



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**



**ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

**ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι.**  
**ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ**

---

**Η ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΑΣΘΕΝΟΥΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ**  
**ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**  
**ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

**ΒΕΡΡΟΥ - ΚΑΤΣΑΡΟΥ ΙΩΑΝΝΑ**

**ΓΕΝΙΚΗ ΙΑΤΡΟΣ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΛΑΡΙΣΑ 2014**

## Πίνακας περιεχομένων

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11
ABSTRACT .....	13
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ.....	16
1.1. Πρόληψη.....	16
1.2 Πρωτογενής Πρόληψη.....	18
1.3 Η ΠΦΥ στην Ελλάδα.....	19
1.3.1 Οι πρώτες προσπάθειες θέσπισης υγειονομικών σταθμών.....	21
1.3.2 Η εφαρμογή του θεσμού με το Ν. 1397/1983.....	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ.....	27
2.1. Ορισμός.....	27
2.2. Χρόνια βρογχίτιδα.....	29
2.3. Πνευμονικό Εμφύσημα.....	30
2.4. Επιδημιολογία της ΧΑΠ.....	34
2.5. Επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη.....	35
2.6 Αίτια.....	38
2.6.1. Κάπνισμα.....	39
2.6.2. Λοιμώξεις του αναπνευστικού.....	42
2.6.3. Περιβαλλοντική ρύπανση.....	42
2.6.4. Ατμοσφαιρική ρύπανση.....	43
2.6.5. Επαγγελματική έκθεση.....	43
2.6.6. Γενετική επίδραση.....	44
2.6.7. Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις.....	45
2.6.8. Αλλεργία και βρογχική υπεραντιδραστικότητα.....	45
2.6.9. Φύλο.....	45
2.7. Κλινική εικόνα της νόσου.....	46

2.8. Διάγνωση της ΧΑΠ .....	47
2.9. Σταδιοποίηση της ΧΑΠ με βάση τη βαρύτητα της νόσου .....	51
2.10. Παθολογοανατομία της ΧΑΠ .....	53
2.11. Παθοφυσιολογία της ΧΑΠ .....	55
2.12. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΑΠ .....	56
2.12.1. Σπιρομέτρηση .....	57
2.12.2. Φορητό ροόμετρο (PEAK FLOW) .....	59
2.12.3. Face – CRAP (προσωπίδα με συνεχή θετική πίεση) .....	59
2.12.4. Οξυγονοθεραπεία.....	60
2.12.5 Συννοσηρότητα.....	61
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (FOLLOW – UP) ΤΗΣ ΧΑΠ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ.....	67
3.1. Εισαγωγή .....	67
3.2. Αίτια .....	67
3.3. Εκτίμηση της βαρύτητας του ασθενούς.....	68
3.4. Αντιμετώπιση στο σπίτι .....	70
3.5. Αντιμετώπιση στο νοσοκομείο .....	70
3.6. Ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία .....	72
3.7. Βρογχοδιασταλτική θεραπεία .....	73
3.8. Άλλα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα.....	76
3.9. Κριτήρια για έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο.....	76
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	78
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ .....	79
4.1 Υλικό και μέθοδος.....	79
4.2 Αρχική επίσκεψη-πρώτη αξιολόγηση.....	80
4.3 Σπιρομέτρηση .....	81
4.4 Διάγνωση της ΧΑΠ .....	82

4.5 Η περίοδος παρακολούθησης .....	82
4.6 Στατιστική ανάλυση .....	83
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	85
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ .....	97
6.1 Περιορισμοί .....	103
6.2 Συμπεράσματα .....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ .....	106

## **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

(Επιβλέπων Καθηγητής)

2. Ζωή Δ. Δανιήλ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

3. Βασιλόπουλος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## **ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.  
(Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Ζωή Δ. Δανιήλ, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
3. Βασιλόπουλος Γεώργιος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
4. Μολυβδάς Πασχάλης – Αδάμ, Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
5. Χρυσή Α. Χατζόγλου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
6. Μακρής Δημοσθένης, Επίκουρος Καθηγητής Εντατικολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
7. Γιαμούζης Γρηγόριος, Επίκουρος Καθηγητής Καρδιολογίας, Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

## Ευχαριστίες

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Γουργουλιάνη Κωνσταντίνο που μου έδωσε την ευκαιρία να εκπονήσω τη διδακτορική μου διατριβή και μου συμπαραστάθηκε με κάθε τρόπο σε όλες τις δυσκολίες που συνάντησα, δείχνοντας κατανόηση και υπομονή. Επίσης, θερμά ευχαριστώ την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φυσιολογίας κ. Χατζόγλου Χρυσή για την αμέριστη βοήθειά της σε όλα τα στάδια της διατριβής μου και ιδιαίτερα για τις καίριες υποδείξεις της στη συγγραφή της δημοσίευσης. Ευχαριστώ επίσης την κ. Δανιήλ Ζωή, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Πνευμονολογίας για τις υποδείξεις της, καθώς και τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για την κριτική αξιολόγηση της εργασίας.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

Επώνυμο : Βέρρου-Κατσαρού  
Όνομα : Ιωάννα  
Όνομα πατέρα : Οδυσσέας  
Όνομα μητέρας : Ειρήνη  
Ημ/νία γέννησης : 24 / 4 / 1973  
Διεύθυνση : Αδριανού 2, τ.κ. 41221, Λάρισα  
Τηλέφωνα : 2410231422, 6945064302  
e-mail : iverrou@gmail.com, ioanvk@freemail.gr

**Εκπαίδευση**      2004 Πτυχίο Ιατρικής / Πανεπιστήμιο Bologna Ιταλίας  
Βαθμός Πτυχίου: Άριστα (96 / 110)

### Επαγγελματική Εμπειρία

6/12/06 έως 5/2/08      Υπηρεσία υπαίθρου στο Κ.Υ. Γόννων  
5/9/06 έως 5/12/06      Τρίμηνη πρακτική άσκηση στο Γενικό  
   Νοσοκομείο Λάρισας (Καρδιολογική –  
   Παθολογική – Χειρουργική κλινική)  
20/10/06 - 7/12/06      Ελεγκτής ιατρός για τη θεώρηση συνταγών  
   ασφαλισμένων του Ο.Γ.Α.  
27/9/06 - 23/3/07      Σπυρομετρήσεις για την έγκαιρη διάγνωση  
   της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας  
   Κ.Υ. Ελασσόνας, Π.Ι. Αμπελώνα, Π.Ι. Αρμενίου,  
   Κ.Υ. Αγιάς, Π.Ι. Συκουρίου, Κ.Υ. Γόννων,  
   Π.Ι. Λεονταρίου, Κ.Υ. Σοφάδων



9/6/08 – 8/4/12	Απόκτηση Ειδικότητας Γενικής Ιατρικής στο Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας
30/11/12 ως σήμερα	Επιμελήτρια Β΄ Γενικής Ιατρικής στο Κ.Υ.Γόννων
1/3/13 – 30/6/13	Απόσπαση στην ΩΡΛ κλινική του Γ.Ν. Λάρισας

<b>Ξένες γλώσσες</b>	<u>Αγγλικά:</u> Πτυχίο First Certificate In English (University of Cambridge)
	<u>Γαλλικά:</u> Πτυχίο Certificat de Langue Français

<b>Χρήση Η/Υ</b>	Πιστοποιητικό Επιμόρφωσης «Πληροφορική II», Αθήνα, 2006
------------------	---

### **Συνέδρια - Ενημέρωση**

2005	Επιστημονική εκδήλωση με θέμα «Κυτταρολογία Υγρής Φάσης ThinPrep - Κλινική Σημασία της ανίχνευσης του HPV».
2006	«Ημέρες Πνευμονολογίας», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
2006	9 <sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος
2006	Επιστημονική εκδήλωση με θέμα «Αντιβιοτικά και αντιμετώπιση των λοιμώξεων».
2007	Επιστημονική εκδήλωση με θέμα «Χρόνιες Ιογενείς Ηπατοπάθειες B & C»
2007	Επιστημονική εκδήλωση με θέμα «Λοιμώξεις Αναπνευστικού»
2007	Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος, Αθήνα
2007	«Ημέρες Πνευμονολογίας», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

- 2008 «Ημέρες Πνευμονολογίας», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2009 «Ημέρες Πνευμονολογίας», Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 2010 Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση Επαγγελματιών Υγείας, Λάρισα για την Οργάνωση Ιατρικών Διακοπής Καπνίσματος
- 2011 14<sup>ο</sup> Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδας, Λάρισα
- 2012 2<sup>ο</sup> Περιφερικό Συμπόσιο Γενικής Ιατρικής, Λάρισα
- 2012 Μετεκπαιδευτικό μάθημα της ΩΡΛ-Οδοντιατρικής Κλινικής του Γ.Ν. Λάρισας με τίτλο «Ίλιγγος: Από το σύμπτωμα στη Διάγνωση και Θεραπεία»
- 2013 1<sup>η</sup> Επιστημονική Ημερίδα «Η Άπνοια κατά τον ύπνο: Από την υποψία στη θεραπεία», Τρίκαλα

**Δημοσίευση σε ξενόγλωσσο περιοδικό:**

Minas M, Verrou-Katsarou I, Mystridou P, Apostolidou E, Hatzoglou C, Gourgoulis KI. Two-year mortality of patients with COPD in primary health care : an observational study 2012;5:815-822

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Εισαγωγή:** Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) παραμένει σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας που ακόμα υποδιαγιγνώσκεται σε υψηλό ποσοστό. Οι μελέτες παρακολούθησης των ασθενών με ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας σπανίζουν.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η εκτίμηση της θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας, μετά από δύο έτη παρακολούθησης (follow-up) και η αξιολόγηση των παραμέτρων εκείνων που σχετίζονται με τη θνητότητα.

**Μέθοδος:** Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο σύνολο των 14 κέντρων υγείας στο ηπειρωτικό τμήμα της περιφέρειας Θεσσαλίας κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 18 μηνών. 263 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΑΠ παρακολουθήθηκαν επί 2 έτη. Η παρακολούθηση γινόταν με τηλεφωνική επικοινωνία κάθε έξι μήνες προκειμένου να εκτιμηθούν τα ζωτικά τους σημεία, ενώ επανεξέταση γινόταν μετά από επισκέψεις στα κέντρα υγείας μία φορά κάθε χρόνο μετά την αρχική διάγνωση. Στις επισκέψεις γινόταν σπιρομέτρηση, καταγραφή της καπνισματικής συνήθειας, αξιολόγηση της συμμόρφωσης προς τη θεραπεία και καταγραφή του αριθμού των εξάρσεων το προηγούμενο έτος.

**Αποτελέσματα:** 118 ασθενείς με ΧΑΠ ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Η συνολική θνητότητα ήταν 27,9%. Από τους ασθενείς αυτούς 17 απεβίωσαν τον πρώτο χρόνο και 16 κατά το δεύτερο χρόνο. Το ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ με υψηλή συμμόρφωση στη θεραπεία ήταν 68%. Αναφορικά με τη συννοσηρότητα στην αρχική εκτίμηση, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αρτηριακή υπέρταση (>90%), με τη στεφανιαία νόσο να είναι η δεύτερη πιο συχνή συνοδός νόσος (περίπου 40%). Άλλες συνοδές νόσοι ήταν η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αρρυθμίες και η κατάθλιψη. Δύο χρόνια μετά από την αρχική διάγνωση, η αναλογία των καπνιστών στο δείγμα είχε μειωθεί στατιστικά σημαντικά (51% έναντι 32%,  $p < 0,05$ ). Οι παράμετροι που συσχετίστηκαν με τη θνητότητα ως ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου στο τέλος των δύο ετών ήταν η ηλικία και η συννοσηρότητα από στεφανιαία νόσο. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία και όσο υψηλότερη η συννοσηρότητα της στεφανιαίας νόσου, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα θανάτου

(1,08 φορές για κάθε χρόνο ηλικίας,  $p < 0,01$  και 2,5 φορές όταν συνυπήρχε ΣΝ,  $p < 0,05$ ).

**Συμπέρασμα:** Η προοπτική αυτή μελέτη σχετικά με τη ΧΑΠ στην ΠΦΥ έδειξε ότι η θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ στην πρωτοβάθμια φροντίδα παραμένει σημαντικά υψηλή, ενώ αντίθετα, η συμμόρφωση στη θεραπεία παραμένει σημαντικά χαμηλή. Η ηλικία, η καπνισματική συνήθεια και η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου είναι οι κύριοι καθοριστές της θνητότητας στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας. Καθώς η αναγνώριση των προγνωστικών παραγόντων για την έκβαση της ΧΑΠ παραμένει ένα αρκετά σύνθετο ζήτημα που ακόμα διερευνάται και καθώς η εφαρμογή μακροπρόθεσμων προγραμμάτων για τη ΧΑΠ στην ΠΦΥ έχει σημαντική επίδραση στην έκβασή της, η εντατική παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ στην ΠΦΥ κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική.

## ABSTRACT

**Background:** Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) remains a significant cause of morbidity and mortality with high rates of underdiagnosis. Studies about following up COPD patients in primary health care are rare.

**Aim:** The aim of the current study is to estimate two year mortality for COPD patients in primary care and assess the parameters associated with mortality.

**Methods:** The study comprised the 14 health centers grounded in the continental part of Thessaly during a 18 month period. 263 patients with a new COPD diagnosis were followed up for two years. Follow up included phone contacts every six months for vital status assessment and re-examination visits every year after the initial diagnosis. Visits included spirometry performance, smoking status assessment, evaluation of adherence with treatment and assessment of the number of exacerbations during the previous year.

**Results:** 118 patients completed the study. Overall mortality was 27.9%. 17 of these patients deceased in the first year and 16 during the second year of follow-up. Most COPD patients quitted smoking two years after the initial diagnosis whereas the percentage of COPD patients with high adherence with treatment was 68%. Parameters associated with two year mortality as independent risk factors were age and coronary heart disease comorbidity. COPD patients percentage with high compliance to treatment was 68%. Regarding comorbidity, over 90% of patients had arterial hypertension, while coronary heart disease was the second most frequent cause of comorbidity (around 40%). Other comorbid conditions were hyperlipidemia, diabetes mellitus, arrhythmias and depression. Two years after the diagnosis smokers percentage in the sample was significantly diminished (51% vs

32%,  $p < 0.05$ ). The older the age and the greater the comorbidity of coronary disease, the greater the probability of death (1.08 times for every year of age,  $p < 0.01$  and 2.5 times when coronary diseases present,  $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** This prospective study showed that the mortality of COPD patients in primary care remains significant high whereas adherence with treatment remains significant low. Age, smoking status and history of depression are major determinants of mortality in primary health care. As the identification of prognostic factors for COPD outcome in Primary Health Care remains a rather complicated issue under consideration and as the implementation of long term programs for COPD in PHC has considerable effect on COPD outcome, the intensive follow up of COPD patients in PHC settings is extremely important.

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η πολιτική ,«Υγεία για όλους τον 21<sup>ο</sup> αιώνα» υιοθετήθηκε από την παγκόσμια κοινότητα το 1998 και έχει σκοπό να υλοποιήσει το όραμα «Υγεία για όλους». Η πολιτική «ΥΓΕΙΑ 21» για την περιοχή της Ευρώπης της ΠΟΥ έχει δύο βασικές επιδιώξεις για τη βελτίωση της υγείας:

- α) την προστασία και προαγωγή της υγείας των ανθρώπων σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους και
- β) την μείωση της συχνότητας και των βασάνων των κύριων νοσημάτων και κακώσεων.

Ανάμεσα στις στρατηγικές δράσης είναι η ολοκληρωμένη πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας, προσανατολισμένη στην οικογένεια και στην κοινότητα.

Πολλά νοσήματα μπορούν να προληφθούν και να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά σε επίπεδο πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας (ΠΦΥ). Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια από τις νοσολογικές οντότητες, που μπορούν να προληφθούν και η ΠΦΥ έχει πολλά να προσφέρει στην πρόληψη, αλλά και στην αντιμετώπισή της. Τόσο η καταπολέμηση των αιτιών, όπως είναι το κάπνισμα και η ατμοσφαιρική ρύπανση, όσο και η παρακολούθησή της αφορούν σε μεγάλο βαθμό την ΠΦΥ και στοιχεία σχετικά με την εξέλιξη και φροντίδα της νόσου σε επίπεδο ΠΦΥ μπορούν να βοηθήσουν στη βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών ΠΦΥ στη ΧΑΠ. Η έλλειψη αξιόπιστων στατιστικών δεδομένων σχετικά με τη ΧΑΠ στην ΠΦΥ, ιδιαίτερα στη χώρα μας και ο σημαντικός ρόλος της ΠΦΥ στην πρόληψη και αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων αποτέλεσαν το κίνητρο για την εκπόνηση αυτής της μελέτης, που είχε ως σκοπό να διερευνήσει το «follow-up» της ΧΑΠ στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

Η Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας (ΠΦΥ), σύμφωνα με τη διακήρυξη της Alma-Ata, είναι η βασική παροχή φροντίδας υγείας προσιτή σε όλους - άτομα και οικογένειες στην κοινότητα - με μέσα αποδεκτά από αυτούς, μέσα από την πλήρη συμμετοχή τους και σε κόστος που η κοινότητα και η χώρα μπορούν να επωμιστούν. Η ΠΦΥ είναι η ουσιαστική φροντίδα που βασίζεται σε μεθόδους πρακτικά, επιστημονικά και κοινωνικά αποδεκτές, είναι προσιτή σε όλα τα άτομα και οικογένειες της κοινότητας, που συμμετέχουν ενεργά στο σχεδιασμό και στις δραστηριότητές της.

Με βάση τον παραπάνω ορισμό δημιουργείται μια νέα φιλοσοφία που στηρίζεται στη σφαιρική αντίληψη ότι η διατήρηση και βελτίωση του επιπέδου υγείας επιτυγχάνεται καλύτερα μέσα από την ΠΦΥ και πιο συγκεκριμένα μέσα από υπηρεσίες πρόληψης και αγωγής υγείας, με αποκέντρωση και ενεργητική συμμετοχή της κοινότητας και του ίδιου του πολίτη. Η ΠΦΥ παρέχει τις υπηρεσίες που σχετίζονται με την πρόληψη της νόσου, την προαγωγή της υγείας, τη θεραπεία και την αποκατάσταση – επανένταξη (1-3).

### **1.1. Πρόληψη**

Στις αναπτυγμένες κοινωνίες οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας είναι τα χρόνια νοσήματα. Τα νοσήματα αυτά είναι αποτέλεσμα μακροχρόνιας έκθεσης του οργανισμού σε διάφορους παράγοντες, τους οποίους, ακριβώς για το ρόλο τους στην πρόκληση της νόσου, τους ονομάζουμε παράγοντες κινδύνου. Κάθε χρόνιο νόσημα δεν οφείλεται σε ένα μόνο παράγοντα κινδύνου αλλά σε ένα



αιτιολογικό σύμπλεγμα όπου διάφοροι παράγοντες συνεργούν στην πρόκληση των βλαβών. Η αιτιολογική διαδικασία για την εμφάνιση ενός νοσήματος αρχίζει με την πρώτη έκθεση σε κάποιο παράγοντα κινδύνου. Μετά την πάροδο ικανού χρονικού διαστήματος, το οποίο είναι συνήθως αρκετά χρόνια και εξαρτάται από τη δόση έκθεσης και τη νόσο, αρχίζουν οι παθολογοανατομικές βλάβες.

Η παρέμβαση των επαγγελματιών και των υπηρεσιών υγείας πρέπει να επικεντρώνεται στην πρόληψη της εμφάνισης της νόσου. Βασικός στόχος της πρόληψης είναι η αναίρεση ή διακοπή του παθογενετικού μηχανισμού, όπου αυτό είναι δυνατό στη διαδικασία που οδηγεί από την έκθεση του οργανισμού σε κάποιο παράγοντα κινδύνου ως και την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου. Οι βαθμίδες της πρόληψης είναι αντίστοιχες με τα στάδια της αιτιολογικής διαδικασίας.

Η Πρωτογενής Πρόληψη έχει ως στόχο την καταπολέμηση των αιτιολογικών παραγόντων, ώστε να αποφευχθεί η έναρξη των παθογενετικών διαδικασιών που μπορούν, τελικά, να οδηγήσουν στη νόσηση και στο θάνατο (4).

Η Δευτερογενής Πρόληψη έχει ως στόχο την έγκαιρη και πρόιμη διακοπή της παθολογοανατομικής εξέλιξης της νόσου, ώστε να αποφευχθούν οι επιπλοκές, η αναπηρία και ο πρόωρος θάνατος. Η δευτερογενής πρόληψη βασίζεται στη διάγνωση της νόσου πριν εμφανιστούν τα κλινικά συμπτώματα, τον προσυμπτωματικό έλεγχο.

Η Τριτογενής Πρόληψη αρχίζει μετά την εκδήλωση των συμπτωμάτων της νόσου. Στόχος της είναι η πρόληψη του θανάτου, η επιβράδυνση της νόσου και η βελτίωση της πρόγνωσης (4-6).

## 1.2 Πρωτογενής Πρόληψη

Με βάση τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, η πρωτογενής πρόληψη έχει σκοπό την αποφυγή της έκθεσης ενός πληθυσμού σε παράγοντες κινδύνου ή την ενδυνάμωσή του για να αντιμετωπίσει επιτυχώς την έκθεση αυτή. Η Πρωτογενής Πρόληψη έχει ως στόχο την καταπολέμηση των αιτιολογικών παραγόντων, ώστε να αποφευχθεί η έναρξη των παθογενετικών διαδικασιών που μπορούν, τελικά, να οδηγήσουν στη νόσηση και στο θάνατο. Η Πρωτογενής Πρόληψη είναι η ιδανική πρόληψη εφόσον η συνεπής και συνεχής εφαρμογή της θα οδηγούσε σε έλεγχο της επίπτωσης των νοσημάτων και την προστασία της υγείας του πληθυσμού (4).

Ο έλεγχος και η απομάκρυνση των παραγόντων κινδύνου από το ανθρώπινο και φυσικό περιβάλλον επιτυγχάνονται με την υλοποίηση στόχων, κριτηρίων και μέτρων που αφορούν συνολικά τον πληθυσμό. Χαρακτηριστικά παραδείγματα επιτυχημένων μέτρων Πρωτογενούς Πρόληψης είναι: οι εμβολιασμοί, η αγωγή υγείας για το κάπνισμα και τη διατροφή, η φθορίωση του νερού, η χρήση προφυλακτικού στις σεξουαλικές σχέσεις, η προγεννητική φροντίδα και αποφυγή έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου (φάρμακα, κάπνισμα, ακτινοβολίες, λοιμώξεις, βαριά εργασία) στην εγκυμοσύνη.

Η Πρωτογενής Πρόληψη προωθείται με γενικά μέτρα για την προστασία του περιβάλλοντος, τόσο του φυσικού όσο και του κοινωνικού, στο οποίο ζει και εργάζεται ο άνθρωπος. Τα μέτρα αυτά στηρίζονται στην επιστημονική τεκμηρίωση που παράγει η Κοινωνική Ιατρική και Επιδημιολογία και εφαρμόζονται με την υποστήριξη και ανάπτυξη της Δημόσιας Υγείας (4-6).

### 1.3 Η ΠΦΥ στην Ελλάδα

Ο θεσμός της *Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας* αποτελεί σήμερα για τον Έλληνα πολίτη, έτσι όπως τον οραματίστηκε και τον θεσμοθέτησε ο Νομοθέτης, το μέσον για την παροχή σε πρώτο βαθμό των βασικών υπηρεσιών υγείας (1-4).

#### *Η Υγειονομική κατάσταση στην Ελλάδα του 19ου αιώνα*

Ένα από τα προβλήματα που απασχολούσαν έντονα τον πρώτο κυβερνήτη, Ιωάννη Καποδίστρια, ήταν η οργάνωση του Τομέα Υγείας για την παροχή της περίθαλψης στον ελληνικό πληθυσμό. Το ενδιαφέρον του ήταν έντονο για δυο κυρίως λόγους:

- ◆ διότι στις πρώτες προτεραιότητές του ήταν η οργάνωση του Κράτους και
- ◆ ότι ήταν Ιατρός.

Όμως το όραμα του μεγάλου αυτού πολιτικού παρέμεινε όραμα και δεν υλοποιήθηκε, αφού έφυγε από τη ζωή πρόωρα και με βίαιο τρόπο.

Στη συνέχεια το απολυταρχικό καθεστώς του Όθωνα κάνει υποτυπώδεις κινήσεις στο χώρο της Υγείας. Έτσι, με το Νόμο του 1834 η υγειονομική προστασία του πληθυσμού ανατίθεται στη τοπική αυτοδιοίκηση ως ένα φορέα που βρίσκεται πολύ κοντά στον Έλληνα πολίτη και θεωρητικά δύναται να γνωρίζει τα προβλήματα του (1-4).

