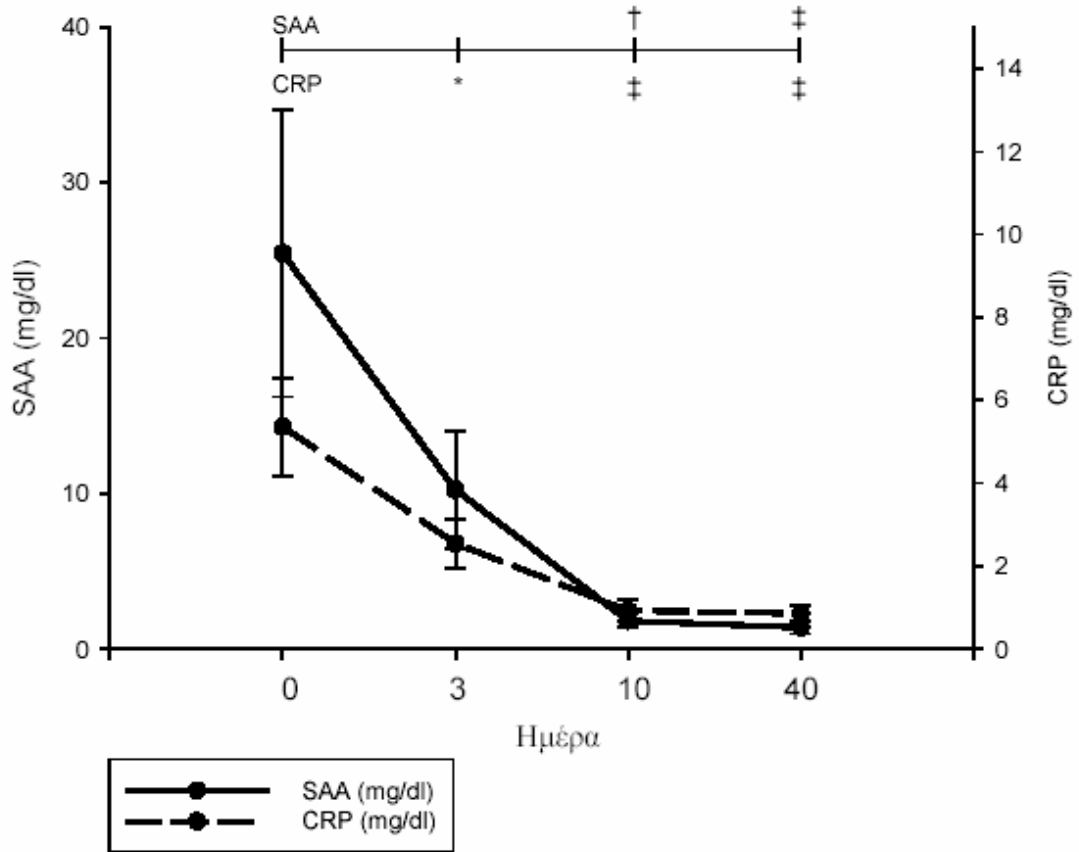
Συντημήσεις: N/A = μη διεξαγωγή μέτρησης, TTS= ολικό σκορ συμπτωμάτων, SGRQ= ερωτηματολόγιο του Saint George για την αξιολόγηση της ποιότητας ζωής, FEV₁= δυναμικά εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο, FVC= δυναμική ζωτική χωρητικότητα, FEF_{25-75%}= δυναμική μεσοεκπνευστική ροή, PaO₂= μερική πίεση οξυγόνου, PaCO₂= μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα, FiO₂= ποσοστό εισπνεόμενου οξυγόνου, WBC= λευκά αιμοσφαίρια, CRP= C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, SAA= αμυλοειδές Α του ορού, IL-6= ιντερλευκίνη-6, TNF-α= παράγοντας νέκρωσης όγκων-α.

Εικόνα 2: Μεταβολές των παραμέτρων που αξιολογήθηκαν κατά την εξέλιξη των παροξύνσεων ΧΑΠ, από τη στιγμή της προσέλευσης και κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Τα δεδομένα εκφράζονται ως mean(SEM). *: p<0.05; †: p<0.01; ‡: p<0.001 όταν χρησιμοποιούνται μόνο τα προαναφερθέντα σύμβολα τότε η σύγκριση αφορά τη συγκεκριμένη ημέρα με την ημέρα 0 (εισαγωγή), ενώ το § συμβολίζει σύγκριση της συγκεκριμένης ημέρας με την 3η ημέρα.

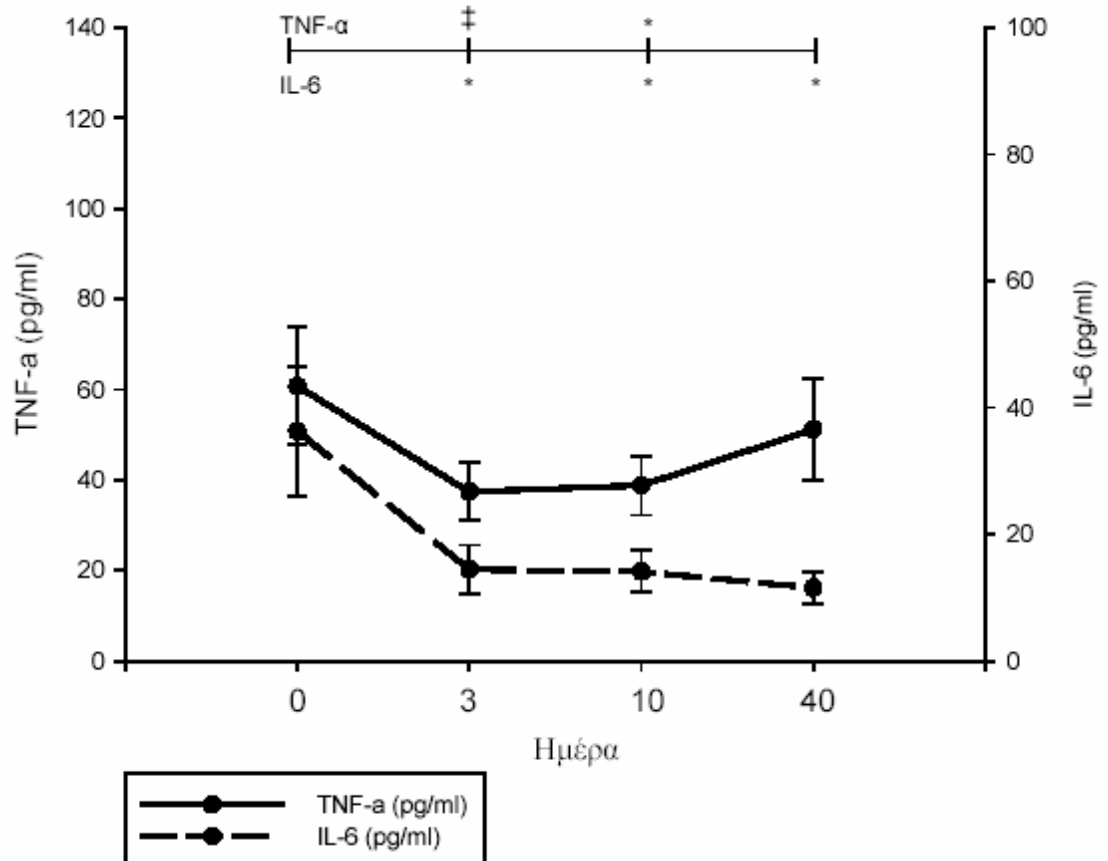
(α) Μεταβολή του συνολικού score συμπτωμάτων (TSS) και του FEV₁.



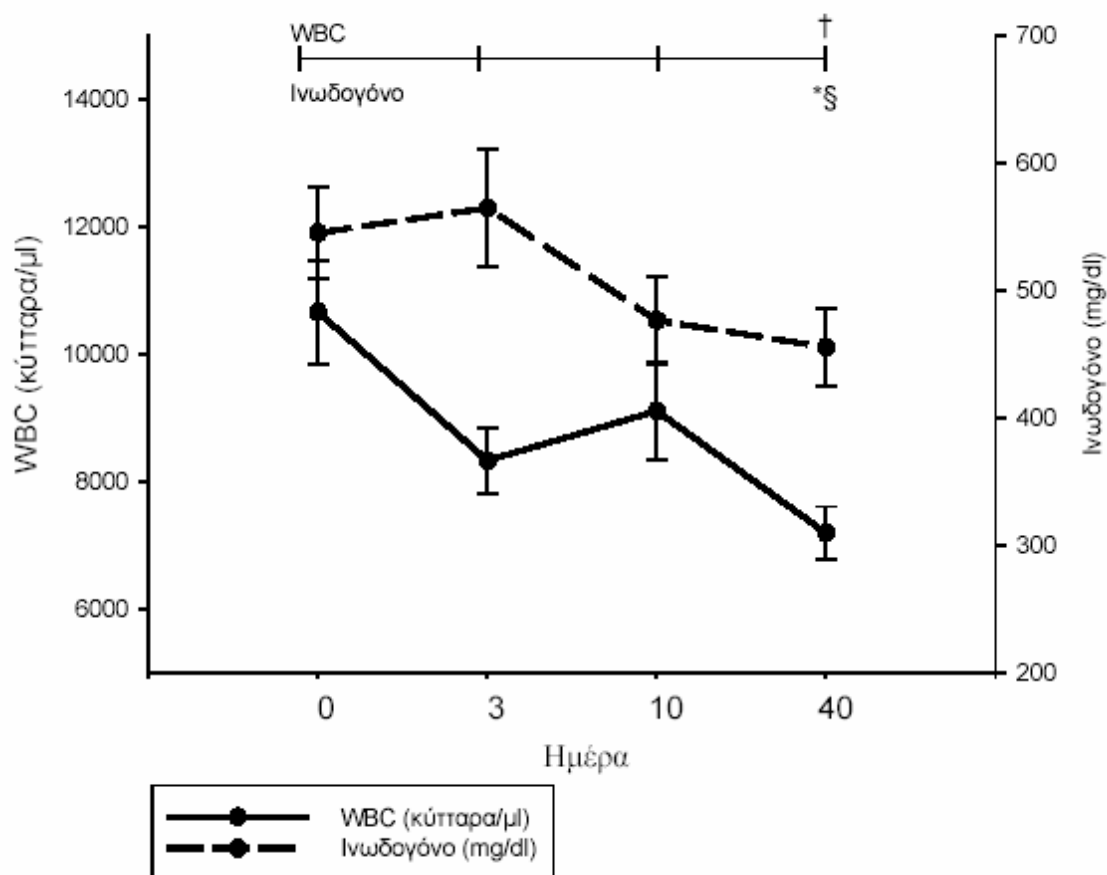
(β) μεταβολή του αμυλοειδούς Α του ορού (SAA) και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP).