Ένα βήμα κοντά στη Πρωτοβάθμια Φροντίδα γίνεται το 1852 με τη θέσπιση του θεσμού των Επαρχιακών Γιατρών, πλην όμως το μέτρο αυτό δεν κάλυπτε ούτε τις στοιχειώδεις ανάγκες του πληθυσμού. Στις αστικές περιοχές η περίθαλψη

(πρωτοβάθμια και δευτεροβάθμια) παρέχεται σε υποτυπώδη μορφή μέσα από τα πρώτα εν τω μεταξύ ιδρυθέντα νοσοκομεία της χώρας, όπως το Δημοτικό Νοσοκομείο Αθηνών «Η Ελπίς», το Βαρδάκειο και Πρώιο Νοσοκομείο Σύρου κ.α. Επίσης, πρωτοβάθμια περίθαλψη την περίοδο αυτή προσφέρουν και τα μοναστήρια. Η εκκλησία την περίοδο αυτή δραστηριοποιείται και ενισχύει οικονομικά αυτά, έτσι ώστε να μπορούν να ανταποκριθούν στην αποστολή τους όχι μόνο ως χώρος άσκησης της προσευχής, αλλά και ως μικρές μονάδες υγείας στελεχωμένες είτε με λιγοστούς γιατρούς είτε με πρακτικούς, οι οποίοι προσπαθούσαν να παρέχουν υπηρεσίες υγείας κατά παράβαση των κανόνων της Ιατρικής Επιστήμης. Αυτό όμως είχε σαν συνέπεια τη δημιουργία ανασφάλειας στον πληθυσμό και την έναρξη προστριβών με τους επιστήμονες ιατρούς, που είναι την περίοδο αυτή λιγοστοί σε αριθμό και έτσι δεν ήταν δυνατό να καλύψουν ούτε τις βασικές υγειονομικές ανάγκες του πληθυσμού (1-4).

Παράλληλα, έχουμε και την ίδρυση δυο Περιφερειακών Ιατρείων, γεγονός που σημαίνει ότι άρχισαν να γίνονται προσπάθειες οργάνωσης του Τομέα Υγείας στην ύπαιθρο. Τα ιατρεία αυτά ήταν στελεχωμένα με ένα ιατρό, ένα φαρμακοποιό και ένα χειρουργό, οι οποίοι είχαν αποστολή την παροχή δωρεάν περίθαλψης στον αγροτικό πληθυσμό.

Από το έτος 1864 αρχίζει μια περίοδος στασιμότητας στο χώρο της Υγείας η οποία διαρκεί περίπου μισό αιώνα, παρά την ίδρυση διάφορων νοσοκομείων ιδιωτικών, δημοτικών και κρατικών και παρά την αύξηση του αριθμού των ιατρών σε 2500 σε όλη τη χώρα.

Το 1903 ιδρύεται η πρώτη Πολυκλινική Αθηνών, η οποία παρέχει για την εποχή εκείνη σημαντικό έργο στο χώρο της Υγείας. Μετά το τέλος του Α΄

Παγκοσμίου Πολέμου και υπό τη πίεση των ασφυκτικών υγειονομικών αναγκών, γίνονται τα πρώτα βήματα για την οργάνωση Ιατρικών υπηρεσιών στην ύπαιθρο. Αυτές οι υπηρεσίες αποτελούσαν μια μορφή πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, παρόλη όμως την βούληση, η προσπάθεια αυτή δεν καρποφόρησε (1-4).

Το 1915 με το Ν. 582 ιδρύεται στη Θεσσαλονίκη το γραφείο Δημόσιας Υγείας με σκοπό την αντιμετώπιση του προβλήματος των επιδημιών στη Μακεδονία. Η έλευση όμως των προσφύγων από τη Μ. Ασία το 1922 οδηγεί την τότε ελληνική κυβέρνηση στη λήψη δραστικών μέτρων στο τομέα Υγείας. Έτσι ιδρύεται το Υπουργείο Υγιεινής και αναλαμβάνει συντονισμένη προσπάθεια οργάνωσης της υπαίθρου για την παροχή υπηρεσιών Υγείας - χωρίς βέβαια να κατορθώσει να θεσπίσει ένα οργανωμένο σύστημα πρωτοβάθμιας περίθαλψης - αφού τόσο τα οικονομικά προβλήματα που αντιμετώπιζε η χώρα, όσο και το προσφυγικό ζήτημα δεν άφηναν πολλά περιθώρια για το ζήτημα αυτό(1-4).

### **1.3.1 Οι πρώτες προσπάθειες θέσπισης υγειονομικών σταθμών**

Το 1937 με το ΑΝ 965 γίνεται η πρώτη μεγάλη μεταρρύθμιση στο υγειονομικό πρόβλημα της χώρας. Για πρώτη φορά η χώρα αποκτά τα πρώτα πολυιατρεία στις πόλεις και υγειονομικούς σταθμούς στις αγροτικές κοινότητες. Συνεπώς γίνεται για πρώτη φορά μια σημαντική προσπάθεια οργάνωσης ενός συστήματος παροχής πρωτοβάθμιας περίθαλψης στον πληθυσμό (1-4).

Η έλλειψη όμως οικονομικών πόρων την περίοδο αυτή οδήγησε σε μαρασμό το θεσμό αυτό. Η ίδρυση των αγροτικών ιατρείων σε αγροτικές περιοχές συνέβαλε δραστικά στην τόνωση του αγροτικού πληθυσμού και έδειξε ότι πρόκειται για μια

πρώτη επιτυχημένη προσπάθεια με τις όποιες ελλείψεις είχε αυτή. Παρόλα αυτά η προσπάθεια του Υπουργείου Υγιεινής να επεκτείνει το θεσμό αυτό σε όλη την επικράτεια απέτυχε εξ' αιτίας της σημαντικής έλλειψης οικονομικών πόρων, της έλλειψης κρατικής οργάνωσης καθώς και της απουσίας οργανωμένης πολιτικής υγείας στη χώρα (έτος 1940-1950). Στην τριετία 1951-1953 λειτούργησαν τριάντα τρία Υγειονομικά Κέντρα.

Μια άλλη σημαντική νομοθετική προσπάθεια γίνεται με το ΝΔ 2592/1953 για την οργάνωση της ιατρικής περίθαλψης. Με το νομοθέτημα αυτό προβλέπεται η διαίρεση της χώρας σε δεκατρείς Υγειονομικές Περιφέρειες, η σύσταση υγειονομικών συμβουλίων και φυσικά η οργάνωση της πρωτοβάθμιας περίθαλψης με την δημιουργία Υγειονομικών σταθμών στις αγροτικές περιοχές (1-4).

Επίσης με το Ν 3487/1955 προβλέπεται η σύσταση ενός ικανού αριθμού αγροτικών ιατρείων και υγειονομικών σταθμών για την κάλυψη των υγειονομικών αναγκών της υπαίθρου, ενώ με το ΝΔ 67/68 θεσπίζεται για τους απόφοιτους των Ιατρικών Σχολών η υποχρεωτική υπηρεσία υπαίθρου. Με το θεσμό αυτό υπάρχει η πεποίθηση ότι θα καλυφθούν οι βασικές ανάγκες του θεσμού της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και θα στελεχωθούν τα αγροτικά ιατρεία. Με τη λήξη της δεκαετίας του 1970 έχει ολοκληρωθεί μια σημαντική προσπάθεια για την οργάνωση ενός δικτύου παροχής πρωτοβάθμιων υπηρεσιών υγείας στους κατοίκους της υπαίθρου.

### 1.3.2 Η εφαρμογή του θεσμού με το Ν. 1397/1983

Το 1983 με το Ν. 1397 γίνεται η μεγάλη ανατροπή στο σύστημα υγείας της χώρας. Για πρώτη φορά η χώρα αποκτά ένα οργανωμένο σύστημα υγείας, στο οποίο έχουν όλοι οι Έλληνες πολίτες πρόσβαση με ίσο τρόπο, χωρίς διακρίσεις και εντελώς δωρεάν. Όμως μια από τις καινοτομίες του Νόμου αφορά την πρωτοβάθμια περίθαλψη και για πρώτη φορά θεσπίζεται ένα οργανωμένο πλαίσιο παροχής υπηρεσιών υγείας στο λαό της υπαίθρου δια μέσου των *Κέντρων Υγείας* και των *Περιφερειακών Ιατρείων* (1-4).

Έτσι σε κάθε Νομό συνιστώνται Κέντρα Υγείας ως αποκεντρωμένες μονάδες των Νοσοκομείων του Νομού και Περιφερειακά Ιατρεία ως αποκεντρωμένες μονάδες των Κέντρων Υγείας. Ενώ παράλληλα, ορίζεται η έδρα και η περιοχή ευθύνης του κάθε Κέντρου Υγείας και Περιφερειακού Ιατρείου, με κριτήριο την ισόρροπη εξυπηρέτηση των κατοίκων της περιοχής.

Σκοπός των Κέντρων Υγείας είναι η παροχή ισότιμης πρωτοβάθμιας φροντίδας σε όλο το πληθυσμό της περιοχής τους (μόνιμο και μη), η νοσηλεία και η παρακολούθηση ασθενών οι οποίοι τελούν στο στάδιο της ανάρρωσης, η παροχή πρώτων βοηθειών και η νοσηλεία σε έκτακτες περιπτώσεις έως την διακομιδή τους στο Νοσοκομείο. Επιπλέον, ανάμεσα στα άλλα καθήκοντα των Κέντρων Υγείας είναι και η οδοντιατρική περίθαλψη, η άσκηση προληπτικής ιατρικής και η υγειονομική διαφώτιση του πληθυσμού, η ιατροκοινωνική και επιδημιολογική έρευνα, η παροχή υπηρεσιών σχολικής υγιεινής, η ενημέρωση σε θέματα οικογενειακού προγραμματισμού, η παροχή υπηρεσιών κοινωνικής φροντίδας κ.λ.π. (άρθρο 15)

Ο θεσμός της πρωτοβάθμιας περίθαλψης περιλαμβάνει τα *Κέντρα Υγείας Αστικών και μη Αστικών περιοχών* (1-4).

Τα πρώτα στελεχώνονται με *ιατρούς ειδικοτήτων* των αντίστοιχων τομέων των Νοσοκομείων καθώς και με Οικογενειακούς Ιατρούς που ανήκουν στο Παθολογικό τομέα του Νοσοκομείου. Τα Κέντρα Υγείας της κατηγορίας αυτής όμως παρά την αρχική πρόβλεψη του Νομοθέτη δεν συστάθηκαν για να επιτελέσουν την αποστολή τους. Όσον αφορά τα δεύτερα αυτά είναι στελεχωμένα με *ιατρούς ειδικότητας Γενικής Ιατρικής και λοιπών ειδικοτήτων* που είναι καθορισμένες. Τέλος, τα Κέντρα Υγείας μη αστικών περιοχών καλύπτονται και με *επισκέπτες ιατρούς ειδικοτήτων* με τις οποίες δεν είναι στελεχωμένο το Κέντρο Υγείας και οι οποίοι ανήκουν στο Νοσοκομείο που είναι ενταγμένο το Κέντρο Υγείας. Παράλληλα, τα Κέντρα Υγείας βρίσκονται σε επιστημονική διασύνδεση με το Νοσοκομείο τους. (άρθρα 17-19)

Στη συνέχεια η ψήφιση του Ν 2071/1992 (άρθρα 12-15) επέφερε βασικές αλλαγές στο σύστημα της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας, τόσο με την καθιέρωση της ιδιωτικής ΠΦΥ, όσο και με την αλλαγή της δομής των μονάδων αυτής, δηλαδή των Κέντρων Υγείας και των Περιφερειακών Ιατρείων. Βέβαια, αυτή η αλλαγή δεν κατέστη δυνατόν να εφαρμοσθεί αφού η ψήφιση του Ν 2194/ 1994 και 2519/ 1997 επανέφερε ορισμένες διατάξεις του Ν 1397/ 1983 σε ισχύ, αλλά η αλλαγή του χαρακτήρα και της φιλοσοφίας του δημόσιου συστήματος ΠΦΥ δεν αποκαταστάθηκε (5,6).

Η αλλαγή της δομής του ΕΣΥ η οποία επήλθε με το Ν 2889/2001 δεν επηρέασε ουσιαστικά το σύστημα της ΠΦΥ, αφού οι βασικές αρχές αυτής



παρέμειναν αμετάβλητες, εκτός της υπαγωγής της διοίκησης των μονάδων της στα ΠΕΣΥΠ. της χώρας.

Το 2002 η έκθεση είχε την ονομασία «Μειώνοντας τους Παράγοντες Κινδύνου, Προάγοντας Υγιή Ζωή». Σε αυτή την έκθεση γίνεται αναφορά σε παράγοντες κινδύνου, οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το μεγαλύτερο ποσοστό των νοσημάτων, της ανικανότητας και των θανάτων στον κόσμο. Επίσης δίνει κατευθυντήριες στρατηγικές και οδηγίες για τη μείωση ορισμένων παραγόντων κινδύνου, έτσι ώστε το φορτίο ασθένειας να μειωθεί τα επόμενα είκοσι χρόνια.

Το Γραφείο Ευρώπης του ΠΟΥ συντάσσει κάθε χρόνο μία έκθεση μέσω της οποίας δίνει στα μέλη του κατευθυντήριες στρατηγικές και οδηγίες για θέματα δημόσιας υγείας και προτείνει μία κοινή πολιτική υγείας.

Σύμφωνα με την έκθεση του 2002 τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ο καρκίνος και άλλες μη μεταδοτικές ασθένειες ευθύνονται για το μεγαλύτερο φορτίο ασθένειας. Οι περισσότερες από αυτές τις ασθένειες σχετίζονται με τον τρόπο ζωής και το κοινωνικοοικονομικό περιβάλλον. Το 2003 η έκθεση είχε την ονομασία «Διαπλάθοντας το Μέλλον». Σε αυτή την έκθεση εξετάζεται η παγκόσμια κατάσταση της υγείας και μερικές από τις μεγάλες απειλές για την υγεία. Από πολλά παραδείγματα διαπιστώνεται ότι μεγάλες βελτιώσεις είναι εφικτές και η πρόοδος έρχεται από την συνεργασία των κυβερνήσεων με διεθνείς οργανισμούς και τον ιδιωτικό τομέα, έτσι ώστε να οικοδομηθεί ένα δυνατότερο σύστημα υγείας. Το κύριο μήνυμα είναι ότι η πρόοδος έρχεται από ένα σύστημα υγείας που στηρίζεται στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Τα συστήματα υγείας πρέπει να συνδυάζουν από την μια μεριά την προαγωγή της υγείας και την πρόληψη της ασθένειας και από την άλλη τη θεραπεία της οξείας νόσου και των χρόνιων ασθενειών. Στην έκθεση

γίνεται αναφορά στις αξίες και στις πρακτικές της Πρωτοβάθμιας Φροντίδα Υγείας και στις κατευθύνσεις για το πως μπορούν να προσαρμοστούν στη σύγχρονη κοινωνία, ώστε να βελτιωθούν τα συστήματα υγείας (9-12).

Αντίθετα ο Ν 3235/ 2004 τοποθετεί σε νέα πλαίσια την ΠΦΥ και καθορίζει εκ νέου τις αρχές και τις μονάδες μέσω των οποίων παρέχονται οι υπηρεσίες υγείας στον πολίτη. Ενώ για πρώτη φορά προβλέπεται η ενοποίηση όλων των πρωτοβάθμιων υπηρεσιών υγείας του ΕΣΥ και των Οργανισμών Κοινωνικής Ασφάλισης (ΟΚΑ) και η θέσπιση των ΠΕΣΥΠ και των ΔΥΠΕ.

Το 2004 η έκθεση είχε την ονομασία «Αλλάζοντας Ιστορία». Αυτή τη χρονιά η στρατηγική στρέφεται προς το Σύνδρομο Επίκτητης Ανεπάρκειας. Δίνει κατευθυντήριες στρατηγικές και οδηγίες για την πρόληψη, τη θεραπεία, τη φροντίδα και την μακρόχρονη υποστήριξη.

Τέλος, επαναπροσδιορίζεται το ζήτημα του Οικογενειακού Ιατρού ή αλλιώς του προσωπικού ιατρού του πολίτη ως και οι παρεχόμενες από αυτόν υπηρεσίες.

Ωστόσο, στη χώρα μας η ΠΦΥ βρίσκεται μάλλον σε τέλμα, καθώς οι μεταρρυθμιστικές προσπάθειες δεν αποδίδουν τα αναμενόμενα, και αυτό έχει σοβαρές επιπτώσεις συνολικά για το σύστημα υγείας της χώρας μας (6-8).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2.ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

### 2.1. Ορισμός

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) σύμφωνα με τον τελευταίο ορισμό της από την GOLD (Global Initiative on Obstructive Lung Disease), είναι μια νοσολογική οντότητα, που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η απόφραξη συνήθως εμφανίζει προοδευτική επιδείνωση και σχετίζεται με μια υπερβολική χρόνια φλεγμονώδη απάντηση των αεραγωγών και των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια. Οι παροξύνσεις και οι συνυπάρχουσες παθήσεις συμβάλουν στη συνολική βαρύτητα της νόσου σε συγκεκριμένους ασθενείς (9,13).

Πρόκειται για μια πολυπαραγοντική νόσο με σημαντικές συστηματικές εκδηλώσεις. Μία πολυεθνική μελέτη έδειξε ότι το 35% των ασθενών με ΧΑΠ πεθαίνουν από την ίδια τη νόσο, το 27% από καρδιαγγειακή νόσο, το 21% από καρκίνο ενώ το 17% καταλήγει από άλλα αίτια. Η εξάπλωση του καπνίσματος δίνει στη νόσο τη μορφή σύγχρονης πανδημίας (14,15).

Η ΧΑΠ δε συνιστά μια και μόνη νόσο, αλλά πρόκειται ουσιαστικά για μια «ομπρέλα» κάτω από την οποία περιλαμβάνεται ένα φάσμα παθήσεων με κύριο χαρακτηριστικό τον περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς. Οι παλαιότεροι και περισσότεροι γνώριμοι όροι της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος δε χρησιμοποιούνται πλέον αυτόνομα, αλλά περιλαμβάνονται στη ΧΑΠ (13).

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί ένα χρόνια αναπνευστικό νόσημα, στην παθοφυσιολογία και διάγνωση του οποίου κεντρικό

ρόλο έχει η χρόνια απόφραξη των αεραγωγών. Αυτή χαρακτηρίζεται από έναν συνδυασμό προσβολής των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και καταστροφής του παρεγχύματος (εμφυσήματος). Η κλινική εικόνα είναι διαφορετική σε κάθε ασθενή με ΧΑΠ. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί δομικές μεταβολές και στένωση των αεραγωγών, ενώ η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος οδηγεί σε απώλεια του στηρικτικού ιστού των κυψελίδων και ελαττώνει την ικανότητα ελαστικής επαναφοράς. Σταδιακά οι μεταβολές αυτές καταργούν την ικανότητα των αεραγωγών να παραμένουν ανοικτοί κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Η απόφραξη των αεραγωγών στη ΧΑΠ εκτιμάται με τη σπιρομέτρηση, η οποία αποτελεί την πλέον διαδεδομένη και αναπαραγωγίμη μέθοδο εκτίμησης της αναπνευστικής λειτουργίας (13,16).

Για πολλά έτη η ΧΑΠ ορίζονταν ως: μία πάθηση που χαρακτηρίζεται από την παρουσία απόφραξης των αεραγωγών εξαιτίας χρόνιας βρογχίτιδας ή εμφυσήματος. Αυτή η απόφραξη είναι προοδευτική και είναι πιθανό να συνοδεύεται από υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, η οποία είναι μερικώς μόνο αναστρέψιμη.

Ο ορισμός της ΧΑΠ εμπλουτίζεται από δύο ακόμη στοιχεία (13) :

- α) η ΧΑΠ είναι μια πάθηση που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευτεί και
- β) η ΧΑΠ αποτελεί ένα νόσημα που μπορεί να συνοδεύεται από συστηματικές εκδηλώσεις.

Όπως φαίνεται από τον παραπάνω ορισμό, οι κατευθυντήριες οδηγίες για τη διάγνωση και αντιμετώπιση της ΧΑΠ δε δίνουν έμφαση στη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα, ως επί μέρους στοιχεία της νόσου. Και αυτό γιατί, ενώ το εμφύσημα αποτελεί παθολογοανατομικό όρο, ο οποίος περιγράφει μόνο μία κατηγορία από την

πληθώρα βλαβών που υπάρχουν στους ασθενείς με ΧΑΠ, χρησιμοποιείται συχνά λανθασμένα, προκειμένου να αποδώσει κλινικά χαρακτηριστικά. Από την άλλη πλευρά, ενώ η χρόνια βρογχίτιδα παραμένει ένας χρήσιμος επιδημιολογικά όρος, δεν μπορεί να αποδώσει την αληθή επίπτωση της απόφραξης των αεραγωγών μεταξύ των ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον, είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι ο χρόνιος βήχας μπορεί να προηγείται της απόφραξης των αεραγωγών, ενώ αντιστρόφως πολλοί ασθενείς μπορεί να αναπτύξουν απόφραξη αεραγωγών χωρίς την παρουσία βήχα ή απόχρεμψης (13,16).

Παρόλα αυτά οι όροι αυτοί έχουν κλινική χρησιμότητα γι'αυτό και οι παθήσεις του εμφυσήματος και της χρόνιας βρογχίτιδας περιγράφονται στη συνέχεια.

## **2.2. Χρόνια βρογχίτιδα**

Ως χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται η παρουσία παραγωγικού βήχα που διαρκεί 3 μήνες το χρόνο για 2 συνεχή χρόνια. Η χρόνια βρογχίτιδα συνδέεται κύρια με κάπνισμα ή έκθεση σε ρύπους, που ερεθίζουν τους αεραγωγούς, με αποτέλεσμα την υπερέκκριση βλέννης και φλεγμονή (13,16).

Το κύριο πρόβλημα του αρρώστου είναι η άφθονη παραγωγή φλεγμονώδους εξιδρώματος, που γεμίζει και κλείνει τα βρογχιόλια και προκαλεί επίμονο παραγωγικό βήχα και δύσπνοια. Αυτός ο συνεχής ερεθισμός έχει ως αποτέλεσμα υπερτροφία των αδένων που εκκρίνουν βλέννη, απώλεια κροσσών και αυξημένη παραγωγή βλέννης, που οδηγεί σε βρογχική απόφραξη και στένωση. Κυψελίδες παρακείμενες στα βρογχιόλια υφίστανται βλάβη και ίνωση. Ακολουθεί περαιτέρω βρογχική στένωση εξαιτίας αυτών των ινωτικών μεταβολών στους αεραγωγούς.

Καθώς η βλάβη εξελίσσεται, μπορεί να προκληθούν μη αναστρέψιμες πνευμονικές μεταβολές, με αποτέλεσμα εμφύσημα και βρογχεκτασία. Άρρωστοι με χρόνια βρογχίτιδα είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε υποτροπιάζουσες λοιμώξεις της κατώτερης αναπνευστικής οδού. Εξάρσεις της χρόνιας βρογχίτιδας συμβαίνουν συχνότερα το χειμώνα (13,16). Τα κύρια συμπτώματα της χρόνιας βρογχίτιδας συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

**Πίνακας 2.1. Συμπτώματα της χρόνιας βρογχίτιδας**

Βήχας
Απόχρεμψη
Κόπωση
Πυρέτιο
Δυσφορία στο θώρακα

### **2.3. Πνευμονικό Εμφύσημα**

Το πνευμονικό εμφύσημα χαρακτηρίζεται από καταστροφή του πνευμονικού ιστού και από δομικές μεταβολές μέσα στον πνεύμονα, όπως:

(α) υπερδιάταση των πνευμονικών λοβιδίων από παγιδευμένο αέρα

(β) ρήξη των ενδοκυψελιδικών διαφραγμάτων με αύξηση των κυψελιδικών χώρων και απώλεια αναπνευστικής μεμβράνης.

Η καταστροφή δεν είναι ομοιόμορφη. Μπορεί να αφορά μόνο το κεντρικό τμήμα των πνευμονικών λοβιδίων (κεντρολοβιδιακό εμφύσημα) ή μπορεί να αφορά τις περισσότερες από τις δομές μέσα στο λοβίδιο, συμπεριλαμβανομένων του κυψελιδικού πόρου και της κυψελίδας (πανλοβιδιακό εμφύσημα).

Σε ορισμένα άτομα το πανλοβιδιακό εμφύσημα σχετίζεται με κληρονομική ανεπάρκεια ενός αναστολέα πρωτεάσης, της α1-αντιθρυψίνης (α<sub>1</sub>AT), που κανονικά προστατεύει τον αναπνευστικό ιστό από πρωτεολυτικά ένζυμα. Εμφύσημα μπορεί ακόμα να συμβεί δευτεροπαθώς από βρογχίτιδα και άσθμα και εξαιτίας ινωδών πνευμονικών παθήσεων (ίνωση, πυριτίαση). Το κάπνισμα επιταχύνει τη διεργασία της νόσου (9,13,16).

Παράγοντες που προκαλούν απόφραξη αεραγωγού στο εμφύσημα είναι:

1. Φλεγμονή και οίδημα βρόγχων
2. Υπερβολική παραγωγή βλέννης
3. Απώλεια ελαστικής επανόδου αεραγωγών
4. Σύμπτωση βρογχιολίων

Στους περισσότερους αρρώστους η κύρια αιτία του εμφυσηματος είναι το κάπνισμα. Οι ασθενείς παραπονιούνται για συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού και δύσπνοια η οποία προοδευτικά επιτείνεται. Στο τελικό στάδιο του εμφυσηματος οι ασθενείς εμφανίζουν δύσπνοια ακόμη και μετά από ελάχιστη προσπάθεια. Πολλοί έχουν ανάγκη από εισπνοή οξυγόνου ακόμα και όταν θέλουν να μετακινηθούν από την κρεβατοκάμαρα στο μπάνιο τους ή ακόμα και όταν βρίσκονται στο κρεβάτι. Αλλά και η πρόγνωση αυτών των αρρώστων είναι επίσης κακή. Παρά την εφαρμογή της καλύτερης δυνατής φαρμακοθεραπείας, φυσιοθεραπείας και γενικά συντηρητικής αγωγής ένας στους δέκα από τους αρρώστους με προχωρημένο εμφύσημα φεύγει από τη ζωή μέσα στον πρώτο χρόνο και τέσσερεις στους δέκα μέσα σε πέντε χρόνια (9,13,16).