(γ) Μεταβολή της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) και του παράγοντα νέκρωσης όγκων-α (TNF-α).



(δ) μεταβολή του αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων (WBC) και του ινωδογόνου πλάσματος.



Κλινικές παράμετροι

Το TSS και τα επιμέρους στοιχεία του παρουσίασαν στατιστικά σημαντική μεταβολή ήδη από την 3^η Ημέρα. Το TSS βελτιώθηκε περαιτέρω την 10^η Ημέρα. Παρά το γεγονός ότι τα συμπτώματα υποχώρησαν και η αναπνευστική συχνότητα μειώθηκε μέσα στις πρώτες 3 ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, το performance status βελτιώθηκε μετά την 10^η Ημέρα. Η ποιότητα ζωής επίσης βελτιώθηκε μέχρι την 40^η Ημέρα.

Λειτουργικές παράμετροι

Ο FEV₁ και η FVC βελτιώθηκαν την 10^η Ημέρα και αυτή η βελτίωση συνεχίστηκε μέχρι και την 40^η Ημέρα. Παρόμοιο πρότυπο μεταβολής ακολούθησαν και ο λόγος

PaO₂/FiO₂ των αερίων αρτηριακού αίματος, φθάνοντας το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας την 10^η Ημέρα.

Βιοχημικές παράμετροι

Οι CRP, IL-6 και SAA ήταν οι βιολογικοί δείκτες που παρουσίασαν την ταχύτερη βελτίωση κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ. Πιο συγκεκριμένα, η CRP και η IL-6 υποχώρησαν με στατιστική σημαντικότητα μέσα στις πρώτες 3 ημέρες ($p < 0.05$ και για τους δύο δείκτες), ενώ το SAA μειώθηκε την 10^η ημέρα ($p < 0,01$). Κατά ενδιαφέροντα τρόπο, τα επίπεδα του TNF- α μειώθηκαν την 3^η και τη 10^η Ημέρα, ενώ την 40^η Ημέρα δεν διέφεραν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την αρχική τους τιμή, υποδηλώνοντας μία τάση ανοδικής πορείας του συγκεκριμένου βιολογικού δείκτη μετά την αρχική μείωση των επιπέδων του. Ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων και το ινωδογόνο μειώθηκαν σημαντικά την 40^η Ημέρα. Τα επίπεδα οξειδωτικού stress δεν διέφεραν καθ' όλο το διάστημα παρακολούθησης των παροξύνσεων ΧΑΠ.

Ασθενείς με ταχεία και βραδεία ανάρρωση

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αν και κανείς από τους ασθενείς δεν ανέφερε ανάρρωση από τα συμπτώματά του μέχρι την 3^η Ημέρα, 14 (47%) των συμμετεχόντων στη μελέτη δήλωσαν ότι, μέχρι την 10^η Ημέρα, η ένταση των συμπτωμάτων τους είχε επανέλθει στο επίπεδο που αυτά παρουσίαζαν πριν την εκδήλωση της παρόξυνσης (ασθενείς που ανάρρωσαν ταχέως), ενώ οι υπόλοιποι 16 (53%) ασθενείς δήλωσαν ανάρρωση από τα συμπτώματά τους κατά την 40^η Ημέρα (ασθενείς που ανάρρωσαν βραδέως). Κατά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, τα κλινικά χαρακτηριστικά των δύο υποομάδων ήταν παρόμοια, με εξαίρεση το γεγονός ότι οι ασθενείς με βραδεία ανάρρωση παρουσίαζαν χαμηλότερη τιμή FEV₁, συγκριτικά με τους ασθενείς που ανάρρωσαν ταχέως [32,2(3,2)% και 47,1(5,9)% αντίστοιχα, $p = 0,028$]. Εντούτοις, κατά

την 40^η Ημέρα οι τιμές FEV₁ των δύο υποομάδων δεν διέφεραν σημαντικά [41,8(4,0)% και 48,3(6,1)% αντίστοιχα, p=0,4]. Κατά την εισαγωγή, οι τιμές των βιοχημικών παραμέτρων δεν διέφεραν στις δύο υποομάδες.

Μεταβολή(Δ) των παραμέτρων

Η μεταβολή του TSS μεταξύ των ημερών 0 και 10 ήταν μεγαλύτερη στους ασθενείς που ανάρρωσαν ταχέως συγκριτικά με τη μεταβολή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς με βραδεία ανάρρωση [-25,7(3,7) προς -14,9(2,5) αντίστοιχα, p=0,022]. Οι μεταβολές(Δ) των λειτουργικών και βιοχημικών δεικτών μεταξύ όλων των δυνατών συνδυασμών των ημερών αξιολόγησης δεν διέφερε στατιστικά σημαντικά στις δύο υποομάδες ασθενών.

Συσχετίσεις

Το TSS συσχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με τον FEV₁ τις ημέρες 3 (p=0,002, r=-0,68), 10 (p=0,006, r=-0,60) και 40 (p=0,005, r=-0,70). Το ίδιο πρότυπο συσχετίσεων παρατηρήθηκε και κατά την αξιολόγηση μόνο της δύσπνοιας (για την 3^η ημέρα p=0,003, r=-0,67, για την 10^η ημέρα p=0,0005, r=-0,72, για την 40^η ημέρα p=0,0007, r=-0,79). Καμία άλλη σημαντική συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν ή τις μεταβολές(Δ) αυτών, κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Προγνωστικοί δείκτες ταχείας ανάρρωσης

Σύμφωνα με την ανάλυση binary logistic regression, μεταξύ των παραμέτρων που μελετήθηκαν δεν αναγνωρίστηκαν σημαντικοί προγνωστικοί δείκτες ταχείας ανάρρωσης από τα συμπτώματα. Καμία από τις μεταβλητές που αναλύθηκαν (δηλαδή

TSS, αναπνευστική συχρότητα, FEV₁, PaO₂/FiO₂, WBC, οξειδωτικό stress ορού, CRP, SAA, TNF-α, IL-6 και ινωδογόνο κατά την προσέλευση, την 3^η ημέρα ή η διαφορά τους μεταξύ προσέλευσης και 3^{ης} ημέρας) δεν αποτέλεσε σημαντικό προγνωστικό δείκτη ταχείας ανάρρωσης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα κεντρικά ευρήματα της παρούσας μελέτης συνοψίζονται στα ακόλουθα σημεία: (1) οι παροξύνσεις ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από παρατεταμένες περιόδους ανάρρωσης, κατά τη διάρκεια των οποίων η βελτίωση των συμπτωμάτων πραγματοποιείται παράλληλα με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και την υποχώρηση της φλεγμονής, αλλά συσχετίζεται άμεσα μόνο με τον FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή. (2) Αν και οι ασθενείς που ανάρρωσαν βραδέως παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές FEV₁ κατά την προσέλευση, καμία από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν δεν αποτέλεσε προγνωστικό δείκτη ταχείας ανάρρωσης από τα συμπτώματα. Η παρούσα κλινική μελέτη προεκτείνει προηγούμενες ερευνητικές εργασίες περιγράφοντας την παράλληλη πορεία πολλών κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen, από τη στιγμή της εκδήλωσής τους έως την ύφεση των συμπτωμάτων, σε μία προσπάθεια να σκιαγραφηθεί η φυσική ιστορία των παροξύνσεων ΧΑΠ.

Περιορισμένος αριθμός πληροφοριών είναι διαθέσιμος σχετικά με τις μεταβολές στην αντίληψη των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ και σχετικά με το πώς αυτή η υποχώρηση των συμπτωμάτων μεταφράζεται σε βελτίωση της συνολικής κατάστασης της υγείας του ασθενούς. Όσον αφορά τα συμπτώματα, προηγούμενες μελέτες έχουν επικεντρωθεί μόνο στη δύσπνοια και έχουν δείξει μείωση της σοβαρότητάς της, η οποία παρατηρείται μόλις 48 ώρες μετά την έναρξη της θεραπείας. Η δύσπνοια στις προηγούμενες μελέτες αξιολογήθηκε με την κλίμακα Borg⁹⁸, με οπτική αναλογική κλίμακα^{104, 154} ή με πιο εξειδικευμένα ερωτηματολόγια και βαθμολογίες⁹⁸. Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκαν πέντε συμπτώματα τα οποία περιγράφονται συχνά από ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και συνδυάστηκαν σε ένα σκορ, σε μια προσπάθεια να σχηματιστεί μία πιο συνολική

εικόνα των συμπτωμάτων, όπως αυτά γίνονται αντιληπτά από τον ίδιο τον ασθενή. Η ποσοτικοποίηση του κάθε συμπτώματος έγινε με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Borg, ενός εργαλείου που προσεγγίζει την οπτική αναλογική κλίμακα, που μπορεί να χρησιμοποιηθεί γρήγορα και εύκολα στο πλαίσιο της επείγουσας ιατρικής και που είναι ικανό να διακρίνει μικρές μεταβολές κατά τη διάρκεια διαδοχικών μετρήσεων. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες^{98, 104, 154}, η σοβαρότητα της δύσπνοιας υποχώρησε μέσα στις 3 πρώτες ημέρες από την έναρξη της θεραπείας, όπως επίσης συνέβη και με τα υπόλοιπα συμπτώματα και με το TSS. Αν και το TSS παρείχε μία πιο αναλυτική και σφαιρική εικόνα, η αξιολόγηση και μόνο της δύσπνοιας ήταν εξίσου σημαντική για την εκτίμηση των ασθενών. Όσον αφορά τη συνολική κατάσταση υγείας, η ποιότητα ζωής βελτιώθηκε μέχρι την 40^η ημέρα και το performance status βελτιώθηκε μετά τη 10^η ημέρα, εξακολουθώντας να βελτιώνεται και κατά τον επόμενο μήνα. Αυτό το πρότυπο μεταβολών, το οποίο βρίσκεται σε συμφωνία με τη μελέτη των Spencer και συνεργατών²⁰⁵, υποδηλώνει παρατεταμένη περίοδο ανάρρωσης και επιμένουσα επίπτωση των παροξύνσεων ΧΑΠ στην συνολική κατάσταση υγείας των ασθενών, παρά την σχετικά ταχεία υποχώρηση των συμπτωμάτων.