Λόγω της κακής πρόγνωσης της νόσου και των φτωχών αποτελεσμάτων τα οποία προσφέρει μακροχρονίως η συντηρητική αγωγή, δοκιμάσθηκαν κατά καιρούς διάφορες χειρουργικές μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου.

Το εμφύσημα λόγω διάτασης χαρακτηρίζεται από:

- α) ανομοιόμορφη κατανομή και
- β) ομοιόμορφη κατανομή.

Η ανομοιόμορφη κατανομή είναι συνήθως αναστρέψιμο εμφύσημα ή εμφύσημα που οφείλεται σε μερική απόφραξη των κυρίων βρόγχων. Η ομοιόμορφη κατανομή χαρακτηρίζεται από εκλεκτική προσβολή των αναπνευστικών βρογχιολίων (13,16).

Το εμφύσημα επίσης ταξινομείται ανάλογα με την ανατομική του θέση σε:

#### A) Πανλοβιώδες εμφύσημα

Στο πανλοβιώδες εμφύσημα όλες οι κυψελίδες είναι προσβεβλημένες και σε γενικές γραμμές στον ίδιο βαθμό. Η προσβολή μπορεί να είναι τόσο οξεία ώστε να έχουν πραγματικά, εξαφανιστεί όλες οι κυψελίδες. Μία ήπια μορφή πανλοβιώδους εμφυσήματος εμφανίζεται περίπου στους μισούς ανθρώπους ηλικίας πάνω από 70. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται και «ηλικιωμένος πνεύμονας» και δεν ανιχνεύεται στις απλές ακτινογραφίες.

#### B) Περιλοβιώδες εμφύσημα

Η μεγέθυνση των κυψελίδων εμφανίζεται στη γραμμή κάτω από τον υπεζωκότα και κατά συνέπεια στην περιφέρεια των κυψελίδων. Αυτός ο τύπος εμφυσήματος δεν προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών παρόλο που μπορεί να ανιχνευθεί ακτινογραφικά.



### Γ) Κεντρολοβιακό εμφύσημα

Το κεντρολοβιακό εμφύσημα εμφανίζεται κυρίως στα κορυφαία τμήματα του πνεύμονα ή του κάθε λοβού. Προσβάλλονται κυρίως οι κυψελίδες που προέρχονται από τα αναπνευστικά βρογχιόλια. Εμφανίζεται συχνότερα στους άντρες παρά στις γυναίκες μετά την ηλικία των 40.

### Δ) Ακανόνιστο εμφύσημα

Το ακανόνιστο εμφύσημα είναι ένας όρος που χρησιμοποιείται για να χαρακτηρίσει την ύπαρξη μεγάλων διαστημάτων αέρα χωρίς συγκεκριμένη μορφή ή ανατομική κατανομή μέσα στο πνευμονικό παρέγχυμα.

Σπανιότερα εμφανίζεται επίσης το πρωταρχικό ή ιδιοπαθές εμφύσημα. Κλινικά αυτός ο τύπος του εμφυσήματος σχετίζεται με απόφραξη των αεραγωγών. Οι πνεύμονες εμφανίζουν οξύ πανλοβιώδες εμφύσημα που συνήθως επιδρά σε ολόκληρο τον πνεύμονα, παρ' όλο που η σοβαρότητα ποικίλλει τοπικά. Οι κάτω λοβοί επηρεάζονται χειρότερα. Τέλος, υπάρχει το αντισταθμιστικό εμφύσημα και το εμφύσημα με απόφραξη της βαλβίδας ελέγχου. Σε καθεμία από αυτές τις καταστάσεις υπάρχει μία αύξηση, πάνω από το φυσιολογικό, του όγκου του λοβού ή των λοβών που έχουν προσβληθεί. Λίγα είναι γνωστά για την αιτία του αντισταθμιστικού εμφυσήματος αλλά αν η λειτουργία των πνευμόνων ήταν φυσιολογική πριν την έκπτυξή τους τότε η λειτουργία τους παραμένει φυσιολογική. Ακτινογραφικά φαίνεται ότι τα αιμοφόρα αγγεία διασκορπίζονται και έτσι η συγκέντρωση της περιοχής σε αγγεία είναι συχνά μικρότερη απ'ότι φυσιολογικά. Στην υπερδιάταση που σχετίζεται με τη βαλβίδα ελέγχου π.χ. από ένα ξένο σώμα ή όγκο στους αυλούς των αεραγωγών, η πυκνότητα του υποστρώματος μειώνεται (13,16).

## 2.4. Επιδημιολογία της ΧΑΠ

Η ΧΑΠ αποτελεί την 3<sup>η</sup> αιτία νοσηρότητας και την 4<sup>η</sup> αιτία θνησιμότητας παγκοσμίως και οι επιπτώσεις της σε επίπεδο οικονομικό και κοινωνικό μεγεθύνονται διαρκώς. Το πρόβλημα είναι ακόμα μεγαλύτερο σε χώρες με υψηλό επιπολασμό καπνίσματος και μέσο όρο ζωής που φτάνει ή ξεπερνά την έκτη δεκαετία της ζωής. Ωστόσο, ο επιπολασμός της νόσου με βάση τα σπιρομετρικά κριτήρια της απόφραξης των αεραγωγών ποικίλλει στις διάφορες πληθυσμιακές μελέτες παγκοσμίως, εξαιτίας των διαφορετικών ερευνητικών εργαλείων, διαγνωστικών κριτηρίων και μεθόδων ανάλυσης που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί (17-19, 20).

Οι μέθοδοι έρευνας περιλαμβάνουν τα εξής εργαλεία:

- ♦ Αυτοαναφορά της διάγνωσης ΧΑΠ ή παραπλήσιας πάθησης από ιατρό
- ♦ Σπιρομέτρηση με ή χωρίς βρογχοδιαστολή
- ♦ Ερωτηματολόγια που διερευνούν την παρουσία ειδικών συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα.

Τα χαμηλότερα ποσοστά προέρχονται από μελέτες που χρησιμοποίησαν τη αυτοαναφορά της διάγνωσης ΧΑΠ ή παραπλήσιας νόσου από ιατρό. Για παράδειγμα σε συστηματική μετα-ανάλυση διαπιστώθηκε ότι στις περισσότερες μελέτες σε εθνικό επίπεδο, ποσοστό μικρότερο από 6% του πληθυσμού γνωρίζει ότι έχει ΧΑΠ από τον ιατρό του. Τα δεδομένα αυτά αντανακλούν την υποδιάγνωση της νόσου που παρατηρείται παγκοσμίως. Ειδικά οι ασθενείς με νόσο σταδίου I (ήπια ΧΑΠ), οι οποίοι συχνά δεν παρουσιάζουν ειδική συμπτωματολογία αναπνευστικού

νοσήματος, δεν αντιμετωπίζονται ως άτομα με υψηλή υποψία να πάσχουν από ΧΑΠ. Ωστόσο, αυτοί οι αριθμοί εξακολουθούν να έχουν τη σημασία τους, αφού ανταποκρίνονται στην κλινικά σημαντική νόσο, δηλαδή στη νόσο με βαρύτητα τέτοια, ώστε να απαιτεί ιατρική βοήθεια. Αντίθετα, τα στοιχεία που προέρχονται από επιδημιολογικές μελέτες που διεξήχθησαν συγχρόνως σε πολυάριθμες χώρες χρησιμοποιώντας σταθμισμένες μεθόδους και συμπεριλαμβάνοντας τη σπιρομέτρηση, υπολογίζουν ότι ποσοστό μέχρι 25% των ενηλίκων ηλικίας άνω των 40 ετών μπορεί να παρουσιάζει απόφραξη των αεραγωγών που κατατάσσεται ως σταδίου I ή βαρύτερη (17-19,20).

## **2.5. Επιπολασμός της νόσου στην Ευρώπη**

Σύμφωνα με βιβλιογραφικά δεδομένα, η ΧΑΠ είναι σήμερα η κύρια αιτία θανάτου από αναπνευστικές παθήσεις, οι οποίες, με τη σειρά τους, αποτελούν την 4<sup>η</sup> συχνότερη αιτία θανάτου (8%) στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 25. Παρόλα αυτά οι συγκεκριμένοι αριθμοί είναι πιθανότατα υποεκτιμημένοι. Για παράδειγμα, μόλις στο 21,7% και στο 45,5% των Δανών ασθενών με ΧΑΠ σταδίου III και IV κατά GOLD, η ΧΑΠ αναφέρεται αντίστοιχα ως η κύρια ή ως συνεπικουρούσα αιτία θανάτου στα πιστοποιητικά θανάτου τους (21,22).

Επιπλέον, σημαντικές είναι και οι αποκλίσεις στον επιπολασμό της ΧΑΠ εντός του ίδιου πληθυσμού, ανάλογα με τη χρήση σπιρομετρικών ή κλινικών κριτηρίων για τη διάγνωσή της. Έτσι σε μελέτη σε γενικό πληθυσμό ηλικίας 25-75 ετών στη Βόρεια Ιταλία, ο επιπολασμός της ΧΑΠ χρησιμοποιώντας το κριτήριο της ERS ( $FEV_1/FVC\% < 88^{\text{η}}$  εκατοστιαία τιμή στους άντρες και  $< 89^{\text{η}}$  εκατοστιαία τιμή

στις γυναίκες), έφτασε το 11%. Αντίθετα, με βάση τα κλινικά κριτήρια (τα οποία αργότερα στοιχειοθέτησαν το στάδιο I κατά GOLD) ήταν σημαντικά υψηλότερος, φτάνοντας το 18,3% (19-21).

Πολυάριθμες μελέτες για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ έχουν πραγματοποιηθεί στις Σκανδιναβικές χώρες. Σε συμπτωματικό πληθυσμό που προέρχονταν από το Βόρειο τμήμα της Σουηδίας οι Lindberg et al μελέτησαν προοπτικά την αθροιστική επίπτωση της ΧΑΠ μεταξύ 1986 και 1996. Η αθροιστική επίπτωση της νόσου ήταν 13,5% (χρησιμοποιώντας τα κριτήρια GOLD), με 15,3% μεταξύ των αντρών και 11,8% μεταξύ των γυναικών. Στη Νορβηγία υπολογίστηκε πως η αθροιστική επίπτωση της ΧΑΠ με βάση τα κριτήρια GOLD για 9 έτη ήταν ίση με 8,6% στους άντρες και 3,6% στις γυναίκες. Σε μη καπνιστές η αθροιστική επίπτωση ήταν 1,8%, ενώ σε καπνιστές με >20 pack years κατανάλωση, η επίπτωση έφτασε το 22,7% (23). Σε μελέτη στη Φινλανδία παρακολούθηθηκαν κάτοικοι δύο περιοχών μέχρι και 40 έτη (από το 1959 έως το 2000, (n=1711 το 1959), που είχαν συμπεριληφθεί στην μελέτη των επτά χωρών (Seven Countries Study). Η 30-ετής αθροιστική επίπτωση της χρόνιας βρογχίτιδας και της ΧΑΠ ήταν 32% και 42% αντίστοιχα για τους καπνιστές, 26% και 14% για τους πρώην καπνιστές και 22% και 12% για τους μη καπνιστές (24). Τέλος στη Δανία, η παρακολούθηση 8045 ατόμων γενικού πληθυσμού με φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία για 25 έτη οδήγησε στον υπολογισμό της επίπτωσης της ΧΑΠ σταδίου II σε 20,7% και σταδίου III σε 3,6%, χωρίς να υπάρχουν διαφορές μεταξύ αντρών και γυναικών. Παθολογική αναπνευστική λειτουργία με βάση τη σπιρομέτρηση εμφάνισε το 4% των μη καπνιστών και το 41% των καπνιστών αντρών, ενώ στις γυναίκες τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 9% και 31% (17-19,20).

Στη Βόρεια Ιρλανδία, επιδημιολογική μελέτη που διεξήχθη μεταξύ του 1999-2001 σε δείγμα γενικού πληθυσμού ηλικίας 40-69 ετών εκτίμησε τον επιπολασμό της αποφρακτικής πνευμονοπάθειας στο 14,4%, με το 6,3% να αντιστοιχεί σε ΧΑΠ (25). Για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ στη συγκεκριμένη μελέτη χρησιμοποιήθηκε το ιατρικό ιστορικό, η σπιρομέτρηση, ένα ειδικό ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων αναπνευστικού και δερματικά test.

Στην Ελλάδα, επιδημιολογική μελέτη από τους Σιγλετίδη και συν., η οποία συμπεριέλαβε 8.151 συμμετέχοντες από την Θεσσαλονίκη (αστική περιοχή), τα Γρεβενά (ορεινή περιοχή) και την Εορδαία (περιοχή εντός της βιομηχανικής ζώνης) εκτίμησε τον επιπολασμό της ΧΑΠ σε 5,6% (8,2% μεταξύ των αντρών και 2,5% μεταξύ των γυναικών)(26). Σε άλλη μελέτη η οποία συμπεριέλαβε 888 καπνιστές ενήλικες >35 ετών (τυχαιοποιημένο δείγμα που αντιπροσώπευε την αναλογία κατοίκων αστικών / αγροτικών περιοχών στην Ελλάδα) ο επιπολασμός της ΧΑΠ υπολογίστηκε σε 11,6% για τους άντρες και 4,8% για τις γυναίκες. Συγκεκριμένα στην Αθήνα ήταν 6%, σε άλλες αστικές περιοχές 10,1%, στις ημιαστικές 8,5% και στις αγροτικές 9,1%(27).

Σε επιδημιολογικές έρευνες σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ ο κύριος τρόπος με τον οποίο έχει προσδιοριστεί επανειλημμένα ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι με χρήση ειδικού ερωτηματολογίου που απευθύνεται σε δείγμα ενηλίκων από το γενικό πληθυσμό, στους οποίους αναζητείται η τυχόν εκδήλωση μιας οποιασδήποτε από τις 17 αναπνευστικές παθήσεις του ερωτηματολογίου, εντός των προηγούμενων 12 μηνών. Τρεις από τις αναπνευστικές παθήσεις της λίστας είναι η χρόνια βρογχίτιδα, το εμφύσημα και το άσθμα, με τον επιπολασμό της ΧΑΠ να υπολογίζεται με την μέτρηση των περιστατικών χρόνιας βρογχίτιδας και άσθματος. Αυτή η μεθοδολογία

χρησιμοποιήθηκε στα πλαίσια της National Health Interview Survey, μιας έρευνας η οποία διεξάγεται ετησίως σε εθνικό επίπεδο στις ΗΠΑ, σε αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού δείγμα 40.000 νοικοκυριών (28). Με τον τρόπο αυτό, το 1996 περίπου 10 εκατομμύρια ενηλίκων >25 ετών στις ΗΠΑ ή 6% του πληθυσμού υπολογίστηκε πως έπασχε από ΧΑΠ. Ωστόσο, όπως έχει ήδη αναφερθεί, μείζον περιορισμός αυτής της προσέγγισης είναι ότι ένας σημαντικός πληθυσμός ασθενών με ΧΑΠ παραμένει αδιάγνωστος (17-19,20).

## 2.6 Αίτια

Από τους παράγοντες κινδύνου σημαντική και σταθερή συσχέτιση με τη ΧΑΠ έχουν κυρίως το κάπνισμα και η έλλειψη της α1 αντιθρυψίνης.

Η πιο συχνή αιτία ΧΑΠ είναι το κάπνισμα, αν και μόνον το 20% των καπνιστών αναπτύσσουν πνευμονική νόσο. Ωστόσο, μόνο το 4% των πασχόντων από χρόνια βρογχίτιδα δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές.

Άλλοι παράγοντες κινδύνου που μπορεί να οδηγήσουν στην εμφάνιση της ΧΑΠ είναι:

- ♦ Επαγγελματικοί παράγοντες, όπως σκόνη στο χώρο εργασίας (κυρίως άνθρακα και πυριτίου) και διάφορες άλλες χημικές ουσίες (πηκτικές ουσίες, καυσαέρια). Μπορεί να προκαλέσουν ΧΑΠ ανεξάρτητα από το κάπνισμα και να αυξήσουν τον κίνδυνο της ασθένειας στους καπνιστές.

- ◆ Η ενδοοικιακή μόλυνση από καύσιμα βιομάζας έχει ενοχοποιηθεί σαν παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ σε σπίτια που δεν αερίζονται ικανοποιητικά.
- ◆ Η παθητική έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επίσης συνεισφέρει στα συμπτώματα του αναπνευστικού και σε μεταγενέστερη ανάπτυξη ΧΑΠ.
- ◆ Οι λοιμώξεις του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία επίσης συνδέονται με μειονεκτική πνευμονική λειτουργία και αυξημένα προβλήματα αναπνευστικού στην ενήλικη ζωή (29,30,31).

### **2.6.1. Κάπνισμα**

Το κάπνισμα θεωρείται αναμφισβήτητα ως ο πλέον υπεύθυνος παράγοντας για την παθογένεια της ΧΑΠ (13,32).

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι το κάπνισμα προκαλεί δυσλειτουργία των κροσσών του αναπνευστικού επιθηλίου, υπερτροφία και υπερπλασία των βλεννογόνων αδένων με υπερπαραγωγή βλέννης και μειωμένη λειτουργικότητα των κυψελιδικών μακροφάγων (13,32).

Η ύπαρξη οξειδωτικών παραγόντων στον καπνό του τσιγάρου όπως πχ. οι ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, το υπεροξείδιο του υδρογόνου κλπ αδρανοποιούν την α1-αντιθρυψίνη η οποία είναι ο σημαντικότερος αναστολέας πρωτεϊνών στους πνεύμονες.

Η εισπνοή καπνού τσιγάρου έχει αποδειχτεί επίσης πειραματικά ότι προκαλεί οξεία σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων μέσω του πνευμονογαστρικού μετά από διέγερση υποβλεννογονίων υποδοχέων. Εάν η επαναλαμβανόμενη βρογχική σύσπαση προκαλεί ΧΑΠ δεν έχει επιβεβαιωθεί. Είναι

όμως βέβαιο ότι πολλοί ασυμπτωματικοί καπνιστές έχουν βλάβη στους μικρούς αεραγωγούς (νόσος των καπνιστών).

Ευθύνεται για το 80% έως 90% του κινδύνου ανάπτυξης της. Ο κίνδυνος θανάτου από ΧΑΠ είναι 30 φορές μεγαλύτερος στους καπνιστές από τους μη καπνιστές και είναι ανάλογη με την βαρύτητα του καπνίσματος. Με την διακοπή του καπνίσματος αυτή μειώνεται. Η αυξημένη θνησιμότητα αφορά και στα δύο φύλα. Από μελέτη έχει διαπιστωθεί ότι το κάπνισμα υπερδιπλασιάζει την ετήσια μείωση της  $FEV_1$ . Η διακοπή του καπνίσματος επιβραδύνει το ρυθμό μείωσης της  $FEV_1$ .

Οι μηχανισμοί με τους οποίους το κάπνισμα υπεισέρχεται στην παθογένεια του εμφυσήματος είναι:

1) Το κάπνισμα παράγει οξειδωτικές ουσίες και ελεύθερες ρίζες  $O_2$  που αναστέλλουν την δράση της  $\alpha_1AT$ .

2) Προκαλεί ενεργοποίηση των μακροφάγων. Τα μακροφάγα έχουν την ιδιότητα να αυξάνουν την παραγωγή της ελαστάσης, να εκκρίνουν μεταβιβαστές, οι οποίοι κινητοποιούν, ενεργοποιούν και ελκύουν στον πνεύμονα πολυμορφοπύρηνα. Τα πολυμορφοπύρηνα ενοχοποιούνται για την παραγωγή μεγάλων ποσοτήτων ελαστάσης. Η μειωμένη ή και αδρανής αντιθρυψίνη δεν επαρκεί για την καταστροφή της ελαστάσης, η περίσσια της οποίας καταστρέφει τον πνευμονικό ιστό (13,33).

Το παθητικό κάπνισμα θεωρείται παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ. Η επίδραση του παθητικού καπνίσματος επικεντρώνεται σε 3 σημεία:

α) Δυσμενής επίδραση στην πνευμονική λειτουργία.

β) Αύξηση των λοιμώξεων (παιδιά που οι γονείς καπνίζουν).



γ) Παρουσία χρόνιων συμπτωμάτων από το αναπνευστικό.

Αν και ο ίδιος καπνιστής θα υποστεί πρώτος τις συνέπειες, υπάρχει και σαφής επιβάρυνση του περιβάλλοντος και των "παθητικών" καπνιστών. Ακόμα και μικρή εισπνοή καπνού προκαλεί δυσλειτουργία των κροσσών. Η βλεννοκροσσωτή κάθαρση μειώνεται σε λιγότερο από το ήμισυ κατά τη διάρκεια του απλού καπνίσματος ενός μόνο τσιγάρου. Αυτή η παράλυση των κροσσών οδηγεί σε μία ελάττωση της κάθαρσης του πνεύμονα από ρύπους. Τα βακτήρια, οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, τα αλλεργιογόνα που υπεισέρχονται έτσι στους βρόγχους, παραμένουν επί μακρόν στους πνεύμονες. Στο χρόνιο καπνιστή οι κροσσοί προοδευτικά εξαφανίζονται, ενώ αργότερα τα κύτταρα του βλεννογόνου αλλάζουν τελείως τη μορφολογία τους (μεταπλασία). Οι βρογχικές εκκρίσεις γίνονται αφθονότερες, ενώ η δυνατότητα βλεννοκροσσωτής κάθαρσης περιορίζεται. Η βλάβη επεκτείνεται προοδευτικά και στους μικρούς αεραγωγούς και ευθύνεται για τη δύσπνοια και την εγκατάσταση της ΧΑΠ. Υπάρχει δύσπνοια προσπάθειας, ενώ προοδευτικά εγκαθίσταται δύσπνοια ηρεμίας. Ο πνεύμονας βρίσκεται σε συνεχή κατάσταση καταστροφής και ανακατασκευής. Αν υπάρξει ανισορροπία προς όφελος της ανακατασκευής και των ινών κολλαγόνου, παράγεται πνευμονική ίνωση. Στην αντίθετη περίπτωση, όταν ο καταβολισμός του πνευμονικού ιστού υπερिशύει το αποτέλεσμα είναι το πνευμονικό εμφύσημα. Η διακοπή του καπνίσματος συνοδεύεται από μία ταχεία βελτίωση των συμπτωμάτων που συνδέονται με τους μεγάλους βρόγχους (βήχας και απόχρεμψη). Η νόσος των μικρών αεραγωγών η οποία και προκαλεί τη δύσπνοια παύει να επιδεινώνεται και η λειτουργική κατάσταση του ασθενούς σταθεροποιείται (34,35).

### **2.6.2. Λοιμώξεις του αναπνευστικού**

Οι λοιμώξεις της παιδικής ηλικίας είναι ο δεύτερος κατά σειρά σπουδαιότητας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου στους ενήλικες. Πολλά παθογόνα προσβάλλουν τους αεραγωγούς των παιδιών, κυρίως οι ιοί. Ο αναπνευστικός συγκυριακός ιός προκαλεί επίμονες βρογχιολίτιδες που οδηγούν τα παιδιά στα νοσοκομεία. Οι λοιμώξεις αυτές πιθανόν να αναστέλλουν την φυσιολογική ανάπτυξη του πνεύμονα, είναι πάντως βέβαιο ότι στην ενήλικη ζωή συνδυάζονται με λειτουργικές διαταραχές του αναπνευστικού(13,16).

Παρόλο που οι ενήλικες ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένη συχνότητα λοιμώξεων των αναπνευστικών οδών, ο ρόλος που παίζουν οι λοιμώξεις αυτές στην πορεία της νόσου είναι αμφιλεγόμενες. Οι περισσότεροι ασθενείς αναρρώνουν ικανοποιητικά, υπάρχουν όμως και μερικοί που παρουσιάζουν βαθμιαία ελάττωση της πνευμονικής λειτουργίας μετά από κάθε λοίμωξη (16,36,37).

Οι επανειλημμένες λοιμώξεις του αναπνευστικού στους ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζονται με αυξημένη θνησιμότητα.

### **2.6.3. Περιβαλλοντική ρύπανση**

Αυξημένη θνητότητα λόγω χρόνιας βρογχίτιδας και εμφυσήματος παρατηρείται στις αστικές περιοχές συγκριτικά με τις αγροτικές. Οι παροξύνσεις βρογχίτιδας έχουν συσχέτιση με την αύξηση των διαφόρων ατμοσφαιρικών ρύπων κυρίως του SO<sub>2</sub> (31,38,39).

#### **2.6.4. Ατμοσφαιρική ρύπανση**

Η ατμοσφαιρική ρύπανση θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας για τους ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ.

Είναι γνωστό ότι οι αυξήσεις των ρύπων του ατμοσφαιρικού αέρα προκαλούν ποικιλία αντιδράσεων και οξέα συμπτώματα στο αναπνευστικό, που σχετίζονται άμεσα με το είδος των ουσιών που προκαλούν την ρύπανση (16,31,38,39).

Η εισπνοή των ατμοσφαιρικών ρύπων ερεθίζει τους βρόγχους και προκαλεί τις ίδιες αντιδράσεις με εκείνες του καπνού. Σε μελέτη πληθυσμών με διαφορετική έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση βρέθηκε, ότι υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην παρουσία συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (βήχας, απόχρεμψη). Τα συμπτώματα αυτά είχαν σχέση με την πυκνότητα των ρυπαντών και τη διάρκεια έκθεσης.