Στην παρούσα μελέτη δεν αποτελούσε προϋπόθεση συμμετοχής η ύπαρξη προηγούμενου λειτουργικού ελέγχου του αναπνευστικού, αφού κατά τη διάρκεια της εισαγωγής στο νοσοκομείο ή ακόμη και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, οι κλινικοί ιατροί σπάνια έχουν τη δυνατότητα να αξιολογήσουν αποτελέσματα σπιρομέτρησης που είχαν ληφθεί κατά τη σταθερή κατάσταση. Παρά αυτόν τον περιορισμό, στην καθημερινή κλινική πράξη, η επιδείνωση των συμπτωμάτων, όπως αυτά γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή, και τα κλινικά σημεία, όπως αναγνωρίζονται από τον ιατρό, κατευθύνουν τις θεραπευτικές αποφάσεις. Στην παρούσα μελέτη, η σπιρομέτρηση κατά

την εισαγωγή και κατά την 40^η ημέρα αποκάλυψε μέτρια έως σοβαρή απόφραξη αεραγωγών στο σύνολο των ασθενών. Η βελτίωση του FEV₁ και της FVC που παρατηρήθηκε μετά τη 10^η ημέρα, βρίσκεται σε συμφωνία με τα ευρήματα των Parker και συν.⁹⁸, αν και στη δική μας μελέτη παρατηρήθηκε επίσης μικρή βελτίωση του λόγου FEV₁/FVC κατά τις τελευταίες ημέρες της παρακολούθησης. Η παράλληλη πορεία της υποχώρησης των συμπτωμάτων και ιδίως της αντίληψης της δύσπνοιας υποδηλώνεται και από τη συσχέτιση τους με τον FEV₁ κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Εντούτοις, κατά την εισαγωγή, αυτή η συσχέτιση δεν ήταν εμφανής, γεγονός που θα μπορούσε να αποδοθεί στην απρόβλεπτη επίδραση ψυχολογικών και περιβαλλοντικών παραγόντων επί της αντίληψης των συμπτωμάτων, στο πλαίσιο του τμήματος επειγόντων περιστατικών⁹².

Αν και η μικροβιολογική επιβεβαίωση της αιτίας της παρόξυνσης δεν αποτέλεσε μέρος της διερεύνησης, όλοι οι ασθενείς παρουσίαζαν πυώδη απόχρεμψη, σύμφωνα με τον ορισμό των παροξύνσεων ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen. Προηγούμενες μελέτες έδειξαν ότι οι παροξύνσεις ΧΑΠ με παρουσία πυωδών πτυέλων χαρακτηρίζονται από αυξημένο βακτηριακό φορτίο και από σημαντική τοπική και συστηματική φλεγμονή^{80, 136}, η οποία υποδηλώνεται και από την αύξηση διαφόρων βιοχημικών δεικτών¹⁴⁵. Στην εν λόγω μελέτη η επιλογή συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών (πρωτεΐνες οξείας φάσης, κυτταροκίνες και οξειδωτικό stress) βασίστηκε σε προηγούμενες δημοσιεύσεις που αφορούσαν μετρήσεις στον ορό, στο πλάσμα, στην προκλητή απόχρεμψη και στο BAL κατά τη διάρκεια παροξύνσεων συγκριτικά με τη σταθερή ΧΑΠ^{66, 136, 142, 154, 162, 206}. Επιπρόσθετα, αν και το SAA έχει μόλις πρόσφατα μελετηθεί στο πλαίσιο των παροξύνσεων ΧΑΠ¹⁴⁴, προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με κυστική ίνωση είχαν δείξει ότι τα επίπεδα του SAA ακολουθούσαν παράλληλη πορεία με την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία¹⁵⁰. Γενικά, επιλέχθηκαν βιοχημικοί

δείκτες που είτε θα μπορούσαν να είναι άμεσα διαθέσιμοι στο πλαίσιο της επείγουσας ιατρικής είτε δείκτες των οποίων ο προσδιορισμός δεν απαιτεί ιδιαίτερα εξειδικευμένο εργαστήριο.

Είναι γνωστό ότι η συστηματική φλεγμονή, όπως αυτή αντανακλάται από τα επίπεδα της CRP υποχωρεί καθώς υφίενται τα συμπτώματα, ενώ η παρατεταμένα υψηλή συστηματική φλεγμονή συσχετίζεται με υποτροπιάζουσες παροξύνσεις¹⁴⁷. Σε συμφωνία και με προηγούμενες παρατηρήσεις, τα επίπεδα CRP μειώθηκαν σημαντικά κατά την ανάρρωση και το SAA, αν και για πρώτη φορά αξιολογήθηκε με διαδοχικές μετρήσεις στο πλαίσιο των παροξύνσεων ΧΑΠ, παρουσίαζε πρότυπο μεταβολής παραπλήσιο με αυτό της CRP. Κατά συνέπεια, οι μεταβολές της CRP και του SAA ακολούθησαν παράλληλη πορεία με την κλινική ανταπόκριση στη θεραπεία, γεγονός που υποδηλώνει ότι και οι δύο θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες ομαλής ανάρρωσης. Αντίθετα, το συστηματικό οξειδωτικό stress, όπως αυτό προσδιορίστηκε με την εξέταση D-ROMs, δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά την περίοδο παρακολούθησης και κατά συνέπεια δεν μπορεί να θεωρηθεί δείκτης παρακολούθησης της ανάρρωσης από τις παροξύνσεις ΧΑΠ.

Προηγούμενες μελέτες υποδεικνύουν ότι η οξεία άνοδος των επιπέδων του ινωδογόνου μπορεί να καταστήσει τους ασθενείς με ΧΑΠ πιο ευάλωτους σε ισχαιμικά επεισόδια^{162, 207}. Επιπρόσθετα, η εκδήλωση παροξύνσεων ΧΑΠ συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου¹⁶², όμως διαδοχικές μετρήσεις αυτού του δείκτη δεν έχουν αναφερθεί στη βιβλιογραφία. Στην παρούσα μελέτη, παρατηρήθηκε ότι τα σχετικά σταθερά επίπεδα του ινωδογόνου κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών παρακολούθησης, μειώθηκαν σχεδόν ένα μήνα μετά την εκδήλωση του επεισοδίου παρόξυνσης. Αν και η απουσία δεδομένων σε φάση σταθερότητας, καθιστά επισφαλή την εξαγωγή μόνιμων συμπερασμάτων, εντούτοις, αυτό το πρότυπο μεταβολής θα

μπορούσε εν μέρει να ερμηνεύσει τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια κατά την αρχική περίοδο ανάρρωσης.

Οι κυτταροκίνες συμμετέχουν στις φλεγμονώδεις διεργασίες και αποτελούν συστατικά πολύπλοκων μονοπατιών, τα οποία δεν έχουν πλήρως αποκαλυφθεί. Η IL-6 διαδραματίζει βασικό προφλεγμονώδη ρόλο, διεγείροντας την παραγωγή πρωτεϊνών οξειάς φάσης, ενώ ο TNF-α χαρακτηρίζεται από πολλαπλές ανοσοτροποποιητικές ιδιότητες και θεωρείται ότι εμπλέκεται στην παθογένεια της καχεξίας. Σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες, τα επίπεδα της IL-6 υποχώρησαν ταχέως κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης^{104, 147, 208}. Εντούτοις, ο TNF-α ακολούθησε ένα ιδιαίτερα ενδιαφέρον πρότυπο μεταβολής (υποχώρησε την 3^η ημέρα και αυξήθηκε ξανά προσεγγίζοντας τα αρχικά επίπεδα κατά τη διάρκεια του επόμενου μήνα) παρέχοντας ενδείξεις παρατεταμένης φλεγμονώδους αντίδρασης ένα μήνα μετά την εκδήλωση του επεισοδίου παροξύνσης. Αυτή η παρατεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση είναι πιθανόν να αποτρέπει την πλήρη ανάρρωση και να προδιαθέτει ασθενείς με συχνές παροξύνσεις σε χειρότερη έκβαση.

Οι κλινικές και φλεγμονώδεις μεταβολές που παρατηρούνται κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ αποτέλεσαν πρόσφατα αντικείμενο μελέτης των Pinto-Plata και συν.¹⁰⁴, οι οποίοι ανέφεραν ότι σε ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ τύπου I και II κατά Anthonisen ο FEV₁, η δύσπνοια και τα επίπεδα IL-6 του πλάσματος υποχωρούν κατά τη διάρκεια της νοσηλείας, ενώ οι τιμές του TNF-α στο πλάσμα δεν μεταβάλλονται σημαντικά. Επιπρόσθετα, αν και δεν παρατηρήθηκαν άμεσες συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων που αξιολογήθηκαν, διαπιστώθηκαν αντιστρόφως ανάλογες συσχετίσεις μεταξύ των μεταβολών(Δ) του FEV₁, της IL-6 και του TNF-α. Η απόκλιση αυτών των αποτελεσμάτων από τα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης θα μπορούσε να αποδοθεί αφενός στα διαφορετικά χαρακτηριστικά των δύο πληθυσμών

(στη μελέτη των Pinto-Plata και συν. συμμετοχή ασθενών με παροξύνσεις τύπου I και II) και αφετέρου στη διαφορετική μεθοδολογία προσδιορισμού των κυτταροκινών (ποσοτικοποίηση των κυτταροκινών σε δείγματα πλάσματος αντί για ορού και προσδιορισμός κυτταροκινών σε τυχαία επιλεγθέντα δείγματα λόγω ανεπαρκούς ποσότητας πλάσματος).

Σύμφωνα με τη μελέτη των Spencer και συν., αν και η ανάρρωση από μία λοιμώδη παρόξυνση ΧΑΠ είναι παρατεταμένη, αυτή μπορεί να διακριθεί σε δύο φάσεις: τη φάση ταχείας βελτίωσης, η οποία διαρκεί 4 εβδομάδες, και τη φάση βραδείας ανάρρωσης, η οποία διαρκεί αρκετούς μήνες¹⁸⁹. Ο σχεδιασμός της δικής μας μελέτης απαιτούσε παρακολούθηση διάρκειας 40 ημερών για τους ασθενείς, μετά την προσέλευσή τους στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Κατά το διάστημα της περιόδου παρακολούθησης αναμένονταν ότι οι κλινικές, λειτουργικές και βιοχημικές παράμετροι θα ανταποκρίνονταν στη θεραπευτική αγωγή και ότι, με την προϋπόθεση ότι δεν θα είχε επισυμβεί νέα παρόξυνση ΧΑΠ, μέχρι την 40^η ημέρα η πλειοψηφία των ασθενών θα ήταν σε θέση να δηλώσει ανάρρωση συμπτωμάτων και επιστροφή στις συνηθισμένες καθημερινές δραστηριότητες. Στην μελέτη των Parker και συν. παρατηρήθηκε ότι το 60% των ασθενών (12 από τους 20) περιέγραφε ανάρρωση μέχρι την 60^η ημέρα⁹⁸, ενώ οι Seemungal και συν. διαπίστωσαν ότι μόλις 14% των ασθενών δεν ανέφερε ανάρρωση από τα συμπτώματα μέχρι την 35^η ημέρα⁸⁶. Στην παρούσα μελέτη 30 από τους 35 ασθενείς (ποσοστό 85%) ανάρρωσαν μέχρι την 40^η ημέρα. Η απόκλιση των ποσοστών αυτών από τα αντίστοιχα των προηγούμενων μελετών θα μπορούσε να αποδοθεί στον διαφορετικό σχεδιασμό των μελετών. Οι ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ που αναζητούν ιατρική βοήθεια απαρτίζουν έναν ιδιαίτερα ετερογενή πληθυσμό και οι προαναφερθείσες μελέτες συμπεριέλαβαν τόσο νοσηλευόμενους όσο και εξωτερικούς ασθενείς με μέτριας βαρύτητας παροξύνσεις,

αξιολογώντας κατ' αυτό τον τρόπο έναν πιο ευρύ, αλλά και πιο ετερογενή πληθυσμό ατόμων. Στην παρούσα μελέτη συμμετείχαν ασθενείς που θα αποτελούσαν έναν πληθυσμό με σαφή χαρακτηριστικά (δηλ. ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen και τύπου II κατά ATS/ERS), ενώ εξαιρέθηκαν ασθενείς με παροξύνσεις διαφορετικών σταδίων ακριβώς επειδή ο σχεδιασμός της μελέτης απαιτούσε συμμετοχή ασθενών οι οποίοι θα μπορούσαν να υποβληθούν σε διαδοχικές μετρήσεις μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα και οι οποίοι θα μπορούσαν να συνεργαστούν με τους ερευνητές. Επιπρόσθετα, οι συμμετέχοντες δεν έπασχαν από συνυπάρχοντα νοσήματα ή διαταραχές θρέψης, και τα δύο από τα οποία θα μπορούσαν να επηρεάσουν τις μετρήσεις. Εντούτοις, δεν μπορεί να αποκλειστεί η πιθανότητα να έχει επηρεαστεί η πορεία των παραμέτρων που μελετήθηκαν, και ιδίως των δεικτών φλεγμονής, από τη θεραπεία^{98, 111}. Αν και τα κορτικοστεροειδή χορηγήθηκαν σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, μπορεί να είναι μερικώς υπεύθυνα για τις παρατηρούμενες μεταβολές, λόγω των ανοσοτροποποιητικών ιδιοτήτων τους.

Διαπιστώσαμε ότι σχεδόν οι μισοί από τους νοσηλευόμενους ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen περιγράφουν ταχύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων τους μέσα στις πρώτες 10 ημέρες (ασθενείς με ταχεία ανάρρωση) ενώ οι υπόλοιποι αναφέρουν βελτίωση κατά τις τελευταίες 30 ημέρες της περιόδου παρακολούθησης (ασθενείς με βραδεία ανάρρωση). Αυτές οι δύο υποομάδες ασθενών μοιράζονταν κοινά βασικά χαρακτηριστικά, αλλά κατά την εισαγωγή οι ασθενείς με βραδεία ανάρρωση παρουσίαζαν χαμηλότερη τιμή FEV₁ μετά από βρογχοδιαστολή (αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι οι τιμές FEV₁ κατά την 40^η ημέρα δεν διέφεραν σημαντικά στις δύο υποομάδες ασθενών). Στη μελέτη των Parker και συν., όπου συμμετείχαν νοσηλευόμενοι και εξωτερικοί ασθενείς με παροξύνσεις ΧΑΠ διαφόρων σταδίων βαρύτητας, οι ασθενείς χωρίστηκαν σε δύο ομάδες: σε όσους ανάρρωσαν και

σε όσους δεν ανάρρωσαν πλήρως. Αν και οι δύο ομάδες είχαν παρόμοιες τιμές FEV₁ κατά την προσέλευση, οι ασθενείς που δεν ανάρρωσαν αδυνατούσαν να βελτιώσουν την τιμή του FEV₁ κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης⁹⁸. Τα προαναφερθέντα ευρήματα, σε συνδυασμό, υποδεικνύουν ότι σε αυτό το κλινικό πλαίσιο η σπιρομέτρηση μπορεί να αποτελέσει ιδιαίτερα χρήσιμο εργαλείο, αφού παρέχει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την παρακολούθηση και την έκβαση των ασθενών. Εντούτοις, στην παρούσα μελέτη, καμία από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή και την 3^η ημέρα, ούτε η μεταβολή τους μεταξύ των δύο αυτών ημερών, αποτέλεσαν σημαντικό προγνωστικό δείκτη ταχείας ανάρρωσης από τα συμπτώματα. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει πιθανότατα την πολύπλοκη και πολυπαραγοντική φύση των παροξύνσεων ΧΑΠ και αναδεικνύει τη σημασία της συνεχιζόμενης παρακολούθησης αυτών των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα κλινική μελέτη περιγράφει την παράλληλη πορεία πολλών κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών μεταβολών που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen, από τη στιγμή της εκδήλωσής τους έως την ύφεση των συμπτωμάτων, σε μία προσπάθεια να σκιαγραφηθεί η φυσική ιστορία των παροξύνσεων ΧΑΠ. Τα κεντρικά ευρήματα της παρούσας εργασίας συνοψίζονται στα ακόλουθα σημεία:

1. Το ολικό score συμπτωμάτων και η δύσπνοια βελτιώνονται εντός των 3 πρώτων ημερών της θεραπείας. Το ολικό σκορ συμπτωμάτων παρέχει μια πιο σφαιρική εικόνα της κατάστασης των ασθενών, αλλά η δύσπνοια είναι εξίσου σημαντική για την αξιολόγησή τους.
2. Το performance status βελτιώνεται μετά τη 10^η ημέρα εξακολουθώντας να βελτιώνεται μέχρι την 40^η ημέρα, υποδηλώνοντας παρατεταμένη περίοδο ανάρρωσης από την παρόξυνση.
3. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας παρατηρείται βελτίωση του FEV₁ και του λόγου PaO₂/FiO₂ μέχρι τη 10^η ημέρα θεραπείας.
4. Η CRP, η IL-6 και το SAA βελτιώνονται σημαντικά κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης και θα μπορούσαν να αποτελέσουν βιοχημικούς δείκτες ανταπόκρισης στη θεραπεία.
5. Το συστηματικό οξειδωτικό stress, όπως αυτό προσδιορίστηκε με την εξέταση D-ROMs, δεν μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας και κατά συνέπεια δεν μπορεί να θεωρηθεί δείκτης παρακολούθησης της ανάρρωσης από τις παροξύνσεις ΧΑΠ.
6. Τα επίπεδα του TNF-α μειώνονται την 3^η και τη 10^η ημέρα, ενώ την 40^η ημέρα δεν διαφέρουν στατιστικά σημαντικά σε σχέση με την αρχική τους τιμή,

υποδηλώνοντας μία τάση ανοδικής πορείας του συγκεκριμένου βιολογικού δείκτη μετά την αρχική μείωση των επιπέδων του. Αυτή η παρατεταμένη φλεγμονώδης αντίδραση είναι πιθανόν να αποτρέπει την πλήρη ανάρρωση και να προδιαθέτει ασθενείς με συχνές παροξύνσεις σε χειρότερη έκβαση.

7. Τα επίπεδα του ινωδογόνου είναι σχετικά σταθερά κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών παρακολούθησης και μειώνονται σχεδόν ένα μήνα μετά την εκδήλωση του επεισοδίου παρόξυνσης. Αυτό το πρότυπο μεταβολής θα μπορούσε εν μέρει να ερμηνεύσει τον αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια κατά την αρχική περίοδο ανάρρωσης.
8. Η βελτίωση των συμπτωμάτων (και κυρίως η υποχώρηση της δύσπνοιας) συμπίπτει με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και την υποχώρηση της φλεγμονής, αλλά συσχετίζεται άμεσα μόνο με τον FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή.
9. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν χαμηλότερες τιμές FEV₁ κατά την προσέλευση εμφανίζουν μεγαλύτερο διάστημα ανάρρωσης.
10. Καμία από τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν (TSS, αναπνευστική συχνότητα, FEV₁, PaO₂/FiO₂, αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, οξειδωτικό stress, CRP, SAA, TNF-α, IL-6 και ινωδογόνο κατά την εισαγωγή, την 3^η ημέρα και η διαφορά (Δ) των παραμέτρων μεταξύ εισαγωγής και 3^{ης} ημέρας) δεν αποτέλεσε προγνωστικό δείκτη ταχείας ανάρρωσης από τα συμπτώματα. Συνεπώς, η ταχύτητα της ανάρρωσης από τα συμπτώματα δεν μπορεί να προβλεφθεί με τη χρήση μεμονωμένων μετρήσεων, αλλά απαιτείται συνεχής παρακολούθηση των ασθενών για να διασφαλιστεί η ομαλή τους πορεία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι υποκείμενοι μηχανισμοί που διέπουν τις παροξύνσεις Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) δεν είναι γνωστοί με σαφήνεια. Στόχο της παρούσας κλινικής μελέτης αποτέλεσε η παρακολούθηση των φυσιολογικών μεταβολών που συνοδεύουν τη λύση ενός επεισοδίου παρόξυνσης ΧΑΠ, μέσω της καταγραφής συγκεκριμένων κλινικών, λειτουργικών και βιοχημικών παραμέτρων.