Εκτός της ατμοσφαιρικής ρύπανσης υπάρχει η οικιακή και η επαγγελματική ρύπανση. Η οικιακή ρύπανση είναι αποτέλεσμα της χρήσης φωταερίου, που απελευθερώνει  $\text{NO}_2$ , έκλυσης φορμαλδεΰδης από την χρήση οικιακών σπρέι και συστήματα κλιματισμού(31,38).

#### **2.6.5. Επαγγελματική έκθεση**

Η επαγγελματική ρύπανση είναι χωρίς αμφιβολία μετά το κάπνισμα η κύρια αιτία πρόκλησης ΧΑΠ. Οι εργάτες ορυχείων μετά 10 χρόνια δουλειάς έχουν την ίδια μείωση  $\text{FEV}_1$  με εκείνη των καπνιστών (16,39).

Η επίδραση που έχει η επαγγελματική έκθεση στους πνεύμονες εξαρτάται από την φύση της ουσίας, τη θέση επαφής με το βρογχικό δέντρο, την διάρκεια έκθεσης και την προηγούμενη κατάσταση των πνευμόνων. Όταν συνυπάρχει και κάπνισμα η δυσμενής επίδραση και των δύο παραγόντων είναι αθροιστική.

Η εισπνοή ανόργανης σκόνης ή ατμών προκαλεί χρόνια βρογχίτιδα η οποία είναι η συχνότερη επαγγελματική νόσος με μεγαλύτερη επίπτωση μεταξύ των εργατών ορυχείων ,κατεργασίας βάμβακος, μετάλλου και χημικών βιομηχανιών. Τα οξέα του αζώτου ενοχοποιούνται για την δημιουργία αποφρακτικής βρογχιολίτιδας ενώ οι ατμοί καδμίου προκαλούν εμφύσημα (16,30,39)

#### **2.6.6. Γενετική επίδραση**

Το τυπικό παράδειγμα που συνδέει την κληρονομική επιβάρυνση με την ανάπτυξη της ΧΑΠ είναι η πρόωμη εμφάνιση του πνευμονικού εμφυσήματος σε σχετικά νέα άτομα με έλλειψη α1- αντιθρυψίνης . Η πλήρης κλινική εκδήλωση της νόσου εμφανίζεται μόνο στους ομοζυγώτες (13,16).

Αν και επικρατεί σύγχυση στο θέμα της γενετικής επίδρασης φαίνεται ότι υπάρχει κάποιο γενετικό σφάλμα που επηρεάζεται σημαντικά από πλήθος περιβαλλοντικών και βιολογικών παραγόντων. Αυξημένη συχνότητα χρόνιας βρογχίτιδας στην ίδια οικογένεια έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει σε πολλές μελέτες. Τα παιδιά των καπνιστών έχουν συχνότερα και σοβαρότερα αναπνευστικά προβλήματα από των μη καπνιστών. Η αύξηση του οξειδίου του άνθρακα στο αίμα των παθητικών καπνιστών δείχνει ότι αυτοί εκτίθενται ουσιαστικά στον καπνό. Η επικρατούσα σήμερα άποψη είναι ότι η χρόνια βρογχίτιδα είναι πολυπαραγοντική

νόσος με περιβαλλοντικούς και γενετικούς παράγοντες οι οποίοι δρουν αθροιστικά (13,16).

### **2.6.7. Βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις**

Ένας άλλος παράγοντας κινδύνου είναι οι συχνές βρογχοπνευμονικές λοιμώξεις και ο χρόνιος αποικισμός του τραχειοβρογχικού δένδρου από διάφορα μικρόβια συνήθως πνευμονιόκοκκο και αιμόφυλλο της γρίπης. Έχει θεωρηθεί ότι η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε καταστροφή αεραγωγών, κυψελίδων και ΧΑΠ. Λοιμώξεις ή αλλεργικές παθήσεις αυξάνουν την επίπτωση της ΧΑΠ στην ενήλικη ζωή (16,36,37).

### **2.6.8. Αλλεργία και βρογχική υπεραντιδραστικότητα**

Ολλανδοί ερευνητές διατύπωσαν την υπόθεση ότι οι καπνιστές που θα αναπτύξουν ΧΑΠ είναι άτομα που έχουν αλλεργία και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Αυτή στηρίχτηκε σε παρατηρήσεις οι οποίες επιβεβαιώθηκαν σε μεταγενέστερες μελέτες ότι υπάρχει δηλ. συχνά στους καπνιστές μη ειδική βρογχική υπεραντιδραστικότητα η οποία είναι ανάλογη του βαθμού φλεγμονής (13,16).

### **2.6.9. Φύλο**

Οι άνδρες έχουν αυξημένη επίπτωση ΧΑΠ ανεξαρτήτως καπνίσματος. Μελέτη στον Καναδά έδειξε ότι γυναίκες με περισσότερους τοκετούς και μειωμένα

επίπεδα α1 AT είχαν καλύτερες τιμές FEV<sub>1</sub> και FV1/FVC από επίσης ετερόζυγες γυναίκες με λιγότερους τοκετούς. Είναι γνωστό ότι η α1 AT αυξάνεται κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (13,16,40).

## 2.7. Κλινική εικόνα της νόσου

Οι ασθενείς με ΧΑΠ χαρακτηριστικά εμφανίζονται στην πέμπτη ή έκτη δεκαετία της ζωής παραπονούμενοι για υπερβολικό βήχα, παραγωγή πτυέλων και δύσπνοια. Τα συμπτώματα αυτά συχνά υπάρχουν για δέκα χρόνια ή και περισσότερο. Η δύσπνοια αρχικά εμφανίζεται μόνο σε έντονη κόπωση, αλλά καθώς η κατάσταση εξελίσσεται, εμφανίζεται με ήπια δραστηριότητα. Σε σοβαρή νόσο, η δύσπνοια εμφανίζεται στην ηρεμία. Τα επεισόδια επιδείνωσης της νόσου είναι συχνά και οδηγούν στην αποχή από την εργασία και τελικά στην ανικανότητα. Τα τελικά στάδια της ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από ανάπτυξη πνευμονίας, πνευμονικής υπέρτασης, πνευμονικής καρδιάς και χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Ο θάνατος συνήθως επέρχεται σε επεισόδια παρόξυνσης της νόσου σε συνδυασμό με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Ορισμένες φορές παρατηρείται αιμόπτυση (13,41).

Τα κλινικά ευρήματα μπορεί να απουσιάζουν εντελώς στα αρχικά στάδια της ΧΑΠ. Με την εξέλιξη της νόσου δύο κατηγορίες συμπτωμάτων εμφανίζονται, οι οποίες ιστορικά αναφέρονται ως «pink puffers» και «blue bloaters». Αυτές οι κατηγορίες συμπτωμάτων θεωρήθηκε ότι χαρακτηρίζουν τις αμιγείς μορφές εμφυσήματος και βρογχίτιδας αντίστοιχα, αλλά αυτό αποτελεί απλοποίηση της ανατομίας και της παθοφυσιολογίας. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ, έχουν παθολογοανατομικά ευρήματα και από τις δύο διαταραχές και η κλινική τους πορεία

μπορεί να αντανακλά άλλους παράγοντες, όπως τον κεντρικό έλεγχο της αναπνοής και συνοδές διαταραχές της αναπνοής κατά τον ύπνο (13,41).

## 2.8. Διάγνωση της ΧΑΠ

Η υπόνοια για ύπαρξη ΧΑΠ θα πρέπει να τίθεται σε οποιονδήποτε ασθενή έχει ένα ή περισσότερα από τα παρακάτω:

- α) βήχα,
- β) απόχρεμψη,
- γ) δύσπνοια ή
- δ) έκθεση σε παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση της νόσου

Η διάγνωση απαιτεί επιβεβαίωση της απόφραξης των αεραγωγών, δηλαδή της επιβράδυνσης της εκπνευστικής ροής του ασθενούς (39), με τη χρήση σπιρομέτρησης. Το αναγκαίο κριτήριο κατά GOLD και ATS/ERS για την ταυτοποίηση της μη πλήρους αναστρέψιμης απόφραξης των αεραγωγών είναι το πηλίκο του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου σε ένα δευτερόλεπτο (forced expiratory volume in one second, FEV<sub>1</sub>) προς τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα (forced vital capacity, FVC) να είναι μικρότερο ή ίσο με 0,7, δηλαδή θα πρέπει: FEV<sub>1</sub>/FVC <0,7 μετά από βρογχοδιαστολή (41,42).

Μελέτη σε τυχαίοποιημένο δείγμα γενικού πληθυσμού έδειξε ότι το πηλίκο FEV<sub>1</sub>/FVC μετά από βρογχοδιαστολή ήταν μεγαλύτερο από 0,7 σε όλες τις ηλικίες, υποστηρίζοντας τη χρήση του ως διαγνωστικού κριτηρίου. Ωστόσο, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χρήση της συγκεκριμένης τιμής ως διαγνωστικής για την παρουσία ΧΑΠ μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση της νόσου σε ηλικιωμένους

πληθυσμούς, καθώς η διαδικασία γήρανσης επιδρά και στην αναπνευστική λειτουργία, ή σε υποδιάγνωση της νόσου σε πληθυσμούς ηλικίας μικρότερης των 45 ετών, ειδικά όταν πάσχουν από νόσο ήπιας βαρύτητας. Χρησιμοποιώντας το κατώτερο όριο των φυσιολογικών τιμών για το πηλίκο FEV<sub>1</sub>/FVC, με βάση την κανονική κατανομή και κατατάσσοντας το κατώτερο 5% των τιμών του φυσιολογικού πληθυσμού ως παθολογικό, μπορούν να αποφευχθούν λανθασμένες διαγνώσεις. Στην πράξη όλα τα σπιρόμετρα μπορούν να κάνουν τη συγκεκριμένη τροποποίηση αν είναι διαθέσιμες οι εξισώσεις αναφοράς από τις οποίες προήλθαν οι τιμές για το πηλίκο FEV<sub>1</sub>/FVC (13).

Η σπιρομέτρηση θα πρέπει να πραγματοποιείται έπειτα από τη χορήγηση κατάλληλης δόσης εισπνεόμενου βρογχοδιασταλτικού (για παράδειγμα 400 μg σαλβουταμόλης). Σε τυχαίοποιημένη μελέτη σε γενικό πληθυσμό με σκοπό να καθοριστούν οι σπιρομετρικές τιμές αναφοράς, οι τιμές μετά από βρογχοδιαστολή διέφεραν σημαντικά σε σχέση με αυτές προ βρογχοδιαστολής. Επιπλέον, η εκτίμηση της αναπνευστικής λειτουργίας μετά από βρογχοδιαστολή στο γενικό πληθυσμό, φαίνεται να είναι μια αποτελεσματική μέθοδος για την αναγνώριση των ασθενών με ΧΑΠ. Ωστόσο, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο βαθμός της μεταβολής της απόφραξης των αεραγωγών ( $\Delta$ FEV<sub>1</sub> μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή κορτικοστεροειδών) δεν συστήνεται πλέον ούτε για τη διάγνωση της ΧΑΠ, ούτε για τη διαφορική διάγνωση της ΧΑΠ από το άσθμα (13,16,42).

Ο χρόνιος βήχας που αποτελεί το πρώτο σύμπτωμα της ΧΑΠ (13) που εμφανίζεται μπορεί αρχικά να είναι διαλείπων, αλλά αργότερα παρουσιάζεται σε καθημερινή βάση συνήθως σε όλη τη διάρκεια της ημέρας ενώ σπάνια είναι αποκλειστικά νυχτερινός. Σε κάποιες περιπτώσεις η σοβαρή μείωση της ροής αέρα



μπορεί να αναπτυχθεί και απουσία βήχα. Μικρές ποσότητες κολλώδων πτυέλων συνήθως παράγονται από ασθενείς με ΧΑΠ μετά από εξάρσεις βήχα.

Η δύσπνοια είναι ο λόγος για τον οποίο οι πιο πολλοί ασθενείς ζητούν ιατρική βοήθεια και είναι ο κύριος λόγος ανικανότητας και ανησυχίας που σχετίζεται με τη νόσο. Καθώς η λειτουργία των πνευμόνων επιδεινώνεται, η δύσπνοια γίνεται όλο και πιο ενοχλητική. Η συρρίτουσα αναπνοή και το σφίξιμο στο στήθος είναι σχετικά μη-ειδικά συμπτώματα και πιθανώς να ποικίλλουν μεταξύ των ημερών και κατά τη διάρκεια της ίδιας ημέρας. Η απουσία συρρίτουσας αναπνοής ή σφιξίματος στο στήθος δεν αποκλείει τη διάγνωση ΧΑΠ (13,41,42).

Ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ενός νεοεξεταζόμενου ασθενή για τον οποίο είτε είναι γνωστό είτε υπάρχει υπόνοια ότι πάσχει από ΧΑΠ θα πρέπει να εκτιμά:

- ◆ Την έκθεση σε παράγοντες κινδύνου.
- ◆ Το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό συμπεριλαμβανομένων άσθματος, αλλεργίας, παρουσία παραρρινοκολπίτιδας ή ρινικών πολυπόδων, αναπνευστικών λοιμώξεων κατά τη παιδική ηλικία και άλλων ασθενειών του αναπνευστικού.
- ◆ Το οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ ή άλλης χρόνιας ασθένειας του αναπνευστικού.
- ◆ Τον τρόπο ανάπτυξης των συμπτωμάτων.
- ◆ Το ιστορικό εξάρσεων ή προηγούμενων νοσηλειών για αναπνευστική διαταραχή.
- ◆ Την παρουσία ασθενειών όπως καρδιολογικών ή κολλαγόνου που μπορεί επίσης να συνεισφέρουν στη μείωση της δραστηριότητας.
- ◆ Την καταλληλότητα της τρέχουσας ιατρικής θεραπείας. Την επίδραση της νόσου στη ζωή του ασθενούς συμπεριλαμβανομένων της μείωσης των δραστηριοτήτων,

της απώλειας ημερών εργασίας και οικονομικής επιβάρυνσης, την επιρροή στην οικογενειακή ζωή και τα αισθήματα κατάθλιψης και ανησυχίας.

- ◆ Την κοινωνική και οικογενειακή υποστήριξη που είναι διαθέσιμη στον ασθενή.
- ◆ Την πιθανότητα μείωσης των παραγόντων κινδύνου, ειδικότερα δε τη διακοπή του καπνίσματος (13).

Η φυσική εξέταση, αν και αποτελεί ένα σημαντικό τμήμα της εκτίμησης του ασθενή σπάνια μπορεί να χρησιμοποιηθεί αποκλειστικά για τη διάγνωση της ΧΑΠ.

Φυσικά σημεία μειωμένης ροής αέρα μόνο σε σπάνιες περιπτώσεις είναι παρόντα προτού να αναπτυχθεί σημαντική βλάβη στη λειτουργία του πνεύμονα και η ανίχνευσή τους χαρακτηρίζεται από μικρή ευαισθησία και ειδικότητα (13).

### Πίνακας 1. Σημαντικές ενδείξεις για την διάγνωση της ΧΑΠ

<b><u>ΣΗΜΑΝΤΙΚΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ</u></b>	
Οι ενδείξεις αυτές δεν είναι διαγνωστικές από μόνες τους, αλλά η παρουσία πολλαπλών ενδείξεων αυξάνει την πιθανότητα διάγνωσης της ΧΑΠ. Προκειμένου να επιβεβαιωθεί η διάγνωση απαιτείται σπυρομέτρηση.	
➤ <b>Χρόνιος βήχας:</b>	Παρουσιάζεται με υφέσεις και εξάρσεις ή σταθερά κάθε μέρα. Συχνά παρόν καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας, σπάνια μόνο τη νύχτα.
➤ <b>Χρόνια παραγωγή πτυέλων:</b>	Οποιοδήποτε πρότυπο χρόνιας παραγωγής πτυέλων πιθανώς να υποδεικνύει ΧΑΠ.
➤ <b>Δύσπνοια η οποία είναι:</b>	Προοδευτική (χειροτερεύει με το πέρασμα του χρόνου) Επίμονη (παρούσα κάθε μέρα) Περιγράφεται από τον ασθενή ως: “Αυξανόμενη προσπάθεια για αναπνοή” “Αίσθημα βάρους” “Ανάγκη για αέρα” ή “Απώλεια της αναπνοής”. Εντονότερη κατά την άσκηση Εντονότερη κατά τη διάρκεια λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος.
➤ <b>Ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου, ειδικότερα:</b>	Κάπνισμα Σκόνης και χημικά στο επάγγελμα Καπνός στο σπίτι από το μαγείρεμα και τα καύσιμα θέρμανσης.

## 2.9. Σταδιοποίηση της ΧΑΠ με βάση τη βαρύτητα της νόσου

Η συσχέτιση που υπάρχει ανάμεσα στη βαρύτητα της απόφραξης των αεραγωγών και στη βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας του ασθενή δεν είναι τέλεια. Ωστόσο, η σπιρομετρική κατάταξη της βαρύτητας της ΧΑΠ αποτελεί μια προσέγγιση με χαρακτήρα πραγματιστικό, που στοχεύει στην καθ' ημέρα πράξη και θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ως ένα εργαλείο που μπορεί να κατευθύνει σε γενικές γραμμές την αρχική προσέγγιση και αντιμετώπιση των ασθενών (43,44).

Με βάση σπιρομετρικά κριτήρια, οι κατευθυντήριες οδηγίες κατά GOLD κατατάσσουν τους ασθενείς με ΧΑΠ σε τέσσερα στάδια.

- ♦ *Ήπια ΧΑΠ (στάδιο I):* Χαρακτηρίζεται από ήπιου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV_1 < 80\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής). Τα συμπτώματα του χρόνιου βήχα και της απόχρεμψης είναι συνήθως παρόντα, αλλά όχι πάντα.
- ♦ *Μέσης βαρύτητας ΧΑΠ (στάδιο II):* Χαρακτηρίζεται από βαρύτερη απόφραξη των αεραγωγών ( $50\% < FEV_1 < 80\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής), με δύσπνοια η οποία αναπτύσσεται τυπικά κατά την άσκηση, ενώ συμπτώματα βήχα και απόχρεμψης είναι, ορισμένες φορές, επίσης παρόντα.
- ♦ *Βαριά ΧΑΠ (στάδιο III):* Χαρακτηρίζεται από ακόμα μεγαλύτερη απόφραξη των αεραγωγών ( $30\% < FEV_1 < 50\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής), εντονότερη δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και επανειλημμένες παροξύνσεις, οι οποίες επιδεινώνουν την ποιότητα ζωής του ασθενή.
- ♦ *Πολύ βαριά ΧΑΠ (στάδιο IV):* Χαρακτηρίζεται από βαριά απόφραξη των αεραγωγών ( $FEV_1 < 30\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής ή  $FEV_1 < 50\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής σε συνδυασμό με την παρουσία χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας). Η αναπνευστική ανεπάρκεια καθορίζεται από την παρουσία

αρτηριακής μερικής πίεσης οξυγόνου μικρότερης από 60 mmHg (8 kPa) με ή χωρίς αρτηριακή μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα μεγαλύτερη από 50 mmHg (6,7 kPa) στο επίπεδο της θάλασσας. Η αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από καρδιακές επιπλοκές, όπως είναι η χρόνια πνευμονική καρδιά (δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια). Ασθενείς με  $FEV_1 > 30\%$  της φυσιολογικά προβλεπόμενης τιμής πάσχουν επίσης από ΧΑΠ σταδίου IV, όταν παρουσιάζουν μία τέτοια επιπλοκή. Κατά κανόνα στο στάδιο αυτό η ποιότητα ζωής είναι ιδιαίτερα επηρεασμένη και κάθε παρόξυνση μπορεί να αποβεί απειλητική για τη ζωή του ασθενούς (13,43,44).

**Πίνακας 2. Τα στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD**

<b>Βαρύτητα</b>	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% προβλεπόμενης τιμής)</b>
	<b>Μετά από βρογχοδιαστολή</b>	
<b>Στάδιο I:</b> Ήπια ΧΑΠ	<0,7	<80%
<b>Στάδιο II:</b> Μέσης βαρύτητας ΧΑΠ	<0,7	80% > FEV <sub>1</sub> >50%
<b>Στάδιο III:</b> Βαριά ΧΑΠ	<0,7	50% > FEV <sub>1</sub> >30%
<b>Στάδιο IV:</b> Πολύ βαριά ΧΑΠ	<0,7	<30% ή <50% σε συνδυασμό με την παρουσία χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας

**FEV<sub>1</sub>:** Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο,

**FVC:** Βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα, αναπνευστική ανεπάρκεια: μερική αρτηριακή πίεση οξυγόνου (PaO<sub>2</sub>) μικρότερη από 8.0 kPa (60 mmHg) με ή χωρίς μερική αρτηριακή πίεση CO<sub>2</sub> (PaCO<sub>2</sub>) μεγαλύτερη από 6,7 kPa (50 mmHg) αναπνέοντας αέρας στο επίπεδο της θάλασσας.

Επιπλέον, έχει αναγνωρισθεί μία ξεχωριστή ομάδα ασθενών, οι οποίοι δεν πάσχουν από ΧΑΠ, αλλά βρίσκονται «σε κίνδυνο» («at risk») να αναπτύξουν ΧΑΠ. Σύμφωνα με την ισχύουσα κατάταξη, η ομάδα «at risk» συγκροτείται από ασθενείς με χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα (βήχα, απόχρεμψη ή δύσπνοια) και φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία. Οι ασθενείς αυτοί κατατάχθηκαν σε ειδική ομάδα, καθώς υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι άτομα με χρόνια συμπτωματολογία από το αναπνευστικό σύστημα και φυσιολογική σπιρομέτρηση παρουσιάζουν χειρότερη ποιότητα ζωής και αντιμετωπίζουν υψηλότερο κίνδυνο νοσηλείων με μεγαλύτερη θνητότητα. Παλαιότερα η ομάδα «at risk» κατατάσσονταν στο στάδιο «0» της νόσου, ωστόσο το συγκεκριμένο στάδιο έχει αφαιρεθεί ήδη από τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD του 2006, με βάση δεδομένα που υποστηρίζουν ότι οι ασθενείς αυτού του σταδίου δεν θα αναπτύξουν υποχρεωτικά ΧΑΠ (43,44).

## **2.10. Παθολογοανατομία της ΧΑΠ**

Οι χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές μεταβολές της ΧΑΠ εντοπίζονται στους κεντρικούς και περιφερικούς αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα και στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο. Στους κεντρικούς αεραγωγούς -την τραχεία, τους βρόγχους και τα βρογχιόλια με εσωτερική διάμετρο μεγαλύτερη από 2-4 mm- τα κύτταρα που σχετίζονται με τη φλεγμονή διηθούν το επιφανειακό επιθήλιο. Οι υπερτροφικοί εκκριτικοί αδένες βλέννης καθώς και η αριθμητική αύξηση των κυττάρων goblet συνδέονται με την υπερέκκριση βλέννης. Στους μικρότερους

αεραγωγούς -μικροί βρόγχοι και βρογχιόλια με εσωτερική διάμετρο μικρότερη των 2 mm- η χρόνια φλεγμονή οδηγεί σε επαναλαμβανόμενους κύκλους βλάβης και επιδιόρθωσης του τοιχώματος του αεραγωγού. Η διαδικασία επιδιόρθωσης έχει ως αποτέλεσμα τη δομική επαναδιαμόρφωση του τοιχώματος του αεραγωγού, με αύξηση της περιεκτικότητας σε κολλαγόνο και τη δημιουργία ουλώδους ιστού, που στενεύει τον αγωγό και προκαλεί μόνιμη απόφραξη των αεραγωγών (23,45-47).

Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος στους ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζεται τυπικά ως κεντρολοβιακό εμφύσημα, το οποίο περιλαμβάνει διάταση και καταστροφή των αναπνευστικών βρογχολίων. Οι βλάβες αυτές σε πιο ήπιες περιπτώσεις συμβαίνουν πιο συχνά στις άνω περιοχές του πνεύμονα, αλλά στην προχωρημένη νόσο μπορεί να εμφανιστούν διάχυτα σε όλη την έκταση του πνεύμονα και είναι δυνατόν να περιλαμβάνουν καταστροφή του πνευμονικού τριχοειδούς αγγειακού δικτύου. Η διαταραχή της ισορροπίας των ενδογενών πρωτεασών και αντι-πρωτεασών στον πνεύμονα -είτε λόγω γενετικών παραγόντων, είτε λόγω της δράσης των κυττάρων που σχετίζονται με την φλεγμονή ή των μορίων μεσολαβητών- πιστεύεται ότι είναι ο κύριος μηχανισμός που σχετίζεται με την καταστροφή του πνεύμονα αν και στη συγκεκριμένη διαδικασία πιθανώς συμμετέχει και το οξειδωτικό στρες που είναι αποτέλεσμα της φλεγμονής (23,47).

Οι πνευμονικές αγγειακές μεταβολές στη ΧΑΠ, χαρακτηρίζονται από πάχυνση του τοιχώματος των αγγείων που εμφανίζονται πρώιμα κατά τη διάρκεια εξέλιξης της νόσου. Η πάχυνση του εσωτερικού χιτώνα είναι η πρώτη δομική αλλαγή, και ακολουθείται από αύξηση του λείου μυός και διήθηση του τοιχώματος των αγγείων από τα φλεγμονώδη κύτταρα. Καθώς παρατηρείται επιδείνωση της

ΧΑΠ μεγαλύτερες ποσότητες λείων μυών, πρωτεογλυκανών και κολλαγόνου οδηγούν σε περαιτέρω πάχυνση του αγγειακού τοιχώματος (13,16).