Τριάντα νοσηλεύόμενοι ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ τύπου I κατά Anthonisen αξιολογήθηκαν τις ημέρες 0 (εισαγωγή), 3, 10 και 40. Κατά το διάστημα παρακολούθησης καταγράφηκαν το performance status και η ποιότητα ζωής, ενώ ταυτόχρονα αξιολογήθηκαν πέντε συμπτώματα με τη χρήση ενός σκορ συμπτωμάτων (TSS). Παράλληλα πραγματοποιήθηκε σπιρομέτρηση μετά βρογχοδιαστολή και μέτρηση αερίων αίματος. Ακολούθησε προσδιορισμός των επιπέδων συστηματικού οξειδωτικού stress, CRP, SAA, TNF- α , IL-6 και ινωδογόνου. Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες ανάλογα με το εάν ανέφεραν ταχεία (μέχρι τη 10^η ημέρα) ή βραδεία (μετά τη 10^η ημέρα) υποχώρηση της δύσπνοιας σε επίπεδα προ του επεισοδίου παρόξυνσης.

Οι περισσότερες κλινικές, λειτουργικές και βιοχημικές παράμετροι βελτιώθηκαν κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης. Τα επίπεδα της CRP και της IL-6 υποχώρησαν μέχρι την 3^η ημέρα ($p < 0,05$), ενώ τα επίπεδα του SAA μειώθηκαν μέχρι τη 10^η ημέρα ($p < 0,01$). Ο TNF- α υποχώρησε την 3^η και 10^η ημέρα, αλλά την 40^η ημέρα η τιμή του προσέγγιζε τα επίπεδα της εισαγωγής. Το ινωδογόνο και τα λευκά αιμοσφαίρια μειώθηκαν μόλις την 40^η ημέρα. Το TSS και η δύσπνοια συσχετιζόταν αντιστρόφως ανάλογα με τον FEV₁, τις ημέρες 3, 10 και 40. Αν και τα άτομα με βραδεία ανάρρωση παρουσίαζαν χαμηλότερες τιμές FEV₁ κατά την

εισαγωγή, καμία από τις παραμέτρους που μετρήθηκαν κατά την εισαγωγή ή την 3^η ημέρα δεν αποτέλεσε προγνωστικό παράγοντα πρώιμης ανάρρωσης.

Οι παροξύνσεις ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από παρατεταμένες περιόδους ανάρρωσης κατά τη διάρκεια των οποίων η ύφεση των συμπτωμάτων (και κυρίως η υποχώρηση της δύσπνοιας) συμπίπτει με τη βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας και την υποχώρηση της φλεγμονής, αλλά συσχετίζεται άμεσα μόνο με τον FEV₁ μετά βρογχοδιαστολή. Αν και η ταχύτητα της ανάρρωσης από τα συμπτώματα δεν μπορεί να προβλεφθεί με τη χρήση μεμονωμένων μετρήσεων, η συνεχής παρακολούθηση των ασθενών είναι ικανή να διασφαλίσει την ομαλή της πορεία. Σε αυτό το κλινικό πλαίσιο, έχει διαπιστωθεί ότι η απλή σπιρομέτρηση είναι εφικτή στην πλειοψηφία των νοσηλευόμενων ασθενών με παροξύνσεις ΧΑΠ και παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την εξέλιξη και την έκβαση τους, ενώ οι μεταβολές συγκεκριμένων βιοχημικών δεικτών (κυρίως της CRP, του SAA, του TNF- α , της IL-6 και του ινωδογόνου) μπορεί να βοηθήσουν στην αποκάλυψη των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών που χαρακτηρίζουν τις παροξύνσεις ΧΑΠ.

ABSTRACT

The pathways underlying chronic obstructive pulmonary disease exacerbations (ECOPD) remain unclear. This study describes the clinical, functional and biochemical changes during recovery from ECOPD.

Thirty hospitalized patients with Anthonisen's type-I ECOPD were evaluated on days 0 (admission), 3, 10 and 40. A five symptom score (TSS), performance status and quality of life were evaluated. Post-bronchodilator spirometry, blood gases, oxidative stress, C-reactive protein (CRP), serum amyloid-A (SAA), tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and fibrinogen were also measured. Patients were classified as early- or late-recoverers, based on whether dyspnea had returned to pre-exacerbation level by day 10.

Most clinical, functional and biochemical parameters improved during follow-up. CRP and IL-6 levels were reduced on Day 3 ($p < 0.05$), whereas SAA on Day 10 ($p < 0.01$). TNF- α was reduced on Days 3 and 10, but on Day 40 its levels returned to baseline. Fibrinogen and WBC decreased significantly only by day 40. TSS and dyspnea correlated inversely with FEV₁ on days 3, 10 and 40. Although late-recoverers had lower FEV₁ on admission, none of the reported measurements on admission and on day 3 predicted early recovery.

In conclusion, we have shown that ECOPD are characterized by prolonged recovery periods during which symptomatic improvement (and particularly dyspnea decline) coincides with lung function amelioration and inflammatory burden subsidence, but directly correlates only to post-bronchodilator FEV₁. Although, early symptomatic recovery can not be predicted based on single time-point assessments, follow-up measurements may assure uneventful recovery. In this context, it has been shown that simple spirometry is feasible in the majority of hospitalized patients with

ECOPD and may provide useful information for the follow-up and outcome of these patients, whereas changing patterns of certain biomarkers (especially CRP, SAA, TNF- α , IL-6 and fibrinogen) may provide an insight into the underlying pathways of ECOPD.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. 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(6):532-55.
2. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23(6):932-46.
3. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundback B. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender, and smoking habits. *Respiration* 2005;72(5):471-9.
4. Mannino DM, Braman S. The epidemiology and economics of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(7):502-6.
5. Sin DD, Wu L, Man SF. The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127(6):1952-9.
6. Wasswa-Kintu S, Gan WQ, Man SF, Pare PD, Sin DD. Relationship between reduced forced expiratory volume in one second and the risk of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2005;60(7):570-5.
7. Ezzati M, Lopez AD. Estimates of global mortality attributable to smoking in 2000. *Lancet* 2003;362(9387):847-52.
8. 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):1255-9.
9. Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al. Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27(2):397-412.

10. Frieden TR, Bloomberg MR. How to prevent 100 million deaths from tobacco. *Lancet* 2007;369(9574):1758-61.
11. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, et al. Wood smoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest* 1996;109(3 Suppl):55S-6S.
12. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am* 1996;80(3):501-22.
13. Barnes PJ. Genetics and pulmonary medicine. 9. Molecular genetics of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999;54(3):245-52.
14. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(5):405-8.
15. Tzortzaki EG, Siafakas NM. Genetic susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:84-99.
16. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: standards for the diagnosis and management of individuals with alpha-1 antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(7):818-900.
17. Barnes PJ, Rennard S. Pathogenesis of COPD. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*, p. 361-379. North Yorkshire: Academic Press, 2002.
18. Barnes PJ, Cosio MG. Cells and mediators of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:130-58.
19. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004;59(7):574-80.
20. Agusti A. Thomas a. Neff lecture. Chronic obstructive pulmonary disease: a systemic disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(6):478-81.

21. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2000;343(4):269-80.
22. Rodriguez R, MacNee W. Pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:177-200.
23. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(26):2645-53.
24. O'Donnell DE, Banzett RB, Carrieri-Kohlman V, et al. Pathophysiology of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease: a roundtable. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(2):145-68.
25. Dyspnea. Mechanisms, assessment, and management: a consensus statement. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(1):321-40.
26. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22(2):268-73.
27. Kohler D, Fischer J, Raschke F, Schonhofer B. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. *Thorax* 2003;58(9):825.
28. Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004;350(10):1005-12.
29. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988;93(3):580-6.
30. Jones PW. Assessment of Disability. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*, p. 481-486. North Yorkshire: Academic Press, 2002.

31. Sevenoaks M, Stockley RA. Comorbidity. In: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. *Chronic obstructive pulmonary disease*, 569-575. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2007.
32. Sin DD, Anthonisen NR, Soriano JB, Agusti AG. Mortality in COPD: Role of comorbidities. *Eur Respir J* 2006;28(6):1245-57.
33. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J* 2007;30(5):993-1013.
34. Brody JS, Spira A. State of the art. Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation, and lung cancer. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(6):535-7.
35. Sin DD, Man SF. Why are patients with chronic obstructive pulmonary disease at increased risk of cardiovascular diseases? The potential role of systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Circulation* 2003;107(11):1514-9.
36. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care* 2004;27(10):2478-84.
37. Incalzi RA, Caradonna P, Ranieri P, et al. Correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2000;94(11):1079-84.
38. Arora OP, Kapoor CP, Sobti P. Study of gastroduodenal abnormalities in chronic bronchitis and emphysema. *Am J Gastroenterol* 1968;50(4):289-96.
39. Hill K, Geist R, Goldstein RS, Lacasse Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008;31(3):667-77.
40. Wouters EFM, A.M.W.J. S, Celli BR. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:224-41.

41. Agustí AG. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(4):367-70; discussion 71-2.
42. Schols AM. Nutrition in chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 2000;6(2):110-5.
43. Skeletal muscle dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. A statement of the American Thoracic Society and European Respiratory Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159(4 Pt 2):S1-40.
44. Wagner PD. Possible mechanisms underlying the development of cachexia in COPD. *Eur Respir J* 2008;31(3):492-501.
45. Sabit R, Shale DJ. Vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease: a chicken and egg issue? *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(12):1175-6.
46. Siafakas NM. Definition and differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:1-6.
47. Romagnoli M, Richeldi L, Fabbri LM. Diagnosis. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*, p. 447-455. North Yorkshire: Academic Press, 2002.
48. Buist AS. Definitions. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*, p 3-6. North Yorkshire: Academic Press, 2002.
49. Mannino DM, Watt G, Hole D, et al. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(3):627-43.
50. Postma DS, Boezen HM. The natural history of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 2006;38:71-83.
51. Jones PW, Agustí AG. Outcomes and markers in the assessment of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006;27(4):822-32.

52. Lange P, Groth S, Nyboe GJ, et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *Eur Respir J* 1989;2(9):811-6.
53. Xu X, Weiss ST, Rijcken B, Schouten JP. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV1: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7(6):1056-61.
54. Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP, et al. Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study. *Jama* 1994;272(19):1497-505.
55. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, et al. Effect of Pharmacotherapy on Rate of Decline of Lung Function in COPD: Results from the TORCH Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2008.
56. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA. Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(6 Pt 1):1802-11.
57. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981;1(8222):681-6.
58. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Clin Nutr* 2005;82(1):53-9.
59. Silverman EK. Exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease: do they contribute to disease progression? *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(8):586-90.
60. Burge S, Wedzicha JA. COPD exacerbations: definitions and classifications. *Eur Respir J Suppl* 2003;41:46s-53s.

61. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(1):CD002733.
62. Menon B, Gurnani M, Aggarwal B. Comparison of outpatient visits and hospitalisations, in patients with chronic obstructive pulmonary disease, before and after influenza vaccination. *Int J Clin Pract* 2008;62(4):593-8.
63. Wedzicha JA. Causes of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D, editors. *Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p. 107-120. New York: Marcel Dekker, 2004.
64. Donaldson GC, Seemungal T, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of temperature on lung function and symptoms in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(4):844-9.
65. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(9):1618-23.
66. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000;55(2):114-20.
67. Papi A, Johnston SL. Rhinovirus infection induces expression of its own receptor intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) via increased NF-kappaB-mediated transcription. *J Biol Chem* 1999;274(14):9707-20.
68. Papi A, Johnston SL. Respiratory epithelial cell expression of vascular cell adhesion molecule-1 and its up-regulation by rhinovirus infection via NF-kappaB and GATA transcription factors. *J Biol Chem* 1999;274(42):30041-51.

69. Rahman I, Skwarska E, MacNee W. Attenuation of oxidant/antioxidant imbalance during treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997;52(6):565-8.
70. Edwards MR, Hewson CA, Laza-Stanca V, et al. Protein kinase R, IkappaB kinase-beta and NF-kappaB are required for human rhinovirus induced pro-inflammatory cytokine production in bronchial epithelial cells. *Mol Immunol* 2007;44(7):1587-97.
71. Choi AM, Knobil K, Otterbein SL, Eastman DA, Jacoby DB. Oxidant stress responses in influenza virus pneumonia: gene expression and transcription factor activation. *Am J Physiol* 1996;271(3 Pt 1):L383-91.
72. Roland M, Bhowmik A, Sapsford RJ, et al. Sputum and plasma endothelin-1 levels in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56(1):30-5.
73. Monso E, Ruiz J, Rosell A, et al. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease. A study of stable and exacerbated outpatients using the protected specimen brush. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(4 Pt 1):1316-20.
74. Sethi S, Evans N, Grant BJ, Murphy TF. New strains of bacteria and exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2002;347(7):465-71.
75. Sethi S. Bacteria in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: phenomenon or epiphenomenon? *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):109-14.
76. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of-the-art review. *Clin Microbiol Rev* 2001;14(2):336-63.
77. Zalacain R, Sobradillo V, Amilibia J, et al. Predisposing factors to bacterial colonization in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;13(2):343-8.

78. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57(9):759-64.
79. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med* 2000;109(4):288-95.
80. Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL. Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117(6):1638-45.
81. Sethi S, Muscarella K, Evans N, Klingman KL, Grant BJ, Murphy TF. Airway inflammation and etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000;118(6):1557-65.
82. Miravittles M, Espinosa C, Fernandez-Laso E, Martos JA, Maldonado JA, Gallego M. Relationship between bacterial flora in sputum and functional impairment in patients with acute exacerbations of COPD. Study Group of Bacterial Infection in COPD. *Chest* 1999;116(1):40-6.
83. Kondili E, Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D, editors. *Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p. 121-135. New York: Marcel Dekker, 2004.
84. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106(2):196-204.

85. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Lloyd-Owen SJ, Wilkinson TM, Wedzicha JA. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003;22(6):931-6.
86. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
87. von Leupoldt A, Balewski S, Petersen S, et al. Verbal descriptors of dyspnea in patients with COPD at different intensity levels of dyspnea. *Chest* 2007;132(1):141-7.
88. Mahler DA. Mechanisms and measurement of dyspnea in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3(3):234-8.
89. O'Donnell DE. Breathlessness in patients with chronic airflow limitation. Mechanisms and management. *Chest* 1994;106(3):904-12.
90. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997;155(1):109-15.
91. von Leupoldt A, Mertz C, Kegat S, Burmester S, Dahme B. The impact of emotions on the sensory and affective dimension of perceived dyspnea. *Psychophysiology* 2006;43(4):382-6.
92. von Leupoldt A, Dahme B. Psychological aspects in the perception of dyspnea in obstructive pulmonary diseases. *Respir Med* 2007;101(3):411-22.
93. Soler N, Agusti C, Angrill J, Puig De la Bellacasa J, Torres A. Bronchoscopic validation of the significance of sputum purulence in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007;62(1):29-35.

94. Ram FS, Rodriguez-Roisin R, Granados-Navarrete A, Garcia-Aymerich J, Barnes NC. Antibiotics for exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD004403.
95. Coussa ML, Guerin C, Eissa NT, et al. Partitioning of work of breathing in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993;75(4):1711-9.
96. Guerin C, Coussa ML, Eissa NT, et al. Lung and chest wall mechanics in mechanically ventilated COPD patients. *J Appl Physiol* 1993;74(4):1570-80.
97. Musch G, Foti G, Cereda M, Pelosi P, Poppi D, Pesenti A. Lung and chest wall mechanics in normal anaesthetized subjects and in patients with COPD at different PEEP levels. *Eur Respir J* 1997;10(11):2545-52.
98. Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE. Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26(3):420-8.
99. Niewoehner DE, Collins D, Erbland ML. Relation of FEV(1) to clinical outcomes during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 1):1201-5.
100. O'Donnell DE, Parker CM. COPD exacerbations. 3: Pathophysiology. *Thorax* 2006;61(4):354-61.
101. MacNee W. Pathophysiology of Acute Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D, editors. *Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p. 29-46. New York: Markel Dekker, 2004.

102. Wedzicha JA. Acute exacerbations of COPD. In: Barnes PJ, Drazen JM, Rennard S, Thomson NC, editors. *Asthma and COPD*, p. 727-736. North Yorkshire: Academic Press, 2002.
103. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, Calverley PM. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172(12):1510-6.
104. Pinto-Plata VM, Livnat G, Girish M, et al. Systemic cytokines, clinical and physiological changes in patients hospitalized for exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131(1):37-43.
105. Wood-Baker R, Walters J, Walters EH. Systemic corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: an overview of Cochrane systematic reviews. *Respir Med* 2007;101(3):371-7.
106. Wood-Baker RR, Gibson PG, Hannay M, Walters EH, Walters JA. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005(1):CD001288.
107. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2(1):26-33.
108. Wouters EF, Groenewegen KH, Dentener MA, Vernooy JH. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: the role of exacerbations. *Proc Am Thorac Soc* 2007;4(8):626-34.
109. Gompertz S, Stockley R. Biomarkers of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D, editors. *Acute exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p.67-85. New York: Marcel Dekker, 2004.

110. Rahman I, Adcock IM. Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 2006;28(1):219-42.
111. Franciosi LG, Page CP, Celli BR, et al. Markers of exacerbation severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2006;7:74.
112. Stolz D, Breidthardt T, Christ-Crain M, et al. Use of B-type natriuretic peptide in the risk stratification of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2008;133(5):1088-94.
113. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Copeptin, C-reactive protein, and procalcitonin as prognostic biomarkers in acute exacerbation of COPD. *Chest* 2007;131(4):1058-67.
114. Stolz D, Christ-Crain M, Morgenthaler NG, et al. Plasma pro-adrenomedullin but not plasma pro-endothelin predicts survival in exacerbations of COPD. *Chest* 2008.
115. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. *Chest* 2007;131(1):9-19.
116. Martinez FJ, Curtis JL. Procalcitonin-guided antibiotic therapy in COPD exacerbations: closer but not quite there. *Chest* 2007;131(1):1-2.
117. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(6):1304-9.
118. Saetta M, Baraldo S, Zuin R. Neutrophil chemokines in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: fatal chemo-attraction? *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):911-3.
119. Qiu Y, Zhu J, Bandi V, et al. Biopsy neutrophilia, neutrophil chemokine and receptor gene expression in severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168(8):968-75.

120. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000;15(2):274-80.
121. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia and expression of interleukin-5 protein in asthma and in exacerbations of chronic bronchitis. *Clin Exp Allergy* 1996;26(7):766-74.
122. Saetta M, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Airway eosinophilia in chronic bronchitis during exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150(6 Pt 1):1646-52.
123. Scheerens J, Folkerts G, Van Der Linde H, et al. Eotaxin levels and eosinophils in guinea pig broncho-alveolar lavage fluid are increased at the onset of a viral respiratory infection. *Clin Exp Allergy* 1999;29 Suppl 2:74-7.
124. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, et al. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005;26(3):523-48.
125. Koutsokera A, Loukides S, Gourgoulianis KI, Kostikas K. Biomarkers in the exhaled breath condensate of healthy adults: mapping the path towards reference values. *Curr Med Chem* 2008;15(6):620-30.
126. Rahman I, Biswas SK. Non-invasive biomarkers of oxidative stress: reproducibility and methodological issues. *Redox Rep* 2004;9(3):125-43.
127. Lim KG, Mottram C. The use of fraction of exhaled nitric oxide in pulmonary practice. *Chest* 2008;133(5):1232-42.
128. Bhowmik A, Seemungal TA, Donaldson GC, Wedzicha JA. Effects of exacerbations and seasonality on exhaled nitric oxide in COPD. *Eur Respir J* 2005;26(6):1009-15.

129. Agusti AG, Villaverde JM, Togores B, Bosch M. Serial measurements of exhaled nitric oxide during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999;14(3):523-8.
130. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(3 Pt 1):813-6.
131. Gerritsen WB, Asin J, Zanen P, van den Bosch JM, Haas FJ. Markers of inflammation and oxidative stress in exacerbated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005;99(1):84-90.
132. Oudijk EJ, Gerritsen WB, Nijhuis EH, et al. Expression of priming-associated cellular markers on neutrophils during an exacerbation of COPD. *Respir Med* 2006;100(10):1791-9.
133. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003;58(4):294-8.
134. Carpagnano GE, Resta O, Foschino-Barbaro MP, et al. Exhaled Interleukine-6 and 8-isoprostane in chronic obstructive pulmonary disease: effect of carbocysteine lysine salt monohydrate (SCMC-Lys). *Eur J Pharmacol* 2004;505(1-3):169-75.
135. Gessner C, Scheibe R, Wotzel M, et al. Exhaled breath condensate cytokine patterns in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005;99(10):1229-40.
136. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17(6):1112-9.
137. Pavord ID. Sputum induction to assess airway inflammation: is it an inflammatory stimulus? *Thorax* 1998;53(2):79-80.