## **2.11. Παθοφυσιολογία της ΧΑΠ**

Οι παθολογοανατομικές μεταβολές στον πνεύμονα έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση αντίστοιχων φυσιολογικών μεταβολών οι οποίες είναι χαρακτηριστικές της νόσου. Ως τέτοιες αναφέρονται η υπερέκκριση βλέννης, η δυσλειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου, η μείωση ροής του αέρα, η υπερδιάταση των πνευμόνων, οι διαταραχές στην ανταλλαγή αερίων, η πνευμονική υπέρταση και τέλος η πνευμονική καρδιά. Οι επιπλοκές αυτές κατά την εξέλιξη της ασθένειας συνήθως εμφανίζονται με τη σειρά που αναφέρθηκαν (23,47).

Η υπερέκκριση βλέννης και η δυσλειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου έχουν ως αποτέλεσμα τον χρόνια βήχα και την παραγωγή πτυέλων. Τα συμπτώματα αυτά μπορεί να υπάρχουν για πολλά χρόνια πριν αναπτυχθούν άλλα συμπτώματα ή λειτουργικές διαταραχές.

Η μείωση της ροής του εκπνεόμενου αέρα, η οποία μετράται καλύτερα με τη σπιρομέτρηση, αποτελεί τη χαρακτηριστική λειτουργική μεταβολή της ΧΑΠ και είναι κριτικής σημασίας για τη διάγνωση της νόσου. Οφείλεται κυρίως στη μόνιμη καταστροφή των αεραγωγών που έχει ως αποτέλεσμα αύξηση της αντίστασης των αεραγωγών. Η καταστροφή των προσφύσεων των κυψελίδων αναστέλλει την ικανότητα των μικρών αεραγωγών να διατηρήσουν τη βατότητά τους και παίζει μικρότερο ρόλο (23,47).

Στην προχωρημένη ΧΑΠ, η καταστροφή των περιφερειακών αεραγωγών και του παρεγχύματος, καθώς και οι διαταραχές της πνευμονικής κυκλοφορίας μειώνουν την ικανότητα του πνεύμονα για ανταλλαγή αερίων προκαλώντας υποξαιμία και αργότερα υπερκαπνία. Η πνευμονική υπέρταση που αναπτύσσεται αργότερα κατά την εξέλιξη της ΧΑΠ (στάδιο III: βαριά ΧΑΠ) είναι η κυριότερη καρδιαγγειακή επιπλοκή της ΧΑΠ και συνδέεται με την ανάπτυξη πνευμονικής καρδιάς καθώς και με φτωχή πρόγνωση. Ο επιπολασμός και η φυσική ιστορία της πνευμονικής καρδιάς στη ΧΑΠ δεν είναι ακόμη πλήρως διευκρινισμένος (23,47).

## **2.12. Θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΑΠ**

Σύμφωνα με την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη ΧΑΠ η θεραπεία περιλαμβάνει :

**Στάδιο I:** Μείωση των παραγόντων κινδύνου. Αντιγριπικός εμβολιασμός, χορηγούνται βραχείας δράσης βρογχοδιασταλτικά όταν χρειάζονται.

**Στάδιο II:** Προστίθενται στη θεραπεία ένα ή περισσότερα βρογχοδιασταλτικά όταν χρειάζονται και αποκατάσταση.

**Στάδιο III:** Προστίθενται εισπνεόμενα γλυκοκορτικοειδή, αν υπάρχουν επανειλημμένες παροξύνσεις.

**Στάδιο IV:** Προστίθεται μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία αν υπάρχει αναπνευστική ανεπάρκεια (48,49).



### 2.12.1. Σπιρομέτρηση

Η δοκιμασία της βίαιης εκπνοής είναι η πλέον ευρέως διαδεδομένη εξέταση της αναπνευστικής λειτουργίας, με τη βοήθεια της οποίας αξιολογείται η λειτουργική κατάσταση των πνευμόνων. Ταυτόχρονα ο ασθενής μαθαίνει πώς να αξιολογεί μόνος του την πορεία της νόσου και την ανταπόκριση του στην θεραπεία με μικρές φορητές συσκευές (46,47). Ο εξεταζόμενος κάθεται στην καρέκλα, η μύτη του είναι κλεισμένη με ένα ρινοπίεστρο και αναπνέει μόνο από το στόμα μέσω του επιστομίου ενός σπιρομέτρου.

Αναπνέει ήρεμα μερικές φορές, μετά εκπνέει όλο τον αέρα (μέχρι τον υπολειπόμενο όγκο RV). Παίρνει γρήγορα βαθιά εισπνοή (μέχρι την ολική πνευμονική χωρητικότητα TLC) και τέλος εκπνέει απότομα και βίαια μέχρι να φτάσει πάλι σε επίπεδο υπολειπόμενου όγκου.

Από το χρονικό σπιρογράφημα που έχει παραστεί γραφικά μπορούμε να μετρήσουμε το βίαια εκπνεόμενο όγκο αέρα στο πρώτο δευτερόλεπτο της βίαιης εκπνοής (FEV<sub>1</sub>), τη βίαια εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα (FVC), τη σχέση FEV<sub>1</sub>/FVC και την μεσοεκπνευστική ροή αέρα (MMFR) (48,49). Η καμπύλη ροής όγκου μας δίνει επιπρόσθετες πληροφορίες για την εισπνευστική φάση της δοκιμασίας, για την μέγιστη εκπνευστική ροή και για τις στιγμιαίες ροές αέρα σε διάφορα σημεία της εκπνοής.

Ενώ η ροή στην εισπνοή και στο 1<sup>ο</sup> δευτ. 25-30% της βίαιης εκπνοής εξαρτάται από την προσπάθεια του εξεταζόμενου η ροή στο τελευταίο ήμισυ της εκπνοής είναι ανεξάρτητη από την προσπάθεια.

Εφόσον οι σπιρομετρικοί δείκτες όγκου και ροής αέρα που προαναφέρθηκαν είναι πάνω από το 80% των προβλεπόμενων, η σπιρομέτρηση κρίνεται ως

φυσιολογική. Εάν κάποιος δείκτης είναι παθολογικός κάτω από 80%, η σπυρομέτρηση μας δείχνει εάν το λειτουργικό σύνδρομο είναι αποφρακτικού τύπου (π.χ. βρογχικό άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα, πνευμονικό εμφύσημα) ή περιοριστικού τύπου (π.χ. πνευμονική ίνωση, σαρκοείδωση, μυασθένεια).

Για την διάγνωση του βρογχικού άσθματος, αλλά και για την εκτίμηση του βαθμού αναστρεψιμότητας του βρογχόσπασμου στην παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας χρησιμοποιείται η σπυρομέτρηση πριν και μετά από βρογχοδιαστολή. Ο εξεταζόμενος υποβάλλεται στη σπυρομέτρηση και καταγράφονται οι προαναφερθείσες παράμετροι. Κατόπιν του χορηγείται βρογχοδιασταλτικό φάρμακο σε θεραπευτική δόσολογία και μετά από 20-30 min υποβάλλεται σε νέα σπυρομέτρηση. Η βελτίωση των σπυρομετρικών δεικτών επιβεβαιώνει την διάγνωση του βρογχικού άσθματος ή την αναστρεψιμότητα του βρογχόσπασμου. Ο συνήθως χρησιμοποιούμενος δείκτης είναι ο FEV<sub>1</sub>, η βελτίωση του οποίου κατά 20% σε σχέση με την αρχική τιμή επικυρώνει είτε την διάγνωση του άσθματος είτε την συνυπάρχουσα ασθματικής συνιστώσας (48,49).

Το προωθητικό σπυρόμετρο είναι μια συσκευή που μεγιστοποιεί την εκούσια έκπτυξη των πνευμόνων. Χρησιμοποιείται για πρόληψη και θεραπεία ατελεκτασίας με σκοπό να προλάβει και να θεραπεύσει ατελεκτασία ειδικά σε μετεγχειρητικό άρρωστο.

### **2.12.2. Φορητό ροόμετρο (PEAK FLOW)**

Ένας μετρητής ροής αέρα δείχνει την επάρκεια των πνευμόνων, μετρώντας το μεγαλύτερο όγκο αέρα που μπορεί να εκπνεύσει ο ασθενής. Χρησιμοποιείται ευρύτατα για την μέτρηση του περιορισμού της ροής του αέρα και συνήθως εκλαμβάνεται ως κριτήριο για την αποτελεσματικότητα της βρογχοδιασταλτικής αγωγής στις αποφρακτικές πνευμονοπάθειες. Ροή μικρότερη από  $130-150\text{l}\cdot\text{min}^{-1}$  στους ενήλικες δηλώνει σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών. Χρησιμοποιείται για τον έλεγχο της εκπνευστικής ροής αιχμής και για να μετρήσει την μείωση της πίεσης που προκαλεί η ροή μέσω μιας συγκεκριμένης αντίστασης. Στα νοσοκομεία χρησιμοποιούνται με στόμιο μιας χρήσης (48,49).

### **2.12.3. Προσωπίδα με συνεχή θετική πίεση (Face – CPAP )**

Συνεχής θετική πίεση στους αεραγωγούς χρησιμοποιείται σε αυτόματα αναπνεόντες αρρώστους, στους οποίους χορηγείται οξυγόνο. Διατηρεί ανοικτές τις κυψελίδες, για να επιτρέψει επαρκή οξυγόνωση των αρρώστων.

Η CPAP εξασφαλίζει θετική εκπνευστική και εισπνευστική πίεση στον αεραγωγό με τρόπο όμοιο με εκείνο της θετικής τελοεκπνευστικής πίεσης κατά την διάρκεια μηχανικού αερισμού, αλλά χωρίς ενδοτραχειακή διασωλήνωση (48,49).

Χρησιμοποιεί ψηλούς ρυθμούς εισπνευστικής ροής για να διατηρεί θετική πίεση στην εισπνοή.

#### 2.12.4. Οξυγονοθεραπεία

Ένα φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά πριν από 25 χρόνια στην οξεία επί χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας για την ανάταξη της υποξίας είναι το οξυγόνο. Η χορήγηση χαμηλής συγκέντρωσης οξυγόνου ελέγχεται με την συνεχή παρακολούθηση του  $SaO_2$ , με σφυγμικό οξύμετρο και κάθε 30' με την εξέταση των αερίων αίματος. Εάν με την οξυγονοθεραπεία δεν προκληθεί αύξηση της  $PaCO_2$  τότε επιδιώκονται υψηλότερες τιμές  $PaO_2$  και  $SaO_2$  (48,49,51).

Η μη ελεγχόμενη χορήγηση οξυγόνου στους ασθενείς με βαριά ΧΑΠ προκαλεί χρόνια υπερκαπνία λόγω εξάλειψης του υποξικού ερεθίσματος για αναπνοή. Η συμβολή του ερεθίσματος αυτού στην ανάπτυξη της υπερκαπνίας αποτελεί μερική μόνο αιτιολόγηση του φαινομένου. Άλλοι σημαντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην επίταση υπερκαπνίας κατά την χορήγηση οξυγόνου είναι η διάσπαση του διοξειδίου του άνθρακα από την αιμοσφαιρίνη και η επιδείνωση της διαταραχής των σχέσεων  $V/Q$  με αποτέλεσμα να αναμιγνύεται περισσότερο φλεβικό αίμα με αρτηριακό (48,49,50).

Οξυγόνο σε συγκεντρώσεις ή πίεση μεγαλύτερες από εκείνες του ατμοσφαιρικού αέρα χορηγείται σε περιπτώσεις υποξαιμίας (ανεπάρκεια οξυγόνου σε κυτταρικό επίπεδο, που οφείλεται στη χαμηλή  $PaO_2$ )

Ο άνθρωπος μπορεί να υπομένει μερικές πιέσεις οξυγόνου διαφορετικές από τη φυσιολογική από την στιγμή που λειτουργούν οι μηχανισμοί της συμπίεσης χρήσιμοι να διατηρήσουν την αναπνευστική ομοιόσταση.

Όταν η πίεση του οξυγόνου του αέρα που αναπνέουμε ανέρχεται πάνω από τις φυσιολογικές τιμές πραγματοποιείται μια υπεροξαιμία και συνεπώς μια υπεροξεία αύξηση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στους ιστούς. Όταν η πίεση του

οξυγόνου πέφτει, ο άνθρωπος αντιμετωπίζει μια υποξαιμία και συνεπώς υποξία και τέλος ανοξία.

Στην υπεροξία, η αναπνοή οξυγόνου σε μια μερική πίεση ανώτερη της φυσιολογικής έχει σαν άμεσο αποτέλεσμα ένα φαινόμενο ερεθισμού για τις ανώτερες αναπνευστικές οδούς και πρόκληση σπασμών.

Προκαλεί μεγάλες μεταβολικές ανισορροπίες που έχουν σαν συνέπεια αλλοιώσεις των διαφόρων οργάνων και συστημάτων από όπου προέρχονται και τα συμπτώματα της υπεροξίας (48,49,51).

Σε φυσιολογικές συνθήκες το οξυγόνο του αίματος είναι συνδεδεμένο σχεδόν στο σύνολο του με την αιμοσφαιρίνη, ενώ μόνο το 0,36% είναι διαλυμένο στο πλάσμα. Αν παρατηρηθεί ελάττωση της  $PO_2$  στις κυψελίδες και στο αρτηριακό αίμα εμφανίζεται υποξία μέχρι και ανοξία. Η ελάττωση του οξυγόνου κινεί έναν άλλο μηχανισμό εξισορρόπησης που στοχεύει στο να αυξήσει την ποσότητα του οξυγόνου που μεταφέρεται από το αίμα με μια αύξηση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων της κυκλοφορίας (48,49,51).

### **2.12.5 Συννοσηρότητα**

Η ΧΑΠ εμφανίζει τοπικές και συστηματικές επιδράσεις. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός των συστηματικών αυτών επιδράσεων παραμένει άγνωστος, η αυξημένη συστηματική φλεγμονή και το οξειδωτικό στρες είναι επιβαρυντικοί παράγοντες. Η αναγνώριση του ρόλου των συννοσηροτήτων στη ΧΑΠ έδωσε έμφαση στη συνολική θνητότητα, που αποτελεί πλέον πρωταρχική παράμετρο στην αξιολόγηση των νέων θεραπειών (52).

Δεδομένα από τα εξιτήρια στις ΗΠΑ μεταξύ των ετών 1979-2001 σε ενήλικες >25 ετών, δείχνουν ότι ο επιπολασμός και η νοσοκομειακή θνητότητα ήταν υψηλότερες σε όσους έφεραν τη διάγνωση της ΧΑΠ είτε ως κύρια, είτε ως δευτερεύουσα. Διαπιστώθηκε υψηλότερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα για πνευμονία, υπέρταση, καρδιακή ανεπάρκεια και ενδοθωρακικές νεοπλασίες (53).

Η ΧΑΠ συσχετίζεται με τον καρκίνο του πνεύμονα ανεξάρτητα από την ενεργό καπνιστική συνήθεια. Πιθανολογείται ότι η χρόνια φλεγμονή παίζει σημαντικό ρόλο στην παθογένεση του καρκίνου του πνεύμονα (54).

Η ΧΑΠ επίσης συνδυάζεται με οστεοπόρωση. Η κακή διατροφή, η καθιστική ζωή, το κάπνισμα, η λήψη στεροειδών και η συστηματική φλεγμονή είναι παράγοντες που ευνοούν την οστεοπόρωση. Ο επιπολασμός της οστεοπόρωσης αυξάνεται στη σοβαρή ΧΑΠ, ενώ η ΧΑΠ φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για οστεοπόρωση στους άνδρες (55).

### **ΧΑΠ και στεφανιαία νόσος**

Η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Δεδομένα από πολλές μελέτες σε διαφορετικές χώρες δείχνουν ότι σημαντικότερη αιτία θανάτου στη ΧΑΠ είναι η ισχαιμική καρδιοπάθεια (56). Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μειωμένη FEV1 είναι δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με μειονεκτική πνευμονική λειτουργία έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας (56). Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν δύο έως τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, η οποία αντιπροσωπεύει περίπου το 50% του συνολικού αριθμού των θανάτων (57).

Στο πρόγραμμα Heart της Χονολουλού (58) παρακολούθηθηκαν προοπτικά 5.924 γενικά υγιείς, μεσήλικες άνδρες (οι μισοί ήταν καπνιστές) για 15 έως 18 έτη. Βρέθηκε ότι σε σύγκριση με τα άτομα που βρίσκονταν στο υψηλότερο πεμπτημόριο της FEV<sub>1</sub>, τα άτομα με τη χαμηλότερη FEV<sub>1</sub> είχαν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνησιμότητας (Σχετικός κίνδυνος [RR], 1,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI], 1,46-2.54). Οι Higgins και Keller (59), ανέφεραν μια ακόμα ισχυρότερη συσχέτιση. Συγκριτικά με εκείνους με FEV<sub>1</sub> μεγαλύτερη ή ίση με 2,0 L, εκείνοι με FEV<sub>1</sub> λιγότερη από 2,0 L είχαν μια πενταπλάσια αύξηση του σχετικού κινδύνου της καρδιαγγειακής θνησιμότητας (RR, 5,03, 95% CI, 03.07 - 08.22). Επίσης, έχει δειχθεί ότι η ΧΑΠ σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας και αυξημένο κίνδυνο επαναληπτικής επαναγγείωσης μέσα σε 1 χρόνο μετά τη διαδερμική αγγειοπλαστική (56,60).

Ο αντίκτυπος της ΧΑΠ και της ΣΝ για τη γενική υγεία του πληθυσμού είναι τεράστιος και γίνεται ακόμη μεγαλύτερος όταν οι ασθένειες αυτές συνυπάρχουν. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι απαραίτητο να αντιμετωπίζονται και να παρακολουθούνται πολύ προσεκτικά, ειδικά όταν εμφανίζονται οι παροξύνσεις της νόσου. Σε αυτές τις φάσεις της νόσου, οι κλινικοί ιατροί δεν θα πρέπει να υποτιμούν τα συμπτώματα και τα κλινικά συμπτώματα που είναι ενδεικτικά για την εμφάνιση ενός οξέος καρδιαγγειακού συμβάματος. Ο ακριβής μηχανισμός που συνδέει τη ΧΑΠ στην καρδιαγγειακή νόσο δεν έχει ακόμη βρεθεί, αλλά η συστηματική φλεγμονή, το οξειδωτικό στρες και η υποξαιμία είναι οι πλέον πιθανοί πρωταγωνιστές αυτής της σύνδεσης (61-64).

Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που συνδέουν τη ΧΑΠ με την αθηροσκλήρωση, την ισχαιμική καρδιακή νόσο και τα αγγειακά εγκεφαλικά

επεισόδια δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως. Πιστεύεται ότι μια συστηματική, χαμηλού βαθμού, αλλά επίμονη φλεγμονή ευνοεί το σχηματισμό της αθηρωματικής πλάκας (56,65). Πράγματι, όταν υπάρχει φλεγμονή, όπως συμβαίνει στη ΧΑΠ, το ενδοθήλιο υπερεκφράζει μόρια προσκόλλησης που ευνοούν την προσκόλληση των κυκλοφορούντων λευκοκυττάρων και πυροδοτούνται περαιτέρω φλεγμονώδεις αντιδράσεις. Η διαταραχή της αγγειακής απάντησης είναι σημαντικός παράγοντας στην παθογένεση των καρδιαγγειακών νοσημάτων και υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενδοθηλιακή λειτουργία διαταράσσεται σοβαρά σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, καθώς έχει βρεθεί εκτεταμένη υποκλινική αθηροσκλήρωση σε καπνιστές με απόφραξη αεραγωγών, σε σύγκριση με υγιείς καπνιστές και υγιείς μη καπνιστές χωρίς απόφραξη αεραγωγών (66,67). Επίσης, η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος, που σχετίζεται με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο είναι αυξημένη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σύγκριση με καπνιστές χωρίς ΧΑΠ και υγιείς. Υποστηρίζεται ότι η ΧΑΠ προκαλεί ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, η οποία με τη σειρά της ευθύνεται για αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ. Έχει επίσης βρεθεί ότι η ενδοτικότητα του αρτηριακού τοιχώματος σχετίζεται με την παρουσία εμφυσήματος, όπως αυτό αξιολογείται στην αξονική τομογραφία (68). Σε μια πρόσφατη μελέτη από την Ελλάδα σε ασθενείς με ΧΑΠ χωρίς καρδιαγγειακές συννοσηρότητες η παρουσία εμφυσήματος στην αξονική τομογραφία θώρακος υψηλής ευκρίνειας συσχετίστηκε με αυξημένο οξειδωτικό στρες και ινωδογόνο (69). Τα ερευνητικά δεδομένα συνηγορούν στο ότι οι μηχανισμοί που ενοχοποιούνται για την καταστροφή του κυψελιδικού τοιχώματος και την ανάπτυξη εμφυσήματος μπορεί παράλληλα να προάγουν και τον αυξημένο καρδιαγγειακό κίνδυνο στη ΧΑΠ.



## **ΧΑΠ και νευροψυχολογικές διαταραχές**

Οι νευροψυχολογικές διαταραχές στη ΧΑΠ συναρτώνται κυρίως με την οξυγόνωση του αίματος. Έχει βρεθεί ότι η ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα σχετίζεται με συγκεκριμένες διαταραχές στις νευροψυχολογικές δοκιμασίες ελέγχου της λειτουργίας της μνήμης και την ταχύτητα κινητικής αντίδρασης μετά τη λήψη αντιληπτικού ερεθίσματος, ανεξάρτητα από ηλικία και επίπεδο μόρφωσης. Φαίνεται ότι η χαμηλή οξυγόνωση αποτελεί την αιτία της ανεπαρκούς νευρολογικής λειτουργικότητας, εύρημα συμβατό με την άποψη ότι η χρόνια υποξαιμία οδηγεί σε νοητικές διαταραχές. Η μερική πίεση του οξυγόνου στο αίμα έχει συσχετιστεί ισχυρά με τους δείκτες της νοητικής λειτουργίας των ασθενών (69,70). Πιθανόν η χαμηλή μερική πίεση του οξυγόνου να προκαλεί νευροψυχολογικές διαταραχές λόγω ελαττωμένης κεντρικής χολινεργικής δραστηριότητας, η οποία μπορεί να βελτιωθεί με την καλύτερη οξυγόνωση του εγκεφάλου. Η ύπαρξη νευροψυχολογικών διαταραχών δυσχεραίνει την καθημερινότητα του πάσχοντος, αλλά και αποτελεί εμπόδιο στην αποθεραπεία του. Τα προβλήματα που σχετίζονται με την πορεία της σωματικής νόσου του ασθενούς συνοδεύονται από τις διαταραχές της μνήμης, από την ανικανότητα για οδήγηση αυτοκινήτου, από την αδυναμία επεξεργασίας των πληροφοριών, αλλά και από την αδυναμία προσαρμογής στα πλαίσια ενός προγράμματος αποκατάστασης. Έχει προταθεί η συνεχής οξυγονοθεραπεία χαμηλής ροής για την αντιμετώπιση αυτών των διαταραχών. Η βραχείας διάρκειας χορήγηση οξυγόνου επηρεάζει τους υποξαιμικούς νευρώνες μέσω της διέγερσης ενζυματικών μηχανισμών, που ευθύνονται για την παραγωγή των νευρομεταβιβαστών (71,72).

Η κατάθλιψη είναι η συχνότερα απαντώμενη διαταραχή σε ασθενείς με ΧΑΠ και η συχνότητα ανίχνευσής της κυμαίνεται από 51% έως 74%. Εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές του ύπνου, ανορεξία, ελαττωμένη ενεργητικότητα, ελαττωμένη λίμπιντο, απαισιοδοξία και αίσθημα απελπισίας, κοινωνική απόσυρση, αίσθημα προσωπικής ανεπάρκειας, αδυναμία συγκέντρωσης. Τα αίτια κατάθλιψης στους περισσότερους ασθενείς είναι πολλαπλά. Υπάρχει περιορισμένη αυτοεκτίμηση, αλλά σημαντικός είναι ο ρόλος των περιορισμών που προκαλεί στον ασθενή η σωματική του ανεπάρκεια (επαγγελματικοί περιορισμοί, ελαττωμένη παραγωγική δραστηριότητα, περιορισμένες κοινωνικές σχέσεις και επαφές). Η ανάπτυξη καταθλιπτικής συνδρομής σε έναν ασθενή με ΧΑΠ επιδεινώνει την κοινωνική απομόνωση και περιορίζει τη σωματική δραστηριότητά του. Το άγχος επίσης είναι μια πολύ συχνή διαταραχή που παρουσιάζεται σε ασθενείς με ΧΑΠ. Στους πάσχοντες έχουν καταγραφεί αγχώδεις εκδηλώσεις σε ποσοστό έως και 96% (69,72).

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΤΗΣ ΠΟΡΕΙΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ (FOLLOW – UP) ΤΗΣ ΧΑΠ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**

### **3.1. Εισαγωγή**

Παρόξυνση της νόσου θεωρείται ένα γεγονός στη φυσική ιστορία της νόσου, το οποίο χαρακτηρίζεται από αλλαγή στα βασικά συμπτώματα του ασθενούς (δύσπνοια, βήχας, και/ή απόχρεμψη) εκτός των φυσιολογικών καθημερινών μεταβολών και που απαιτεί τροποποίηση της βασικής φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς.