138. Antczak A, Kharitonov SA, Montuschi P, Gorski P, Barnes PJ. Inflammatory response to sputum induction measured by exhaled markers. *Respiration* 2005;72(6):594-9.
139. Carpagnano GE, Foschino Barbaro MP, Cagnazzo M, et al. Use of exhaled breath condensate in the study of airway inflammation after hypertonic saline solution challenge. *Chest* 2005;128(5):3159-66.
140. Nightingale JA, Rogers DF, Barnes PJ. Effect of repeated sputum induction on cell counts in normal volunteers. *Thorax* 1998;53(2):87-90.
141. Mercer PF, Shute JK, Bhowmik A, Donaldson GC, Wedzicha JA, Warner JA. MMP-9, TIMP-1 and inflammatory cells in sputum from COPD patients during exacerbation. *Respir Res* 2005;6:151.
142. Aaron SD, Angel JB, Lunau M, et al. Granulocyte inflammatory markers and airway infection during acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(2):349-55.
143. Oudijk EJ, Lammers JW, Koenderman L. Systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003;46:5s-13s.
144. Bozinovski S, Hutchinson A, Thompson M, et al. Serum Amyloid A is a Biomarker of Acute Exacerbations of COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2007.
145. Hurst JR, Donaldson GC, Perera WR, et al. Use of plasma biomarkers at exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174(8):867-74.
146. Dev D, Wallace E, Sankaran R, et al. Value of C-reactive protein measurements in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 1998;92(4):664-7.

147. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, et al. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J* 2007;29(3):527-34.
148. Marhaug G, Dowton SB. Serum amyloid A: an acute phase apolipoprotein and precursor of AA amyloid. *Baillieres Clin Rheumatol* 1994;8(3):553-73.
149. Uhlar CM, Burgess CJ, Sharp PM, Whitehead AS. Evolution of the serum amyloid A (SAA) protein superfamily. *Genomics* 1994;19(2):228-35.
150. Marhaug G, Permin H, Husby G. Amyloid-related serum protein (SAA) as an indicator of lung infection in cystic fibrosis. *Acta Paediatr Scand* 1983;72(6):861-6.
151. Hackett TL, Holloway R, Holgate ST, Warner JA. Dynamics of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokine release during acute inflammation in chronic obstructive pulmonary disease: an ex vivo study. *Respir Res* 2008;9:47.
152. Dinarello CA. Controlling the production of interleukin-1 and tumor necrosis factor in disease. *Nutrition* 1995;11(5 Suppl):695-7.
153. Dinarello CA. Interleukin-1 and interleukin-1 receptor antagonist. *Nutrition* 1995;11(5 Suppl):492-4.
154. Dentener MA, Creutzberg EC, Schols AM, et al. Systemic anti-inflammatory mediators in COPD: increase in soluble interleukin 1 receptor II during treatment of exacerbations. *Thorax* 2001;56(9):721-6.
155. Kamath S, Lip GY. Fibrinogen: biochemistry, epidemiology and determinants. *Qjm* 2003;96(10):711-29.
156. Thyagarajan B, Jacobs DR, Apostol GG, Smith LJ, Lewis CE, Williams OD. Plasma fibrinogen and lung function: the CARDIA Study. *Int J Epidemiol* 2006;35(4):1001-8.
157. Meier CR, Derby LE, Jick SS, Vasilakis C, Jick H. Antibiotics and risk of subsequent first-time acute myocardial infarction. *Jama* 1999;281(5):427-31.

158. Meier CR, Jick SS, Derby LE, Vasilakis C, Jick H. Acute respiratory-tract infections and risk of first-time acute myocardial infarction. *Lancet* 1998;351(9114):1467-71.
159. Spodick DH. Infection and infarction. Acute viral (and other) infection in the onset, pathogenesis, and mimicry of acute myocardial infarction. *Am J Med* 1986;81(4):661-8.
160. Spodick DH. More information on infection and infarction. *Chest* 1998;113(2):558.
161. Spodick DH, Flessas AP, Johnson MM. Association of acute respiratory symptoms with onset of acute myocardial infarction: prospective investigation of 150 consecutive patients and matched control patients. *Am J Cardiol* 1984;53(4):481-2.
162. Wedzicha JA, Seemungal TA, MacCallum PK, et al. Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease are accompanied by elevations of plasma fibrinogen and serum IL-6 levels. *Thromb Haemost* 2000;84(2):210-5.
163. Groenewegen KH, Postma DS, Hop WC, Wielders PL, Schlosser NJ, Wouters EF. Increased systemic inflammation is a risk factor for COPD exacerbations. *Chest* 2008;133(2):350-7.
164. Seemungal T, Maccallum P, Paul EA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Elevated plasma fibrinogen increases cardiovascular risks in COPD patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:A403.
165. Sahin U, Unlu M, Ozguner F, Sutcu R, Akkaya A, Delibas N. Lipid peroxidation and glutathione peroxidase activity in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation: prognostic value of malondialdehyde. *J Basic Clin Physiol Pharmacol* 2001;12(1):59-68.

166. Rodriguez-Roisin R. COPD exacerbations.5: management. *Thorax* 2006;61(6):535-44.
167. Quon BS, Gan WQ, Sin DD. Contemporary management of acute exacerbations of COPD: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2008;133(3):756-66.
168. Rebuck AS, Chapman KR, Abboud R, et al. Nebulized anticholinergic and sympathomimetic treatment of asthma and chronic obstructive airways disease in the emergency room. *Am J Med* 1987;82(1):59-64.
169. Karpel JP, Pesin J, Greenberg D, Gentry E. A comparison of the effects of ipratropium bromide and metaproterenol sulfate in acute exacerbations of COPD. *Chest* 1990;98(4):835-9.
170. Saint S, Bent S, Vittinghoff E, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. A meta-analysis. *Jama* 1995;273(12):957-60.
171. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001;119(4):1190-209.
172. Albert RK, Martin TR, Lewis SW. Controlled clinical trial of methylprednisolone in patients with chronic bronchitis and acute respiratory insufficiency. *Ann Intern Med* 1980;92(6):753-8.
173. Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, May ME, Effron D. A randomized controlled trial of methylprednisolone in the emergency treatment of acute exacerbations of COPD. *Chest* 1989;95(3):563-7.
174. Bullard MJ, Liaw SJ, Tsai YH, Min HP. Early corticosteroid use in acute exacerbations of chronic airflow obstruction. *Am J Emerg Med* 1996;14(2):139-43.

175. Niewoehner DE, Erbland ML, Deupree RH, et al. Effect of systemic glucocorticoids on exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1999;340(25):1941-7.
176. Davies L, Angus RM, Calverley PM. Oral corticosteroids in patients admitted to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a prospective randomised controlled trial. *Lancet* 1999;354(9177):456-60.
177. Aaron SD, Vandemheen KL, Hebert P, et al. Outpatient oral prednisone after emergency treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2003;348(26):2618-25.
178. Thompson WH, Nielson CP, Carvalho P, Charan NB, Crowley JJ. Controlled trial of oral prednisone in outpatients with acute COPD exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(2 Pt 1):407-12.
179. Maltais F, Ostinelli J, Bourbeau J, et al. Comparison of nebulized budesonide and oral prednisolone with placebo in the treatment of acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165(5):698-703.
180. Barnes PJ. How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 2006;148(3):245-54.
181. Singh JM, Palda VA, Stanbrook MB, Chapman KR. Corticosteroid therapy for patients with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review. *Arch Intern Med* 2002;162(22):2527-36.
182. Ram FS, Picot J, Lightowler J, Wedzicha JA. Non-invasive positive pressure ventilation for treatment of respiratory failure due to exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004(3):CD004104.

183. Rennard SI, Farmer SG. Exacerbations and progression of disease in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004;1(2):88-92.
184. Niewoehner DE, Likhnygina Y, Rice K, et al. Risk indexes for exacerbations and hospitalizations due to COPD. *Chest* 2007;131(1):20-8.
185. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154(4 Pt 1):959-67.
186. Seneff MG, Wagner DP, Wagner RP, Zimmerman JE, Knaus WA. Hospital and 1-year survival of patients admitted to intensive care units with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Jama* 1995;274(23):1852-7.
187. Fuso L, Incalzi RA, Pistelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98(3):272-7.
188. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007;132(6):1748-55.
189. Spencer S, Jones PW. Time course of recovery of health status following an infective exacerbation of chronic bronchitis. *Thorax* 2003;58(7):589-93.
190. Vestbo J. The natural history of COPD. In: Stockley R, Rennard S, Rabe K, Celli B, editors. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, p. 117-123. Massachusetts: Blackwell Publishing, 2007.
191. Howard P. A long-term follow-up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. *Br J Ind Med* 1970;27(4):326-33.

192. Bates DV. The fate of the chronic bronchitic: a report of the ten-year follow-up in the Canadian Department of Veteran's Affairs coordinated study of chronic bronchitis. The J. Burns Amberson Lecture of the American Thoracic Society. *Am Rev Respir Dis* 1973;108(5):1043-65.
193. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;1(6077):1645-8.
194. Spencer S, Calverley PM, Burge PS, Jones PW. Impact of preventing exacerbations on deterioration of health status in COPD. *Eur Respir J* 2004;23(5):698-702.
195. Kanner RE, Renzetti AD, Jr., Klauber MR, Smith CB, Golden CA. Variables associated with changes in spirometry in patients with obstructive lung diseases. *Am J Med* 1979;67(1):44-50.
196. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV(1) decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(3):358-64.
197. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
198. 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):373-83.
199. Marti S, Munoz X, Rios J, Morell F, Ferrer J. Body weight and comorbidity predict mortality in COPD patients treated with oxygen therapy. *Eur Respir J* 2006;27(4):689-96.