Η επίπτωση των παροξύνσεων είναι σημαντική και τόσο τα συμπτώματα όσο και η λειτουργική κατάσταση του αναπνευστικού του ασθενούς απαιτούν αρκετές εβδομάδες ώστε να επανέλθουν στα προ της παρόξυνσης επίπεδα.

### **3.2. Αίτια**

Η πιο κοινή αιτία μιας οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι οι λοιμώξεις του τραχειοβρογχικού δέντρου και η ατμοσφαιρική ρύπανση. Ωστόσο στο 1/3 των παροξύνσεων δεν αναγνωρίζεται σαφής αιτία.

Στον παρακάτω πίνακα φαίνονται τα πιο συνηθισμένα αίτια (πρωτοπαθή, δευτεροπαθή). Σημειώνεται επίσης η μικροβιολογία της λοιμώδους παρόξυνσης. Οι ιοί ενοχοποιούνται στο 30-50%, αλλά λόγω των προβλημάτων ταυτοποίησης δεν αναφέρονται (51,73).

**Πίνακας 3.1 Αίτια παρόξυνσης**

<b>Πρωτοπαθή</b>	<b>Δευτεροπαθή</b>
Τραχειοβρογχική λοίμωξη:  1. <i>Haemophilus influenza</i>  2. <i>Streptococcus pneumonia</i>  3. <i>Moraxella catarrhalis</i>	Πνευμονία
	Πνευμονική εμβολή
	Πνευμοθώρακας
	Κάταγμα πλευρών - τραυματισμός θωρακικού τοιχώματος
Μόλυνση περιβάλλοντος	Δεξιά ή / και αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια ή καρδιακές αρρυθμίες
Μη συμμόρφωση στην θεραπεία	Ακατάλληλη χρήση κατασταλτικών, ναρκωτικών, β-αποκλειστών

### **3.3. Εκτίμηση της βαρύτητας του ασθενούς**

Οι ασθενείς ταξινομούνται σε 3 επίπεδα ανάλογα με το κλινικό ιστορικό τους (συνυπάρχουσες παθήσεις, συχνότητα παροξύνσεων, βαρύτητα νόσου), τα κλινικά σημεία (αιμοδυναμική κατάσταση, χρήση επικουρικών μυών - ταχύπνοια, εμμονή συμπτωμάτων μετά την αρχική θεραπεία) καθώς και τα διαθέσιμα διαγνωστικά μέσα (παλμικό οξύμετρο).

**Πίνακας 3.2 Αξιολόγηση παρόξυνσης**

	<b>Επίπεδο I</b>	<b>Επίπεδο II</b>	<b>Επίπεδο III</b>
<b>Κλινικό ιστορικό</b>			
Συνυπάρχουσες παθήσεις	+	+++	+++
Ιστορικό συχνών παροξύνσεων	+	+++	+++
Βαρύτητα νόσου	Ήπια - Μέτρια	Μέτρια - Σοβαρή	Σοβαρή
<b>Κλινικά σημεία</b>			
Αιμοδυναμική κατάσταση	Σταθερή	Σταθερή	Ασταθής
Επικουρικοί μύες ταχύπνοια	Όχι	++	+++
Εμμονή συμπτωμάτων μετά αρχική θεραπεία	Όχι	++	+++
<b>Διαγνωστικά μέσα</b>			
SatO <sub>2</sub>	Ναι	Ναι	Ναι
+: απίθανο, ++: πιθανό, +++ : πολύ πιθανό			ATS/ERS 2004

Όλοι οι ασθενείς του επιπέδου I με κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης >92% μπορούν αρχικώς να αντιμετωπιστούν στο σπίτι ενώ σε κάθε άλλη περίπτωση απαιτείται παραπομπή σε εξειδικευμένο κέντρο για πληρέστερη εκτίμηση με τη συμβολή πρόσθετων διαγνωστικών μέσων (α/α θώρακος, αέρια αίματος, αιματολογικές εξετάσεις, Gram χρώση πτυέλων, Η.Κ.Γ.) (51,73).

### 3.4. Αντιμετώπιση στο σπίτι

#### • Βρογχοδιασταλτική θεραπεία

Αύξηση της δόσης ή/και της συχνότητας των βραχείας δράσης β2 - αγωνιστών .

Προσθήκη αντιχολινεργικού παράγοντα, αν δε χρησιμοποιείται ήδη.

#### • Κορτικοστεροειδή

Συστηματικά γλυκοκορτικοστεροειδή θεωρούνται επωφέλη στο χειρισμό ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ καθώς μειώνουν το χρόνο ανάρρωσης, βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία (FEV1) καθώς και την υποξαιμία (PaO<sub>2</sub>) (Evidence A) ενώ πιθανώς μειώνουν τον κίνδυνο πρόιμης υποτροπής ή θεραπευτικής αποτυχίας. Συνιστάται η χορήγηση 30-40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για χρονικό διάστημα 7-10 ημερών (74-78).

### 3.5. Αντιμετώπιση στο νοσοκομείο

Οι ενδείξεις για νοσοκομειακή εκτίμηση ή και εισαγωγή ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ είναι:

- ◆ Σημαντική επιδείνωση συμπτωμάτων (αιφνίδια εμφάνιση δύσπνοιας ηρεμίας, μεταβολή ζωτικών σημείων).
- ◆ Εμφάνιση νέων κλινικών σημείων (κυάνωση, περιφερικά οιδήματα).
- ◆ Ιστορικό σοβαρής ΧΑΠ.
- ◆ Μη ανταπόκριση στην αρχική θεραπεία.
- ◆ Πρόσφατη εμφάνιση καρδιακών αρρυθμιών.

- ◆ Σημαντικά συνυπάρχοντα νοσήματα (πνευμονία, ΣΚΑ, ΣΔ, ΧΝΑ)
- ◆ Συχνές παροξύνσεις
- ◆ Μεγάλη ηλικία
- ◆ Ανεπαρκής υποστήριξη στο σπίτι
- ◆ Διαγνωστική αβεβαιότητα

Οι πρώτες ενέργειες που απαιτούνται όταν ένας ασθενής προσέρχεται στο ΤΕΠ είναι η παροχή οξυγόνου και η εκτίμηση της βαρύτητας της παρόξυνσης για τη ζωή του ασθενούς, οπότε και θα πρέπει να αποφασιστεί η είσοδος του στη ΜΕΘ. Σε κάθε άλλη περίπτωση ο ασθενής αντιμετωπίζεται στο ΤΕΠ ή στην κλινική του νοσοκομείου, σύμφωνα με τα παρακάτω:

Χειρισμός της σοβαρής, αλλά όχι απειλητικής για τη ζωή του ασθενούς, παρόξυνσης της ΧΑΠ στο ΤΕΠ ή στο νοσοκομείο:

- Εκτίμηση σοβαρότητας συμπτωμάτων, αέρια αίματος, α/α θώρακος
- Χορήγηση ελεγχόμενης οξυγονοθεραπείας και επανάληψη αερίων αίματος κάθε 30-60 λεπτά
- Βρογχοδιασταλτική θεραπεία
  - Αύξηση δόσης και/ή συχνότητας χορήγησης
  - Συνδυασμός β2-αγωνιστών βραχείας δράσης και αντιχολινεργικών
  - Προσθήκη αμινοφυλλίνης ενδοφλεβίως (αν δεν βελτιώνεται με τα εισπνεόμενα και δεν ελάμβανε πριν θεοφυλλινούχα)
- Προσθήκη κορτικοστεροειδών (από του στόματος ή ενδοφλεβίως)
- Προσθήκη αντιβιοτικών (σε υποψία βακτηριακής λοίμωξης)
- Εξετάζεται η ανάγκη για εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού
- Σε κάθε περίπτωση

- Παρακολούθηση ισοζυγίου υγρών - διατροφής
- Εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης ηπαρίνης υποδορίως (σε δόση προφύλαξης)
- Αναγνώριση και θεραπεία άλλων συνυπαρχουσών παθήσεων (καρδιακή ανεπάρκεια – αρρυθμίες)
- Στενή παρακολούθηση του ασθενούς (51,74,79)

### **3.6. Ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία**

Είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θεραπείας της παρόξυνσης στο νοσοκομείο. Αποδεκτά επίπεδα αρτηριακής πίεσης οξυγόνου ( $PaO_2 > 60 \text{ mmHg}$  ή  $SatO_2 > 90\%$ ) μπορούν εύκολα να επιτευχθούν σε ανεπίπλεκτη παρόξυνση αλλά η κατακράτηση  $CO_2$  μπορεί εύκολα να εμφανιστεί και για το λόγο αυτό απαιτείται μέτρηση αερίων αίματος κάθε 30-60 λεπτά προκειμένου να επιβεβαιωθεί η ικανοποιητική οξυγόνωση χωρίς κατακράτηση  $CO_2$  ή οξέωση. Οι μάσκες Venturi προσφέρουν ακριβέστερη παροχή ελεγχόμενης οξυγονοθεραπείας απ' ό,τι οι ρινικοί καθετήρες (80-82).

Η BTS συστήνει:

- ◆ Πριν από την αρχική μέτρηση των αερίων αίματος, να χρησιμοποιείται μάσκα Venturi 28% στα 4lt/min ή 24% στα 2-4lt/min με στόχο κορεσμό οξυαιμοσφαιρίνης 88-92% σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για υπερκαπνία (χρόνια κατ' οίκων οξυγονοθεραπεία, σοβαρή ΧΑΠ, παχυσαρκία, νευρομυικά νοσήματα, παθήσεις θωρακικού τοιχώματος, κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες, χρήση φαρμάκων κατασταλτικών του αναπνευστικού κέντρου)



- ◆ Αναπροσαρμογή του στόχου-κορεσμού σε 94-98% εάν η PaCO<sub>2</sub> είναι εντός φυσιολογικών ορίων (εκτός αν υπάρχει ιστορικό προηγούμενης νοσηλείας σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό) και επανεκτίμηση αερίων αίματος σε 30-60 λεπτά ακόμα και αν η αρχική PaCO<sub>2</sub> είναι εντός φυσιολογικών ορίων
- ◆ Εάν η PaCO<sub>2</sub> είναι αυξημένη αλλά το pH παραμένει  $\geq 7.35$ , ο ασθενής πάσχει από χρόνια υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Γι'αυτούς τους ασθενείς συστήνεται επίτευξη κορεσμού οξυαιμοσφαιρίνης 88-92%. Επανεκτίμηση αερίων αίματος σε 30-60 λεπτά για έλεγχο αύξησης της PaCO<sub>2</sub> ή πτώσης του pH
- ◆ Εάν ο ασθενής είναι υπερκαπνικός (PaCO<sub>2</sub>>45mmHg) και οξεωτικός (pH<7,35) απαιτείται η έναρξη μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού, ειδικά όταν η οξέωση επιμένει για περισσότερο από 30 λεπτά παρά την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή
- ◆ Όταν γίνεται χρήση μάσκας Venturi συστήνεται αύξηση του μίγματος όταν ο αριθμός των αναπνοών ξεπερνά τις 30/min

### 3.7. Βρογχοδιασταλτική θεραπεία

Οι εισπνεόμενοι β2-αγωνιστές βραχείας δράσης προτιμώνται στη θεραπεία της παρόξυνση. Εάν δεν εμφανιστεί το αναμενόμενο αποτέλεσμα συστήνεται η προσθήκη αντιχολινεργικού φαρμάκου (αν και τα αποτελέσματα του συνδυασμού παραμένουν αμφιλεγόμενα).

Οι μεθυλξανθίνες (θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη) ενδοφλεβίως θεωρούνται δεύτερης γραμμής επιλογή, όταν οι εισπνεόμενοι β2-αγωνιστές αποτύχουν. Παρά

την ευρεία κλινική χρήση τους τα αποτελέσματα παραμένουν αμφιλεγόμενα, ενώ οι παρενέργειες από τη χρήση τους είναι σοβαρές.

Δεν υπάρχουν κλινικές μελέτες που να αξιολογούν τη χρήση των εισπνεόμενων μακράς δράσης βρογχοδιασταλτικών (β2-αγωνιστών ή αντιχολινεργικών) στην οξεία παρόξυνση (74).

## ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Ενδοφλεβίως ή από του στόματος συστήνονται ως θεραπεία της οξείας παρόξυνσης. Η ακριβής δόση δεν είναι γνωστή αλλά οι υψηλές δόσεις συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο παρενεργειών (υπεργλυκαιμία, μυοπάθεια) χωρίς ανάλογη αποτελεσματικότητα. 30-40mg πρεδνιζολόνης ημερησίως για 7-10 ημέρες είναι αποτελεσματική και ασφαλής δοσολογία (75-78).

## ANTIBIOTIKA

Βασιζόμενοι στις ως τώρα διαθέσιμες ενδείξεις, τα αντιβιοτικά θα πρέπει να δίδονται σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ και:

- ♦ Παρουσία και των τριών βασικών συμπτωμάτων (επίταση δύσπνοιας, αύξηση όγκου πτυέλων, πυώδης απόχρεμψη)
- ♦ Παρουσία 2 εκ των τριών βασικών συμπτωμάτων, από τα οποία το ένα να είναι η πυώδης απόχρεμψη
- ♦ Ανάγκη μηχανικού αερισμού

Η βαρύτητα της ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα-δείκτη του τύπου του μικροοργανισμού που εμπλέκεται. Σε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ και παρόξυνση ο *S.pneumoniae* αποτελεί το κύριο παθογόνο. Καθώς ο FEV1 μειώνεται και οι

ασθενείς παρουσιάζουν συχνότερες παροξύνσεις και/ή συνυπάρχουσες παθήσεις ο *H.influenzae* και η *M.catarrhalis* παρουσιάζονται συχνότερα, ενώ η *Ps.aeruginosa* και τα Gram-αρνητικά εντεροβακτηρια εμφανίζονται σε ασθενείς με σοβαρή απόφραξη (83-86).

Οι κύριοι παράγοντες για λοίμωξη από *Ps.aeruginosa* είναι:

- ◆ Πρόσφατη νοσηλεία
- ◆ Συχνή χρήση αντιβιοτικών (>4φορές το τελευταίο έτος)
- ◆ Σοβαρές παροξύνσεις
- ◆ Απομόνωση *Ps.aeruginosa* σε προηγούμενη παρόξυνση ή αποικισμός σε σταθερή νόσο

Όσον αφορά στο χρόνο χρήσης των αντιβιοτικών συστήνεται θεραπεία για 3-7 ημέρες (76).

Στον παρακάτω πίνακα φαίνεται η επιλογή των αντιβιοτικών με βάση τη βαρύτητα της παρόξυνσης

**Πίνακας 3.3 Επιλογή των αντιβιοτικών με βάση τη βαρύτητα της παρόξυνσης**

<b>Βαρύτητα</b>	<b>1<sup>η</sup> Επιλογή</b>	<b>Εναλλακτικά</b>
Ήπιες	Αμοξυκιλίνη ή Τετρακυκλίνη	Αμοξυκιλίνη/ Κλαβουλανικό Μακρολίδη Λεβοφλοξασίνη Μοξιφλοξασίνη
Μέτριες/Σοβαρές	Αμοξυκιλίνη/ Κλαβουλανικό	Λεβοφλοξασίνη Μοξιφλοξασίνη
Με κίνδυνο για <i>pseudomonas spp.</i>	Σιπροφλαξασλίνη	Αντιψευδομοναδική β- λακτάμη

### 3.8. Άλλα απαραίτητα θεραπευτικά μέτρα

- ◆ Παρακολούθηση ισοζυγίου υγρών
- ◆ Διατροφική υποστήριξη (αν απαιτείται)
- ◆ Χορήγηση προληπτικής δόσης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους σε ακινητοποιημένους, πολυερυθραιμικούς ή αφυδατωμένους ασθενείς
- ◆ Προτροπή του ασθενούς για βήχα προς απομάκρυνση των εκκρίσεων
- ◆ Δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χρήση της N-ακετυλοκυστεΐνης με σκοπό την καλύτερη απόχρεμψη (87-89).

### 3.9. Κριτήρια για έξοδο του ασθενούς από το νοσοκομείο

Η απόφαση αποτελεί πολλές φορές σοβαρό πρόβλημα για τον κλινικό ιατρό.

Λαμβάνονται υπ' όψιν τα παρακάτω κριτήρια:

- Ασθενής ικανός για τις στοιχειώδεις ανάγκες του (αν ήταν περιπατητικός να είναι ικανός να περπατήσει κατά μήκος του δωματίου του) ή να του παρέχεται η δυνατότητα εξυπηρέτησης από το οικείο περιβάλλον
- Αέρια αίματος με τιμές PaO<sub>2</sub> μεταξύ 55-60mmHg με ή χωρίς τη χορήγηση οξυγόνου (σταθερά για ένα 24ωρο)
- pH εντός φυσιολογικών ορίων
- Άριστο επίπεδο συνείδησης
- Η θεραπεία με εισπνεόμενα φάρμακα (β<sub>2</sub>-αγωνιστές) δεν απαιτείται για χρονικό διάστημα μικρότερο από 4 ώρες
- Ο ασθενής μπορεί να τρώει και να κοιμάται, χωρίς να υποχρεώνεται να ξυπνάει συχνά από τη δύσπνοια

- Ο ασθενής (ή το οικείο περιβάλλον) κατανοεί πλήρως την ορθή χρήση των φαρμάκων
- Η κατ' οίκων φροντίδα και παρακολούθηση έχουν διευθετηθεί (παροχή οξυγόνου κ.τ.λ.).

Συστήνεται η επανεκτίμηση του ασθενούς κλινικά και εργαστηριακά (α/α θώρακος, αέρια αίματος, σπιρομέτρηση) 4-6 εβδομάδες μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Εάν κατά την έξοδο συνταγογραφήθηκε κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία λόγω υποξυγοναιμίας απαιτείται η επανεκτίμηση της ανάγκης για συνέχιση της, 1-3μήνες μετά, σε τακτικό εξωτερικό ιατρείο.

Είναι χρήσιμο να δίδεται στον ασθενή λεπτομερές ενημερωτικό σημείωμα με οδηγίες που να αφορούν τόσο στην πρόληψη νέων παροξύνσεων (διακοπή καπνίσματος, αντιγριππικός και αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός, αποφυγή συγχρωτισμού) όσο και στη γνώση και αναγνώριση των συμπτωμάτων μιας παρόξυνσης της νόσου, ώστε να ζητείται ιατρική βοήθεια εγκαίρως (73,89).

## **ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4.ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ**

### **4.1 Υλικό και μέθοδος**

#### *Σχεδιασμός της μελέτης*

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε 14 κέντρα υγείας στην περιφέρεια Θεσσαλίας κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 18 μηνών (Σεπτέμβριος 2007-Μάρτιος 2009). Συμμετείχε το σύνολο των κέντρων υγείας της Θεσσαλίας, με εξαίρεση τις νησιωτικές περιοχές της Σκιάθου και της Σκοπέλου και το κέντρο υγείας Ζαγοράς. Η ερευνητική ομάδα αποτελούνταν από δύο νέους ιατρούς και έναν έμπειρο πνευμονολόγο με ιδιαίτερο γνωστικό αντικείμενο τη ΧΑΠ. Οι ερευνητές επισκέπτονταν κάθε κέντρο υγείας την πρώτη εβδομάδα κάθε μήνα και πραγματοποιούσαν σπιρομέτρηση σε κάθε προσερχόμενο άτομο που το επιθυμούσε. Είχε προηγηθεί ενημερωτική εκστρατεία από τους τοπικούς φορείς σε συνεργασία με τα κέντρα υγείας. Μετά από τη διενέργεια της σπιρομέτρησης, οι ασθενείς εξετάζονταν από τον πνευμονολόγο, ο οποίος έθετε κατά περίπτωση τη διάγνωση της ΧΑΠ σύμφωνα με τα ισχύοντα διαγνωστικά κριτήρια. Στη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος <10PYS, προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ, που ελάμβαναν εισπνεόμενα φάρμακα για οποιοδήποτε λόγο, είχαν σημαντικό βαθμό αντιστρεψιμότητα στις τιμές της σπιρομέτρησης μετά από βρογχοδιαστολή, ιστορικό άλλης αναπνευστικής νόσου ή λοίμωξης ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού κατά την εξέταση (πίνακας 1).

#### **Πίνακας 4.1. Κριτήρια αποκλεισμού από τη μελέτη**

1.Ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος <10PYS,
2.Προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ
3.Λήψη εισπνεομένων
4.Σημαντική αντιστρεψιμότητα στην σπιρομέτρηση
5.Ιστορικό αναπνευστικής νόσου
6.Ενεργός λοίμωξη ανώτερου/κατώτερου αναπνευστικού

Τελικά στη μελέτη περιελήφθησαν 304 ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα ΧΑΠ που πληρούσαν το σύνολο των προαναφερθέντων κριτηρίων. Από τους ασθενείς αυτούς ζητήθηκε να συμμετάσχουν σε μελέτη παρακολούθησης διάρκειας δύο ετών. Διακόσιοι εξήντα τρεις ασθενείς συμφώνησαν να δώσουν τα στοιχεία επικοινωνίας τους. Η παρακολούθηση των ασθενών πραγματοποιήθηκε με τηλεφωνική επικοινωνία και συνεδρίες επανεξέτασης σε προκαθορισμένα χρονικά διαστήματα. Η μελέτη εγκρίθηκε από την επιστημονική επιτροπή του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και όλοι οι συμμετέχοντες έδωσαν εγγράφως τη συγκατάθεσή τους.

#### **4.2 Αρχική επίσκεψη - πρώτη αξιολόγηση**

Οι ασθενείς προσερχόμενοι για την πρώτη τους αξιολόγηση συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς το οποίο περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικά με τις καπνιστικές συνήθειες, την παρουσία συννοσηρότητας (συμπεριλαμβανομένης της στεφανιαίας νόσου και ψυχιατρικών διαταραχών) και τα χρόνια συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα (ήτοι βήχας, απόχρεμψη, συριγμός και δύσπνοια).

Στη συνέχεια οι ασθενείς υποβάλλονταν σε φυσική εξέταση, η οποία περιελάμβανε προσδιορισμό του Δείκτη Μάζας Σώματος (BMI) και, τελικά σε



σπιρομέτρηση πριν και μετά από βρογχοδιαστολή. Ο BMI υπολογίστηκε ως το πηλίκο του βάρους σώματος διαιρεμένου με το τετράγωνο του ύψους (εκφρασμένο σε  $\text{kg/m}^2$ ):  $\text{BMI} = \text{Βάρος σώματος} / \text{ύψους}^2$ . Η ταυτοποίηση των συνοδών νοσημάτων πραγματοποιήθηκε με βάση τις πληροφορίες από το βιβλιάριο υγείας του ασθενούς και τα φάρμακα που ελάμβανε. Η δύσπνοια αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας μια 5 – βαθμη κλίμακα δύσπνοιας του Medical Research Council (MRC) (90). Οι ασθενείς με ιστορικό καπνίσματος περισσότερων από 100 τσιγάρων κατά τη διάρκεια της ζωής τους θεωρήθηκαν ως καπνιστές, ενώ ως πρώην καπνιστές θεωρήθηκαν όσοι είχαν σταματήσει το κάπνισμα τουλάχιστον 12 μήνες πριν (91). Η καπνιστική κατάσταση μετρήθηκε σε πακετο-χρόνια (Packet YearS-PYS) που ορίζονται ως ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονται την ημέρα διά του 20 και πολλαπλασιασμένου επί του αριθμού των ετών που ο ασθενής καπνίζει στη ζωή του.

### 4.3 Σπιρομέτρηση

Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε με ένα ξηρό σπιρόμετρο (KoKo Legend, Ferraris, UK), σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικάνικης Πνευμονολογικής Εταιρείας (48). Ο έλεγχος των ρυθμίσεων του πραγματοποιούνταν κάθε πρωί, 30 λεπτά πριν από την έναρξη των σπιρομετρήσεων. Οι σπιρομετρήσεις εκτελούνταν από ιατρούς που είχαν λάβει ειδική εκπαίδευση από δύο πνευμονολόγους. Οι χειρισμοί βίαιας εκπνοής επαναλαμβάνονταν μέχρι να υπάρξουν τρεις αναπαραγώγιμες και αποδεκτές δοκιμασίες. Καταγράφηκαν οι βέλτιστες τιμές του βίαιως εκπνεόμενου όγκου στο 1<sup>ο</sup> δευτερόλεπτο ( $\text{FEV}_1$ ), της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC) και οι τιμές του λόγου  $\text{FEV}_1$  προς FVC ( $\text{FEV}_1/\text{FVC}$ ) (22). Πραγματοποιήθηκε επίσης και δοκιμασία αντιστρεψιμότητας μετά από χορήγηση

βρογχοδιαστολής με 400 μg σαλβουταμόλης σε όλους τους ασθενείς με τιμές σπιρομέτρησης ενδεικτικές απόφραξης των αεραγωγών. Η απόφραξη ορίστηκε ως τιμή λόγου  $FEV_1/FVC < 0,7$ , σε συμφωνία με τις κατευθυντήριες οδηγίες GOLD(1). Μία αύξηση στην τιμή του  $FEV_1 > 12\%$  και  $> 200$  mL από την τιμή αναφοράς θεωρήθηκε σημαντική (92).