200. de Groot V, Beckerman H, Lankhorst GJ, Bouter LM. How to measure comorbidity. a critical review of available methods. *J Clin Epidemiol* 2003;56(3):221-9.
201. Vellas B, Guigoz Y, Garry PJ, et al. The Mini Nutritional Assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 1999;15(2):116-22.
202. Thomas DR, Zdrowski CD, Wilson MM, et al. Malnutrition in subacute care. *Am J Clin Nutr* 2002;75(2):308-13.
203. Christou K, Markoulis N, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulisanis KI. Reactive oxygen metabolites (ROMs) as an index of oxidative stress in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Breath* 2003;7(3):105-10.
204. Daniil ZD, Papageorgiou E, Koutsokera A, et al. Serum levels of oxidative stress as a marker of disease severity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther* 2006.
205. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):122-8.
206. Drost EM, Skwarski KM, Sauleda J, et al. Oxidative stress and airway inflammation in severe exacerbations of COPD. *Thorax* 2005;60(4):293-300.
207. Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *Jama* 1998;279(18):1477-82.
208. Groenewegen KH, Dentener MA, Wouters EF. Longitudinal follow-up of systemic inflammation after acute exacerbations of COPD. *Respir Med* 2007;101(11):2409-15.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

1.1 Charlson's Comorbidity Index Score (CCIS)

Τα συνυπάρχοντα νοσήματα κατά τη στιγμή της προσέλευσης αξιολογήθηκαν με τη χρήση του CCIS. Το συγκεκριμένο σκορ αποτελεί την πιο μελετημένη μέθοδο ποσοτικοποίησης συνυπαρχόντων νοσημάτων και έχει χρησιμοποιηθεί για την πρόβλεψη της θνησιμότητας σε σοβαρά πάσχοντες ασθενείς. Επιπλέον, έχει χρησιμοποιηθεί σε προοπτικές μελέτες για να προσδιορίσει την επίπτωση των συνυπαρχόντων νοσημάτων στην πρόγνωση.

- 1 βαθμός για: έμφραγμα μυοκαρδίου, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, περιφερική αγγειοπάθεια, άνοια, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, νόσο συνδετικού ιστού, έλκος πεπτικού συστήματος, ήπια ηπατική νόσο, σακχαρώδη διαβήτη.
- 2 βαθμοί για: ημιπληγία, σακχαρώδη διαβήτη με προσβολή οργάνων, μέτρια έως σοβαρή νεφρική νόσο, κακοήθειες, λέμφωμα, λευχαιμία.
- 3 βαθμοί για: μέτρια έως σοβαρή ηπατική νόσο.
- 6 βαθμοί για: AIDS και μεταστάσεις όγκων συμπαγών οργάνων.

Στην παρούσα μελέτη, δεν συμπεριλήφθηκε η ΧΑΠ στον υπολογισμό της τελικής βαθμολογίας.

1.2 Ερωτηματολόγιο Mini Nutritional Assessment (MNA)

Το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της κατάστασης θρέψης αποτελείται από 18 ενότητες, οι οποίες χρησιμοποιούνται για την αναγνώριση ηλικιωμένων ασθενών με κίνδυνο υποθρεψίας, ενώ έχει επίσης χρησιμοποιηθεί και για τον προσδιορισμό της κατάστασης θρέψης νεότερων ασθενών. Περιλαμβάνει:

- Ανθρωπομετρικές μετρήσεις: δείκτης μάζας σώματος, διάμετρος βραχίονα και μηρού, απώλεια βάρους.
- Αξιολόγηση διατροφικών συνηθειών: αριθμός γευμάτων που καταναλώνονται ημερησίως, λήψη τροφών και υγρών, αυτονομία σίτισης.
- Σφαιρική αξιολόγηση: τρόπος ζωής, φαρμακευτική αγωγή, κινητικότητα.
- Ενότητα αυτο-αξιολόγησης: υποκειμενική αντίληψη κατάστασης υγείας και διατροφής.

Η μέγιστη βαθμολογία του MNA είναι 30 βαθμοί. Ασθενείς με ≥ 24 βαθμούς θεωρείται ότι έχουν καλή κατάσταση θρέψης, άτομα με βαθμολογία μεταξύ 17 και 23,5 θεωρείται ότι βρίσκονται σε κίνδυνο υποθρεψίας, ενώ ασθενείς με λιγότερους από 17 βαθμούς θεωρείται ότι παρουσιάζουν διαταραχές θρέψης.

1.3 Performance status, κλίμακα Karnofsky

Αποτελεί κλίμακα δέκα βαθμίδων που αξιολογεί τη συνολική λειτουργική κατάσταση των ασθενών (performance status).

ΒΑΘΜΟΣ	ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΥΓΕΙΑΣ
100	Ικανός να εργαστεί, φυσιολογική κατάσταση, χωρίς συμπτώματα, χωρίς ενδείξεις νόσου.
90	Ικανός να εργαστεί, ικανός για φυσιολογικές δραστηριότητες, ελάχιστα συμπτώματα.
80	Ικανός να εργαστεί, φυσιολογική δραστηριότητα με προσπάθεια, λίγα συμπτώματα.
70	Ανεξάρτητος, δεν μπορεί να εργαστεί, φροντίζει τον εαυτό του, αδυναμία να πραγματοποιήσει φυσιολογικές δραστηριότητες.
60	Αναπηρία, εξαρτάται από άλλους, περιστασιακά χρειάζεται βοήθεια, φροντίζει μόνος του για τις περισσότερες ανάγκες.
50	Μέτρια αναπηρία, εξαρτάται από άλλους, χρειάζεται σημαντική βοήθεια και συχνή φροντίδα.
40	Σοβαρή αναπηρία, εξαρτάται από άλλους, χρειάζεται ειδική φροντίδα και βοήθεια.
30	Σοβαρή αναπηρία, νοσηλευόμενος, δεν επίκειται θάνατος.
20	Πολύ άρρωστος, απαιτείται ενεργητική υποστηρικτική θεραπεία.
10	Ετοιμοθάνατος, η θανατηφόρα διαδικασία εξελίσσεται ταχύτατα.

1.4 Ολικό σκορ συμπτωμάτων (Total symptom score, TSS)

Από τους ασθενείς ζητήθηκε να αξιολογήσουν τη σοβαρότητα 5 συμπτωμάτων (δύσπνοια, βήχας, παραγωγή πτυέλων, συρίττουσα αναπνοή και νυχτερινές αφυπνίσεις) με τη χρήση της τροποποιημένης κλίμακας Borg, η οποία φαίνεται παρακάτω. Το TSS προέκυψε από το άθροισμα των 5 συμπτωμάτων.

ΒΑΘΜΟΣ		ΒΑΘΜΟΣ
0	Καθόλου	0
0.5	Πολύ, πολύ ήπιο (μόλις αντιληπτό)	0.5
1	Πολύ ήπιο	1
2	Ήπιο	2
3	Μέτριο	3
4	Κάπως σοβαρό	4
5	Σοβαρό	5
6	Πολύ σοβαρό	6
7		7
8		8
9	Πολύ, πολύ σοβαρό (σχεδόν μέγιστο)	9
10	Μέγιστο	10

Οδηγίες προς τους ασθενείς για τον υπολογισμό του TSS

«Θα χρησιμοποιήσετε αυτή την κλίμακα για να βαθμολογήσετε ένα προς ένα τα συμπτώματά σας με τη σειρά που θα ερωτάστε. Η κλίμακα αυτή ξεκινάει από το 0, όπου το σύμπτωμα δεν σας προκαλεί καμία απολύτως δυσκολία, και προοδευτικά προχωράει προς τον αριθμό 10, όπου το σύμπτωμα σας προκαλεί μέγιστη δυσκολία. Όσο οι αριθμοί μεγαλώνουν και τα χρώματα σκουραίνουν, τα συμπτώματά σας γίνονται όλο και πιο σοβαρά». Σε αυτό το σημείο ακολουθούσαν οι επόμενες ερωτήσεις:

- «Πόσο σοβαρή είναι η δύσπνοιά σας σήμερα; Παρακαλώ χρησιμοποιείτε την κλίμακα και βαθμολογήσετε την δύσπνοιά σας από το 0 έως το 10». Σε αυτό το

σημείο χρησιμοποιούνταν και συνώνυμα της δύσπνοιας, όπως «λαχάνιασμα, φούσκωμα, δίψα για αέρα», έτσι ώστε να γίνει πιο κατανοητή η ερώτηση.

- «Πόσο σοβαρός είναι ο βήχας σας σήμερα; Παρακαλώ χρησιμοποιείστε την κλίμακα και βαθμολογήσετε τον βήχα σας από το 0 έως το 10».
- «Πόσο σοβαρά “σφυρίζει η ανάσα” σας σήμερα; Παρακαλώ χρησιμοποιείστε την κλίμακα και βαθμολογήσετε αυτό το “σφύριγμα” σας από το 0 έως το 10».
- «Πόσο έντονη είναι η παραγωγή των πτυέλων σας σήμερα; Παρακαλώ χρησιμοποιείστε την κλίμακα και βαθμολογήσετε την ποσότητα των πτυέλων από το 0 έως το 10».
- «Πόσο συχνά ξυπνούσατε το προηγούμενο βράδυ; Αναφέρομαι στις νυχτερινές αφυπνίσεις που προκλήθηκαν από τα συμπτώματα και όχι από άλλους παράγοντες, όπως ένας θόρυβος ή ένα άτομο που μπήκε στο δωμάτιο. Παρακαλώ χρησιμοποιήστε την κλίμακα και βαθμολογήστε τη σοβαρότητα των αφυπνίσεων».

1.5 Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)

Το SGRQ αποτελεί ερωτηματολόγιο που συμπληρώνεται από τον ίδιο τον ασθενή υπό την επίβλεψη του ερευνητή και χρησιμοποιείται για την αξιολόγηση της επίδραση της ΧΑΠ στην ποιότητα ζωής του ασθενή. Ζητείται από τον ασθενή να περιγράψει την κατάσταση υγείας κατά τη διάρκεια του προηγούμενου διαστήματος, το οποίο μπορεί να είναι το λιγότερο 30 ημέρες πριν από την ημέρα αξιολόγησης. Οι τρεις θεματικές ενότητες που συμπληρώνονται αφορούν τα συμπτώματα, τη δραστηριότητα και την επίπτωση της νόσου. Η βαθμολογία που προκύπτει από τον συνδυασμό αυτών των ενοτήτων εκφράζει τη συνολική επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής του ασθενή.

Η βαθμολογία υπολογίζεται με τη χρήση προγράμματος Excel και εκφράζεται ως ποσοστό της συνολικής αναπηρίας, όπου το 100 εκφράζει την χειρότερη δυνατή και το 0 την καλύτερη δυνατή κατάσταση υγείας.

Στην παρούσα μελέτη η ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε τις ημέρες 0 και 40, με τη χρήση της εκδοχής “one month recall” του ερωτηματολογίου. Η άδεια για την χρήση του SGRQ αποκτήθηκε από τον συντάκτη του ερωτηματολογίου πριν τη χρήση του.