#### **4.4 Διάγνωση της ΧΑΠ**

Η αξιολόγηση των ασθενών και η διάγνωση της ΧΑΠ πραγματοποιήθηκαν από τον έμπειρο πνευμονολόγο της ερευνητικής ομάδας, ο οποίος ήταν παρών καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Η διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε στο ιστορικό του καπνίσματος, στο ιστορικό έκθεσης σε τοξικά σωματίδια ή αέρια, στην ύπαρξη συμπτωμάτων συμβατών με ΧΑΠ και στην τιμή του λόγου  $FEV_1/FVC < 0,70$ . Η ταξινόμηση της ΧΑΠ βασίστηκε στην τιμή του  $FEV_1$ , μετά από βρογχοδιαστολή, σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD (Στάδιο I -ήπια ΧΑΠ-  $FEV_1 \geq 80,0\%$  της προβλεπόμενης τιμής, Στάδιο II -μέτρια ΧΑΠ-  $50,0\% \leq FEV_1 < 80,0\%$  της προβλεπόμενης, Στάδιο III -σοβαρή ΧΑΠ-  $30,0\% \leq FEV_1 < 50,0\%$ , Στάδιο IV –πολύ σοβαρή ΧΑΠ-  $30,0\% \leq FEV_1$  ή  $FEV_1 < 50,0\%$  της προβλεπόμενης με αναπνευστική ανεπάρκεια). Μετά την πραγματοποίηση της διάγνωσης, ο ειδικός πνευμονολόγος συνταγογράφησε την ενδεικνυόμενη φαρμακευτική αγωγή ανάλογα με το στάδιο της νόσου και σύμφωνα με τις οδηγίες GOLD.

#### **4.5 Η περίοδος παρακολούθησης**

Η παρακολούθηση των ασθενών περιελάμβανε τηλεφωνική επαφή και επανεξέταση. Η τηλεφωνική επικοινωνία πραγματοποιούνταν κάθε 6 μήνες

προκειμένου να εκτιμηθεί η φυσική κατάσταση του ασθενούς. Οι επισκέψεις επανεξέτασης προγραμματίστηκαν μετά από την τηλεφωνική επικοινωνία με τον ασθενή, κάθε χρόνο μετά την αρχική εξέταση. Η επανεξέταση περιελάμβανε τη συμπλήρωση ενός δομημένου ερωτηματολογίου και την εκτέλεση σπιρομέτρησης πριν και μετά από βρογχοδιαστολή. Το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε ερωτήσεις σχετικές με την τωρινή καπνιστική κατάσταση, την παρουσία συμπτωμάτων του αναπνευστικού πχ βήχας, απόχρεμψη, συριγμός και δύσπνοια, στοιχεία σχετικά με τη συμμόρφωση στη θεραπευτική αγωγή και τον αριθμό των εξάρσεων της νόσου με ή χωρίς εισαγωγή σε νοσοκομείο κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους. Η συμμόρφωση στην αγωγή ορίστηκε ως η λήψη των συνταγογραφημένων φαρμάκων για διάστημα μεγαλύτερο από το 80% του έτους (περισσότερο από 10 μήνες). Ασθενείς που δεν παρουσιάστηκαν σε μια τουλάχιστον επανεξέταση αποκλείστηκαν από την ανάλυση.

#### **4.6 Στατιστική ανάλυση**

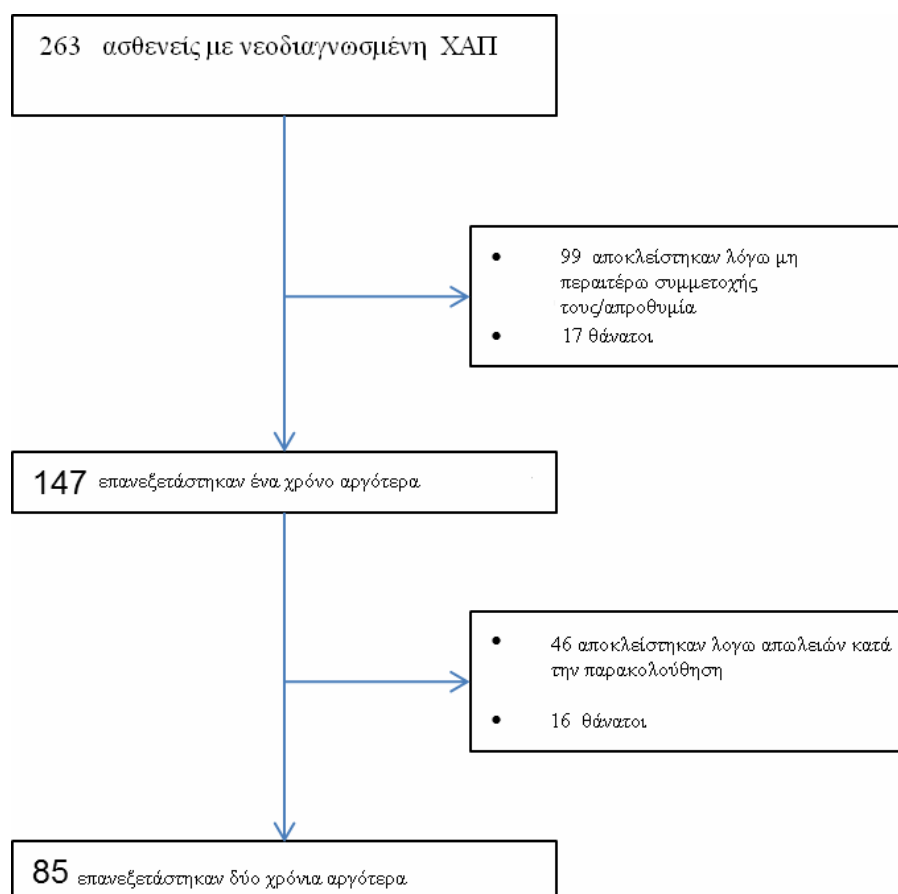
Τα δημογραφικά στοιχεία, όπως καταγράφηκαν σε κάθε επανέλεγχο, παρουσιάζονται υπό τη μορφή της μέσης τιμής και της σταθερής απόκλισης ( $MT \pm TA$ ) ή της διαμέσου τιμής και του ενδοτεταρτημοριακού εύρους, ανάλογα αν τα δεδομένα ακολουθούν ή όχι την κανονική κατανομή. Η σύγκριση των αναλογιών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση της δοκιμασίας  $\chi^2$ , ενώ οι διαφορές στις ποσοτικές μεταβλητές μεταξύ δύο ομάδων εξετάστηκαν με τη δοκιμασία t-test ή τη δοκιμασία Mann-Whitney-U test, αναλόγως αν τα δεδομένα ακολουθούσαν την κανονική κατανομή ή όχι. Όταν πραγματοποιήθηκε η σύγκριση μεταξύ εκείνων που επέζησαν στο πέρας της διетуός παρακολούθησης και εκείνων που απεβίωσαν, βρέθηκε ότι

δύο ομάδες διέφεραν ως προς την ηλικία, το BMI, το βήχα και την απόχρεμψη, όπως και τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου σε επίπεδο σημαντικότητας  $p < 0,1$ . Αυτές οι μεταβλητές εισήχθησαν στη συνέχεια σε ένα μοντέλο λογιστικής παλινδρόμησης προκειμένου να εκτιμηθεί η θνητότητα στα δύο έτη, υπό τη μορφή δίτιμης μεταβλητής (εξαρτημένη μεταβλητή: επιβίωση/θάνατος). Τα δεδομένα αναλύθηκαν με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 17.0 for Windows (SPSS Co, Chicago, IL, USA). Το τελικό επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε σε  $p < 0,05$ .

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5.ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Το διάγραμμα ροής της μελέτης παρουσιάζεται στο σχήμα 1. Αρχικά 263 ασθενείς περιελήφθησαν στη μελέτη. Ενενήντα εννέα ασθενείς δε συνέχισαν τις επισκέψεις κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τον πρώτο χρόνο και 46 κατά το δεύτερο χρόνο, οπότε δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία επανεξέτασης για τους ασθενείς αυτούς. Οι 145 αυτοί ασθενείς δεν συμπεριελήφθησαν στην ανάλυση, στην οποία συμμετείχαν οι υπόλοιποι 118 ασθενείς ( 44,9% του αρχικού δείγματος). Από τους ασθενείς αυτούς 17 απεβίωσαν τον πρώτο χρόνο και 16 κατά το δεύτερο χρόνο (χωρίς ωστόσο να υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για την ακριβή αιτία θανάτου). Η συνολική θνησιμότητα στο δείγμα ανερχόταν σε 27,9% (33 θάνατοι σε σύνολο 118 ασθενών).

**Σχήμα 1. Διάγραμμα ροής ασθενών της μελέτης**



Τα δημογραφικά στοιχεία των ασθενών παρουσιάζονται στον πίνακα 5.1

Όλοι οι ασθενείς πλην ενός ήταν άνδρες με μέση ηλικία (διάμεσος τιμή) τα 74 έτη και υπέρβαροι (διάμεσος τιμή BMI: 28)

**Πίνακας 5.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος**

Μεταβλητές	
<b>N</b>	118
<b>Ηλικία</b>	74 (68-79)
<b>BMI</b>	28,06 (25,82-31,14)
<b>Φύλο</b>	
Άνδρες	117
Γυναίκες	1

Δύο χρόνια μετά από την αρχική διάγνωση, η αναλογία των καπνιστών στο δείγμα μειώθηκε στατιστικά σημαντικά (32% έναντι 51%  $p<0,05$ ), ενώ η αναλογία των πρώην καπνιστών αυξήθηκε στατιστικά σημαντικά (68% έναντι 49%,  $p<0,05$ ). Ωστόσο δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην αναλογία των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα, καθώς και καμία σημαντική ελάττωση στις τιμές της σπιρομέτρησης. Η μέση τιμή των παροξύνσεων της νόσου στον πληθυσμό της μελέτης ήταν μία παρόξυνση, τόσο για το πρώτο χρόνο, όσο και για τον δεύτερο, ενώ μόνο το 59% και το 68% των ασθενών επέδειξε συμμόρφωση προς τη θεραπευτική αγωγή κατά το πρώτο και δεύτερο έτος παρακολούθησης αντίστοιχα ( πίνακες 5.2-5.5).

**Πίνακας 5.2 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ κατά την πρώτη επίσκεψη**

Μεταβλητές	Επίσκεψη 1
N	118
Ηλικία	74 (68-79)
BMI	28,06 (25,82-31,14)
Καπνιστική συνήθεια	
Ενεργός καπνιστής	60 (50,85%)*
Πρώην καπνιστής	58 (49,15%)*
Βήχας	91 (77,12%)
Απόχρεμψη	89 (75,42%)
Συριγμός	67 (56,78%)
Δύσπνοια	114 (96,61%)
MRC	1 (1-2)
FEV <sub>1</sub> (%προβλ.)	59,13 (±15,61)
FVC (%προβλ.)	71,17 (±15,44)
FEV <sub>1</sub> /FVC	65,45 (56,03-69,93)*
PEF (%προβλ.)	55,06 (±18,41)
FEF <sub>25-75</sub> (%προβλ.)	36,00 (23,75-47,00)
Μέσος αριθμός παροξύνσεων	-
Προσήλωση στη θεραπεία	-
Εισαγωγές	-
Νοσηλείες	-
Αριθμός θανάτων	-
* IQR( Ενδοτεταρτημοριακό εύρος ) BMI Body Mass Index, MRC Medical Research Council, FEV <sub>1</sub> Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC Forced Vital Capacity, FEV <sub>1</sub> /FVC FEV <sub>1</sub> to FVC ratio, PEF Peak Expiratory Flow, FEF <sub>25-75</sub> mid Forced Expiratory Flow	

**Πίνακας 5.3 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ κατά τη δεύτερη επίσκεψη**

<b>Μεταβλητές</b>	<b>Επίσκεψη 2</b>
N	101
Ηλικία	74 (68,5-79)
BMI	28,04 (25,94-31,08)
Καπνιστική συνήθεια	
Ενεργός καπνιστής	40 (39,6%)
Πρώην καπνιστής	61 (60,4%)
Βήχας	80 (79,21%)
Απόχρεμψη	75 (74,26%)
Συριγμός	53 (52,48%)
Δύσπνοια	97 (96,04%)
MRC	1 (1-1)
FEV <sub>1</sub> (%προβλ.)	61,16 (±17,29)
FVC (%προβλ.)	71,36 (±15,74)
FEV <sub>1</sub> /FVC	67,00 (57,93-69,98)
PEF (%προβλ.)	58,02 (±19,35)
FEF <sub>25-75</sub> (%προβλ.)	36,00 (22,00-53,00)
Μέσος αριθμός παροξύνσεων	1 (0-2)
Προσήλωση στη θεραπεία	60 (59,41%)
Εισαγωγές	25 (24,75%)
Νοσηλείες	12 (11,88%)
Αριθμός θανάτων	17
*IQR( Ενδοτεταρτημοριακό εύρος ) BMI Body Mass Index, MRC Medical Research Council, FEV <sub>1</sub> Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC Forced Vital Capacity, FEV <sub>1</sub> /FVC FEV <sub>1</sub> to FVC ratio, PEF Peak Expiratory Flow, FEF <sub>25-75</sub> mid Forced Expiratory Flow	



**Πίνακας 5.4 Χαρακτηριστικά των ασθενών με ΧΑΠ κατά την τρίτη επίσκεψη**

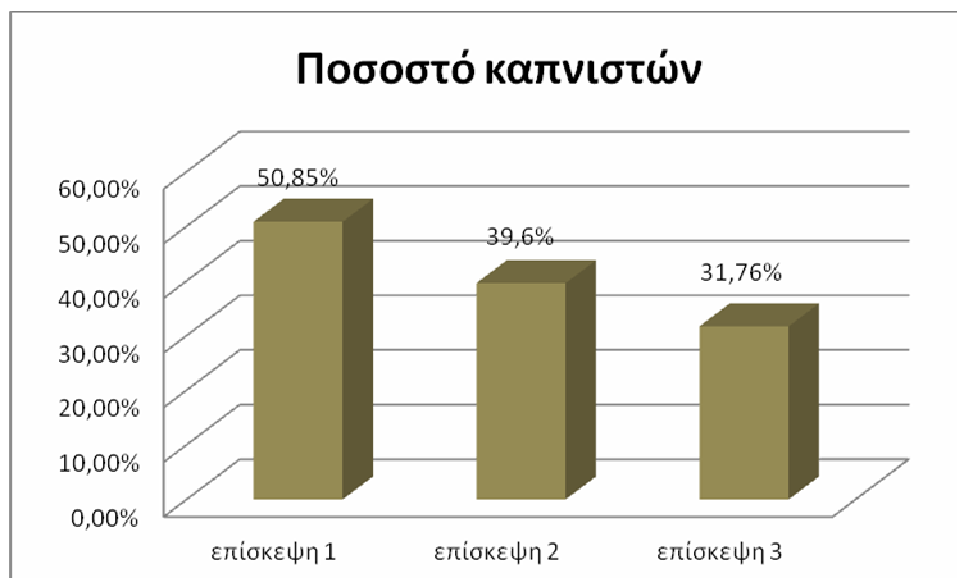
Μεταβλητές	Επίσκεψη 3
N	85
Ηλικία	73 (68-78)
BMI	28,37 (26,57-31,14)
Καπνιστική συνήθεια	
Ενεργός καπνιστής	27 (31,76%)*
Πρώην καπνιστής	58 (68,24%)*
Βήχας	70 (82,35%)
Απόχρεμψη	67 (78,82%)
Συριγμός	44 (51,76%)
Δύσπνοια	81 (95,29%)
MRC	1 (1-1)
FEV <sub>1</sub> (%προβλ.)	62,58 (±18,67)
FVC (%προβλ.)	70,58 (±17,06)
FEV <sub>1</sub> /FVC	68,40 (61,90-69,79)*
PEF (%προβλ.)	57,76 (±20,96)
FEF <sub>25-75</sub> (%προβλ.)	4000 (26,50-55,00)
Μέσος αριθμός παροξύνσεων	1 (1-2)
Προσήλωση στη θεραπεία	58 (68,24%)
Εισαγωγές	18 (21,18%)
Νοσηλείες	6 (7,06%)
Αριθμός θανάτων	16
* IQR( Ενδοτεταρτημοριακό εύρος ) BMI Body Mass Index, MRC Medical Research Council, FEV <sub>1</sub> Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC Forced Vital Capacity, FEV <sub>1</sub> /FVC FEV <sub>1</sub> to FVC ratio, PEF Peak Expiratory Flow, FEF <sub>25-75</sub> mid Forced Expiratory Flow	

**Πίνακας 5.5 Συγκριτική παρουσίαση των χαρακτηριστικών των ασθενών με ΧΑΠ κατά την πρώτη και την τρίτη επίσκεψη**

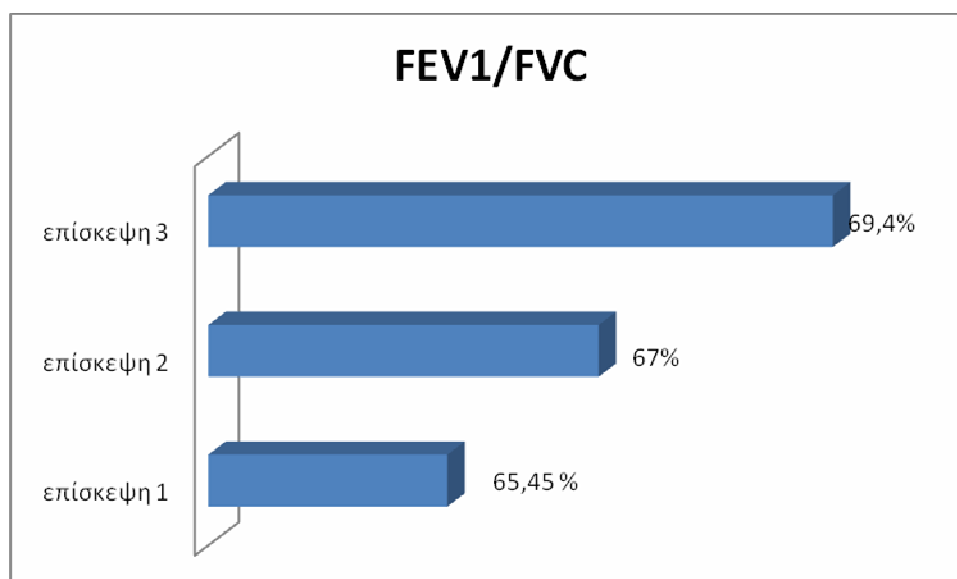
Μεταβλητές	Επίσκεψη 1	Επίσκεψη 3	p - Value
N	118	85	
Ηλικία	74 (68-79)	73 (68-78)	NS
BMI	28,06 (25,82-31,14)	28,37 (26,57-31,14)	NS
Καπνιστική συνήθεια			
Ενεργός καπνιστής	60 (50,85%)*	27 (31,76%)*	<0,05
Πρώην καπνιστής	58 (49,15%)*	58 (68,24%)*	<0,05
Βήχας	91 (77,12%)	70 (82,35%)	NS
Απόχρεμψη	89 (75,42%)	67 (78,82%)	NS
Συριγμός	67 (56,78%)	44 (51,76%)	NS
Δύσπνοια	114 (96,61%)	81 (95,29%)	NS
MRC	1 (1-2)	1 (1-1)	NS
FEV <sub>1</sub> (%προβλ.)	59,13 (±15,61)	62,58 (±18,67)	NS
FVC (%προβλ.)	71,17 (±15,44)	70,58 (±17,06)	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	65,45 (56,03-69,93)*	68,40 (61,90-69,79)*	<0,05
PEF (%προβλ.)	55,06 (±18,41)	57,76 (±20,96)	NS
FEF <sub>25-75</sub> (%προβλ.)	36,00 (23,75-47,00)	4000 (26,50-55,00)	NS
Μέσος αριθμός παροξύνσεων	-	1 (1-2)	NS
Προσήλωση στη θεραπεία	-	58 (68,24%)	NS
Εισαγωγές	-	18 (21,18%)	NS
Νοσηλείες	-	6 (7,06%)	NS*
Αριθμός θανάτων	-	16	
* IQR( Ενδοτεταρτημοριακό εύρος )			
BMI Body Mass Index, MRC Medical Research Council, FEV <sub>1</sub> Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC Forced Vital Capacity, FEV <sub>1</sub> /FVC FEV <sub>1</sub> to FVC ratio, PEF Peak Expiratory Flow, FEF <sub>25-75</sub> mid Forced Expiratory Flow			
NS* Non Significant: Μη στατιστικά σημαντικό			

Σημειώνεται ιδιαίτερα η πτώση της συχνότητας του καπνίσματος στην τρίτη επίσκεψη και η βελτίωση του FEV<sub>1</sub> /FVC ( σχήμα 2 & 3).

**Σχήμα 2. Συχνότητα καπνίσματος στις διαδοχικές αξιολογήσεις**

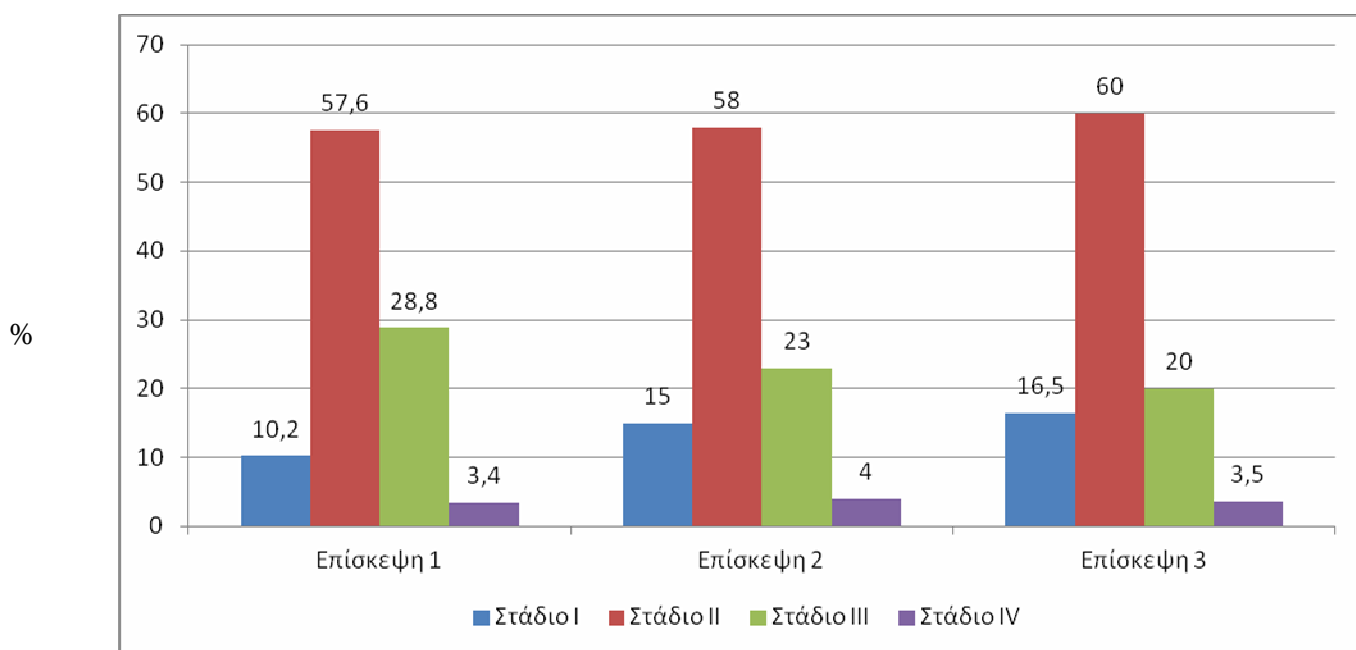


**Σχήμα 3. Τιμές FEV<sub>1</sub>/ FVC στις διαδοχικές αξιολογήσεις**



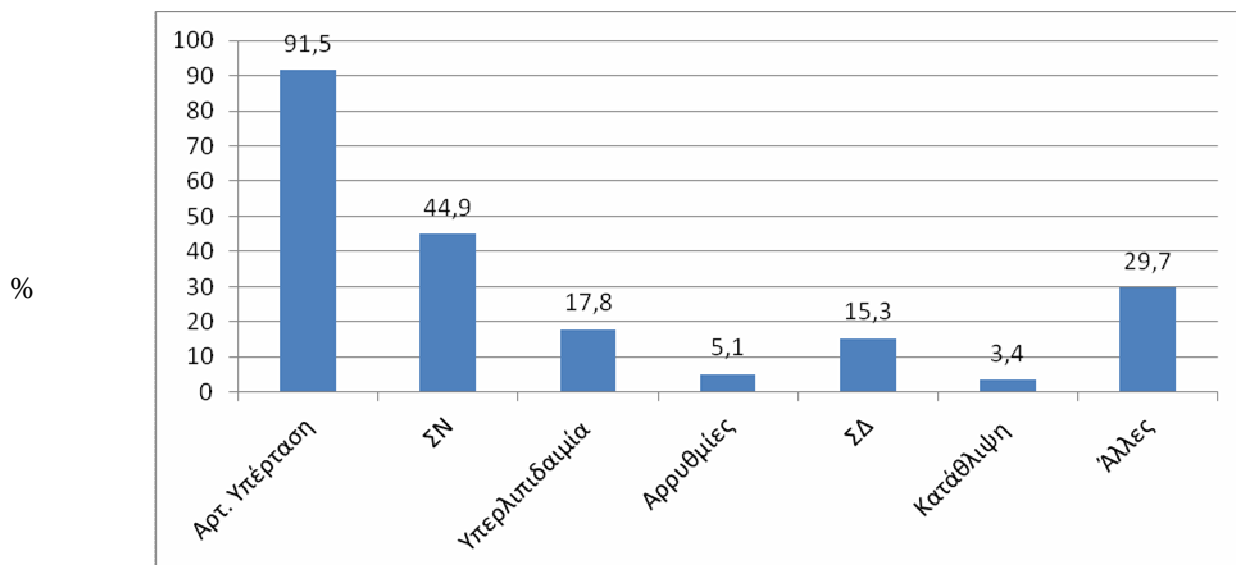
Το σχήμα 2 δείχνει την κατανομή των ασθενών με ΧΑΠ σύμφωνα με τα στάδια της ΧΑΠ για κάθε επίσκεψη. Όπως προκύπτει, σε όλες τις επισκέψεις, η κατανομή είναι παρόμοια, με τους περισσότερους ασθενείς να βρίσκονται στο στάδιο II.

**Σχήμα 4. Κατανομή των ασθενών ανά επίσκεψη σε στάδια της ΧΑΠ**



Αναφορικά με τη συννοσηρότητα στην αρχική εκτίμηση, οι περισσότεροι ασθενείς είχαν αρτηριακή υπέρταση (>90%), με τη στεφανιαία νόσο να είναι η δεύτερη πιο συχνή συνοδός νόσος(περίπου 40%). Άλλες συνοδές νόσοι με χαμηλό επιπολασμό στο δείγμα της μελέτης ήταν η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι αρρυθμίες και η κατάθλιψη (σχήμα 4).

**Σχήμα 5. Κατανομή συνοδών νόσων**



Ο πίνακας 5.6 δείχνει τις διαφορές των χαρακτηριστικών ανάμεσα σε εκείνους τους ασθενείς με ΧΑΠ που κατέληξαν και σε εκείνους που επέζησαν δύο χρόνια μετά την αρχική διάγνωση. Δεν διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων, με εξαίρεση το ποσοστό των ασθενών με βήχα και απόχρεμψη, τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου και την ηλικία. Οι τιμές σε όλες τις παραπάνω μεταβλητές ήταν υψηλότερες στην ομάδα των ασθενών που απεβίωσαν ( $p < 0,1$ ).

**Πίνακας 5.6 Τιμές αναφοράς των ασθενών με ΧΑΠ που απεβίωσαν και εκείνων που επέζησαν**

Μεταβλητές	Θανόντες ασθενείς με ΧΑΠ	Επιζήσαντες ασθενείς με ΧΑΠ	p - Value
N	33	85	
Ηλικία	<b>74,4 (8,1)</b>	<b>71,7 (7,1)</b>	<b>&lt;0,1</b>
BMI	28,0 (5,8)	28,3 (3,3)	NS
Καπνιστική συνήθεια			
Ενεργός καπνιστής	20 (60,6%)	40 (47,1%)	NS
Πρώην καπνιστής	13 (39,4%)	45 (52,9%)	NS
<i>Συνοδές νόσοι</i>			
Υπέρταση	29 (87,9%)	79 (92,9%)	NS
<b>Στεφανιαία νόσος</b>	<b>19 (57,5%)</b>	<b>29 (42,4%)</b>	<b>&lt;0,05</b>
Υπερλιπιδαιμία	4 (12,1%)	17 (20%)	NS
Αρρυθμίες	2 (6,1%)	4 (4,7%)	NS
Σακχαρώδης διαβήτης	4 (12,1%)	14 (16,5%)	NS
Κατάθλιψη	2 (6,1%)	2 (2,4%)	NS
Άλλη	10 (30,3%)	25 (29,4%)	NS
<b>Βήχας</b>	<b>30 (90,9%)</b>	<b>61 (71,8%)</b>	<b>&lt;0,05</b>
<b>Απόχρεμψη</b>	<b>30 (90,9%)</b>	<b>59 (69,4%)</b>	<b>&lt;0,05</b>
Συριγμός	20 (60,6%)	47 (55,3%)	NS
Δύσπνοια	33 (100%)	81 (95,3%)	NS
MRC	1 (1-1,5)	1 (1-2)	NS

<b>Πίνακας 5.6 Τιμές αναφοράς των ασθενών με ΧΑΠ που απεβίωσαν και εκείνων που επέζησαν (συνέχεια)</b>			
COPD Στάδιο			NS
Στάδιο I	3 (9,1%)	9 (10,6%)	NS
Στάδιο II	19 (57,6%)	49 (57,6%)	NS
Στάδιο III	11 (33,3%)	23 (27,1%)	NS
Στάδιο IV	0 (0%)	4 (4,7%)	NS
FEV <sub>1</sub> (%προβλ.)	60,1 (15,2)	58,7 (15,8)	NS
FVC (%προβλ.)	71,0 (62,5 – 80,5)	73,0 (57,0 – 83,0)	NS
FEV <sub>1</sub> /FVC	64,9 (57,4 – 68,9)	65,8 (53,9 – 69,0)	NS
PEF (%προβλ.)	60,0 (16,2)	53,4 (18,9)	NS
FEF <sub>25-75</sub> (%προβλ.)	35,5 (22,8 – 47,5)	36,0 (24,3 – 46,80)	NS
BMI Body Mass Index, MRC Medical Research Council, FEV <sub>1</sub> Forced Expiratory Volume in the 1st second, FVC Forced Vital Capacity, FEV <sub>1</sub> /FVC FEV <sub>1</sub> to FVC ratio, PEF Peak Expiratory Flow, FEF <sub>25-75</sub> mid Forced Expiratory Flow			

Όταν εφαρμόστηκε ένα μοντέλο λογαριθμιστικής παλινδρόμησης με στόχο την αναγνώριση των παραμέτρων που σχετίζονται με τη θνησιμότητα δύο χρόνια μετά την αρχική αξιολόγηση, φάνηκε ότι η ηλικία και η συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου ήταν ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για τη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ. Όσο μεγαλύτερη η ηλικία και όσο υψηλότερη η συννοσηρότητα της στεφανιαίας νόσου, τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα θανάτου (1.08 φορές για κάθε χρόνο ηλικίας και 2.5 φορές όταν συνυπήρχε ΣΝ)-Πίνακας 5.7

**Πίνακας 5.7 Μεταβλητές συσχετιζόμενες με τη θνησιμότητα 2 χρόνια μετά**

Μεταβλητές στην εξίσωση								
	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% ΔΕ για EXP(B)	
							Κάτω	Άνω
<i>Ηλικία</i>	0,084	0,032	6,791	1	0,009	1,088	1,021	1,159
Βήχας (Ναι)	1,255	0,793	2,504	1	0,114	3,508	0,741	16,597
Απόχρεμψη (Ναι)	0,781	0,776	1,012	1	0,315	2,183	0,477	9,991
<i>ΣΝ (Ναι)</i>	0,934	0,469	3,972	1	0,046	2,545	1,016	6,378
Σταθερά	9,328	2,535	13,541	1	0,000	11249,66 7		
Θάνατος=1 Επιβίωση=0								



## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δείχνουν ότι η θνησιμότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ παραμένει υψηλή σε επίπεδο ΠΦΥ στην Ελλάδα. Η συνολική θνησιμότητα στην παρούσα μελέτη στη διάρκεια των δύο ετών, ανερχόταν στο 28%, ενώ το ποσοστό συμμόρφωσης με τη θεραπεία ήταν χαμηλό. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που δεν επιβίωσαν είχαν παρόμοια χαρακτηριστικά όσον αφορά την αναπνευστική τους λειτουργία με τους ασθενείς με ΧΑΠ που επιβίωσαν, με εξαίρεση την παρουσία βήχα και απόχρεμψης. Η θνησιμότητα στα δύο έτη σε αυτή τη σειρά ασθενών συσχετίστηκε επίσης με την ηλικία και τη συνύπαρξη στεφανιαίας νόσου. Σε μελέτη στην οποία παρακολούθηθηκαν 405 ασθενείς με ΧΑΠ επί 4 χρόνια, βρέθηκε ότι η πιθανότητα θανάτου ανεξαρτήτως αιτίας αυξανόταν κατά 0,5% για κάθε έτος ηλικίας και κατά 2,32 φορές αν συνυπήρχε στεφανιαία νόσος στο ιστορικό του ασθενούς (93). Η CRP και ο FEV<sub>1</sub> σχετίζονταν επίσης με τη θνησιμότητα, αλλά σε μικρότερο βαθμό ([HR 1.04 (95% CI: 1.02-1.05)] ανά mg/ml αύξηση για την CRP και [HR 1.02 (95% CI: 1.01-1.03)] ανά 1% ελάττωση για το FEV<sub>1</sub>). Οι ερευνητές προτείνουν ότι σε κάθε ασθενή με ΧΑΠ θα πρέπει να αναζητούνται σημεία και συμπτώματα που δηλώνουν ΣΝ και οπωσδήποτε να καταγράφεται η συνύπαρξη ΣΝ από το ιστορικό του, καθώς η ΣΝ αναδεικνύεται σε μείζονα προγνωστικό παράγοντα κινδύνου(94-97).

Η υψηλή θνησιμότητα στην παρούσα μελέτη, που φθάνει το 28%, είναι σημαντικά υψηλότερη εκείνης των δύο εκτεταμένων μελετών πάνω στη ΧΑΠ, της μελέτης TORCH και της μελέτης UPLIFT. Στη μελέτη TORCH, το ποσοστό των θανάτων από οποιαδήποτε αιτία ήταν 12,6% για την ομάδα που έλαβε συνδυασμένη θεραπεία, 13,5% για την ομάδα της σαλμετερόλης, 16,0% για την ομάδα της

φλουτικαζόνης και 15,2% για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (98), ενώ στη μελέτη UPLIFT, η θνησιμότητα ήταν 14,9% στην ομάδα που έλαβε τιοτρόπιο και 16,5% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (80). Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες με υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας επί εδάφους ΧΑΠ. Για παράδειγμα, στη μελέτη των Celi et al., το ποσοστό θνησιμότητας ήταν 26% (99). Μια πιθανή εξήγηση για τα υψηλά αυτά ποσοστά είναι η χαμηλή συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία (περίπου 60%) και το γεγονός ότι όλοι αυτοί οι ασθενείς είχαν περιορισμένη πρόσβαση σε ειδικούς πνευμονολόγους και τριτοβάθμια νοσοκομεία, επειδή κατοικούσαν σε περιοχές μακριά από τα μεγάλα αστικά κέντρα.

Άλλο ένα ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι το υψηλό ποσοστό ασθενών που διέκοψε το κάπνισμα και το χαμηλό ποσοστό ασθενών που συμμορφώθηκε με τη θεραπεία. Σε προγενέστερες μελέτες αναφέρεται ότι ασθενείς με απόφραξη των αεραγωγών εκλαμβάνουν πολύ σοβαρά τη συμβουλευτική διακοπής του καπνίσματος και σημειώνουν υψηλά ποσοστά διακοπής (100). Από την άλλη πλευρά, αν και στο σύνολο των ασθενών είχε διαγνωσθεί ΧΑΠ για πρώτη φορά, η συμμόρφωση με τη θεραπεία τον πρώτο χρόνο παρακολούθησης δεν υπερέβη το 60%. Τα δεδομένα από τη μελέτη TORCH δείχνουν ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα που σχετίζεται άμεσα με τη θνητότητα από τη ΧΑΠ, καθώς και τις εισαγωγές στο νοσοκομείο λόγω έξαρσης της ΧΑΠ. Σε εκείνη τη μελέτη είχε δειχτεί ότι το ποσοστό των θανάτων ήταν υψηλότερο στους ασθενείς με χαμηλή συμμόρφωση και ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία συνοδευόταν από μειωμένο κίνδυνο θανάτου και εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω έξαρσης της ΧΑΠ (79). Παρόλα αυτά και παρά το χαμηλό ποσοστό συμμόρφωσης

στην παρούσα μελέτη δεν πιστοποιήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην παράμετρο αυτή και τη θνησιμότητα.

Σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης, οι ασθενείς με ΧΑΠ που δεν επέζησαν είχαν αρκετά κοινά χαρακτηριστικά με εκείνους που επέζησαν. Οι μόνες διαφορές ήταν η ύπαρξη βήχα και απόχρεμψης. Σε μια προηγούμενη μελέτη που εξέταζε τα χαρακτηριστικά εκείνων των ασθενών με ΧΑΠ που απεβίωσαν, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος θανάτου ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των καπνιστών, ενώ οι θανόντες είχαν μεγαλύτερη πιθανότητα να είναι λιποβαρείς (96). Έχει επίσης δειχθεί ότι η παραγωγή βλέννης σχετίζεται με ταχεία πτώση στο FEV<sub>1</sub> και ότι η απόχρεμψη μπορεί να προβλέψει τη θνητότητα από ΧΑΠ (96). Τα ευρήματά μας εναρμονίζονται με εκείνα που δείχνουν ότι ο βήχας και η απόχρεμψη είναι συχνότερα μεταξύ εκείνων των ασθενών που δεν επιζούν.

Οι παράγοντες που σχετίζονται με τον κίνδυνο θανάτου σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι η σύσταση του σώματος (101), ο αριθμός των εξάρσεων της νόσου, η ταχεία ελάττωση του FEV<sub>1</sub> και η παρουσία συννοσηρότητας (18,57). Επίσης έχει κατασκευαστεί ένας δείκτης ο DOSE (από τα αρχικά Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation), ο οποίος έχει προγνωστική αξία, ειδικά όταν η τιμή του υπερβαίνει το 3. Ο υπολογισμός του στην παρούσα μελέτη θα οδηγούσε σε μια διάμεσο τιμή του 2 για τους θανόντες και σε μια τιμή 0 για όσους επέζησαν. Ωστόσο, θα κυμαινόταν σε χαμηλά επίπεδα, καθιστώντας αμφίβολη την πρόβλεψη. Αντίθετα, παρά την αδυναμία του δείκτη σε αυτά τα επίπεδα να προβλέψει ικανοποιητικά την πιθανότητα θανάτου, η παρουσία στεφανιαίας νόσου αναδεικνύεται σε αξιόπιστο, ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα της έκβασης (73). Σε μια μελέτη που περιελάμβανε 40.000 ασθενείς με ΧΑΠ φάνηκε ότι οι άνδρες

είχαν μικρότερες πιθανότητες επιβίωσης σε σχέση με τις γυναίκες, κατόπιν της νοσηλείας τους για παρόξυνση ΧΑΠ (102). Επιπρόσθετα, υπάρχουν μελέτες με πολυδιάστατη αξιολόγηση των ασθενών με ΧΑΠ, στις οποίες διερευνώνται οι πιθανότητες θανάτου με βάση διάφορους προγνωστικούς παράγοντες (103-106). Για παράδειγμα ο δείκτης BODE (που συνεκτιμά τη φυσική κατάσταση και την αναπνευστική λειτουργία) έχει συσχετιστεί με την επιβίωση, ενώ σε μια πρόσφατη ανάλυση φάνηκε ότι υπάρχει ένας «φαινότυπος» σοβαρής ΧΑΠ που συγκεντρώνει αυξημένες πιθανότητες θανάτου (107).

Στην παρούσα μελέτη οι μόνοι παράγοντες που ουσιαστικά συσχετίστηκαν με τη θνησιμότητα των ασθενών με ΧΑΠ ήταν η ηλικία και στεφανιαία νόσος. Έχει βρεθεί ότι η ΧΑΠ είναι ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα. Τα επιδημιολογικά δεδομένα δείχνουν ότι η μειωμένη FEV<sub>1</sub> είναι δείκτης καρδιαγγειακής θνητότητας. Έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με μειονεκτική πνευμονική λειτουργία έχουν υψηλότερο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας (108-110).

Τόσο η ΧΑΠ όσο και η ΣΝ είναι ιδιαίτερα συχνά νοσήματα σε όλο τον κόσμο, και τα ποσοστά τους είναι βέβαιο ότι θα αυξηθούν με τη γήρανση του πληθυσμού. Αν και η θνησιμότητα από τη ΣΝ στη μέση και τρίτη ηλικία ακολουθεί πτωτική πορεία στη Δυτική Ευρώπη, παραμένει πολύ υψηλή στην Κεντρική και Ανατολική Ευρώπη. Επίσης, καθώς βελτιώνεται η επιβίωση μετά από οξεία συμβάματα, η συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου αυξάνεται, ιδιαίτερα σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας. Η επίπτωση της ΧΑΠ και της ΣΝ στην υγεία είναι συνεπώς, τεράστια, με δεδομένη τη σχετική συχνότητα των δύο ασθενειών και τους κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες (κυρίως το κάπνισμα). Η πιθανότητα λοιπόν της

συνύπαρξής τους στον ίδιο ασθενή είναι πολύ υψηλή. Η σχέση μεταξύ ΧΑΠ και ΣΝ είναι πολύ πιο περίπλοκη από την απλή συνύπαρξη των δύο ασθενειών στο ίδιο άτομο. Ο περιορισμός της ροής του αέρα αποτελεί σημαντικό παράγοντα για πολλές κοινές αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας. Μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν δύο ή και τρεις φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για καρδιαγγειακή θνησιμότητα, η οποία αντιπροσωπεύει το 50% περίπου του συνολικού αριθμού των θανάτων. Πράγματι, αν και δεν είναι γενικά αποδεκτό, η κακή πνευμονική λειτουργία αποδεικνύεται σε ισχυρό προγνωστικό δείκτη της καρδιακής θνησιμότητας (56,111,112).

Μέχρι πρόσφατα, ο επιπολασμός της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με ΧΑΠ διερευνήθηκε κυρίως σε αναδρομικές μελέτες και μόνο τα τελευταία χρόνια έχουν πραγματοποιηθεί προοπτικές μελέτες που προσδιορίζουν τη συχνότητα, τον τύπο και το ρόλο της ΣΝ στους ασθενείς με ΧΑΠ. Οι Soriano et al. διεξήγαγαν μια περιγραφική ανάλυση σχετικά με την ποσότητα και την ποιότητα της καρδιαγγειακής συννοσηρότητας σε νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με ΧΑΠ. Βρέθηκε ότι η συχνότητα της ΣΝ αυξήθηκε 1% εντός του πρώτου έτους μετά τη διάγνωση και αφορούσε σε στηθάγχη και έμφραγμα του μυοκαρδίου. Σε μια μεγάλη αναδρομική μελέτη με τη συμμετοχή 11.493 ασθενών με ΧΑΠ, στηθάγχη και οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου αναφέρθηκαν σε 6,6% και 1,6% των ασθενών αντίστοιχα (62). Οι Sin and Man, παρατήρησαν ότι ασθενείς άνω των 50 ετών με μέτριο ή σοβαρό περιορισμό της ροής αέρα παρουσίαζαν αυξημένη συχνότητα εμφάνισης ισχαιμικών μεταβολών σε ηλεκτροκαρδιογράφημα, με παράλληλη αύξηση της C-αντιδρώσα πρωτεΐνης. Το γεγονός αυτό ενισχύει όχι μόνο τη σύνδεση μεταξύ της ΧΑΠ και της ΣΝ αλλά επίσης και το κοινό

παθογενετικό τους υπόστρωμα (64,65). Οι Feary et al βρήκαν ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ ήταν πέντε φορές πιο πιθανό να έχουν κάποια μορφή καρδιαγγειακής νόσου σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ. Επιπλέον, μετά την προσαρμογή για συγγυτικούς παράγοντες, όπως το φύλο και το ιστορικό καπνίσματος και στρωματοποίηση ανάλογα με την ηλικία, η συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου βρέθηκε μεγαλύτερη σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σχέση με εκείνους που δεν έχουν ΧΑΠ(110).

Συνεπώς, οι ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακών νοσημάτων, τα οποία και συμβάλλουν αποφασιστικά στην αύξηση της θνητότητας (95,96). Όλα αυτά τα στοιχεία δείχνουν ότι η θνησιμότητα από ΧΑΠ σχετίζεται με αρκετές παραμέτρους της νόσου και ότι οι παράμετροι αυτοί μπορεί να έχουν συνεργικό ρόλο στην αύξηση της πιθανότητας θανάτου των ασθενών με ΧΑΠ. Έχει προταθεί ότι στην ΠΦΥ οι Γενικοί Ιατροί θα πρέπει να αναζητούν επίμονα συνοδές νόσους στους ασθενείς με ΧΑΠ και να τις αντιμετωπίζουν κατάλληλα (94,113,114). Αναφορικά με την επίδραση της ηλικίας, έχει διαπιστωθεί εντονότερη αλληλεπίδραση ηλικίας και έκβασης σε ασθενείς άνω των 70 ετών και έχουν κατασκευαστεί σχετικά προγνωστικά μοντέλα, τα οποία ενσωματώνουν την ηλικία είτε άμεσα (με κάποιον συντελεστή), μαζί με άλλους παράγοντες, όπως το φύλο και τη συννοσηρότητα, είτε έμμεσα, με συνυπολογισμό της επιβάρυνσης σε κλίμακες φυσιολογίας, όπως η κλίμακα APACHE (115).

Δε θα πρέπει επίσης να παραβλέπεται η συνύπαρξη κατάθλιψης και ΧΑΠ. Αν και η συχνότητα της κατάθλιψης στην παρούσα μελέτη ήταν μικρή, το πρόβλημα είναι υπαρκτό και υποδιαγιγνώσκεται (69,70). Πράγματι, η κατάθλιψη είναι συχνή σε ασθενείς με ΧΑΠ, και η παρουσία της έχει σημαντικό αντίκτυπο

στην ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών και μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο ποσοστό θνησιμότητας. Επίσης, επηρεάζει αρνητικά τη συμμόρφωση στη θεραπεία και τη διακοπή του καπνίσματος (70,72). Η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ασθενείς που εισάγονται στο νοσοκομείο με παρόξυνση ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό παράγοντα που σχετίζεται με την έκβαση των ασθενών αυτών. Η κατάθλιψη σχετίζεται με μεγαλύτερη διάρκεια νοσηλείας και βραδύτερη βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών. Εκτιμάται ότι η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα για την εμφάνιση νέας παρόξυνσης ΧΑΠ, τη νοσηλεία για παρόξυνση ΧΑΠ και την επιβίωση των ασθενών κατά τη διάρκεια του επόμενου έτους. Προτείνεται ότι η επίδραση της έγκαιρης αντιμετώπισης των συμπτωμάτων κατάθλιψης στην έκβαση των ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ θα πρέπει να εκτιμηθεί στο μέλλον σε προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες. Σημαντικό επίσης στοιχείο είναι ότι η κατάθλιψη στους ασθενείς με ΧΑΠ υποθεραπεύεται. Ενώ οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν καταθλιπτικά συμπτώματα, σχετικά λίγοι λαμβάνουν αντικαταθλιπτική αγωγή. Πιστεύεται ότι το 40,8% των ατόμων παρουσιάζει τουλάχιστον ήπια έως μέτρια καταθλιπτικά συμπτώματα. Μόνο το 24,5% αυτών έπαιρναν αντικαταθλιπτικά (70).

## 6.1 Περιορισμοί

Στους περιορισμούς της μελέτης θα πρέπει να αναφερθεί το μεγάλο ποσοστό απωλειών των ασθενών, καθώς στην ανάλυση περιελήφθησαν μόνον 118 ασθενείς σε σύνολο 263. Επίσης, μόνο μία γυναίκα περιελήφθη στους ασθενείς της μελέτης. Η ΧΑΠ παραδοσιακά θεωρούνταν νόσος των ανδρών. Ωστόσο, το 2000 ο απόλυτος αριθμός των γυναικών με ΧΑΠ στις ΗΠΑ ξεπέρασε εκείνων των ανδρών. Η νόσος άρχισε να γίνεται συχνότερη στις γυναίκες 20-44 ετών στα μέσα της

δεκαετίας του 1990, ενώ εξακολουθεί να είναι πιο συχνή στους άνδρες σε ηλικίες άνω των 45 ετών, αντανακλώντας σε μεγάλο βαθμό διαφορές στον τρόπο ζωής και τους χώρους εργασίας μεταξύ ανδρών και γυναικών, ιδιαίτερα τα παλαιότερα χρόνια (116,117). Το γεγονός ότι καμιά σχεδόν γυναίκα δεν περιλαμβάνεται στη μελέτη οφείλεται στη χαμηλή προσέλευση των γυναικών για εξέταση που πιθανόν να σχετίζεται με πολιτιστικές ιδιαιτερότητες των κοινοτήτων και την περιορισμένη ενημέρωση των γυναικών που δε συχνάζουν όσο οι άνδρες σε δημόσιους χώρους.

Δεύτερον, δεν υπάρχουν δεδομένα που να αφορούν στις αιτίες θανάτου και ως αποτέλεσμα δεν μπορεί να υπολογιστεί η θνητότητα της ΧΑΠ. Ακόμα περισσότερο, δεν υπάρχει αρχείο πιστοποιητικών θανάτων στην Ελλάδα, το οποίο θα βοηθούσε στην παρακολούθηση των υπολοίπων ασθενών. Συνεπώς, η θνητότητα θα μπορούσε να εμφανίζει μια ευρεία διακύμανση, από περίπου 13%, αν είχαν επιβιώσει όλοι όσοι δεν παρακολουθήθηκαν, μέχρι 68%, αν όλοι οι ασθενείς που απωλέσθηκαν κατά τη διάρκεια της μελέτης είχαν πεθάνει.

Ως αποτέλεσμα, το ποσοστό θνητότητας στην παρούσα μελέτη θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με επιφυλακτικότητα. Ωστόσο, η ηλικία κι η στεφανιαία νόσος συσχετίστηκαν ισχυρά με τον κίνδυνο θανάτου και εκτιμούμε ότι ο προοπτικός σχεδιασμός της μελέτης και η προσεκτική επιλογή των ασθενών που τελικά περιελήφθησαν στην ανάλυση, σε συνδυασμό με τα αυστηρά κριτήρια εισόδου στη μελέτη, ενισχύουν την αξία των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης.

## **6.2 Συμπεράσματα**

Αυτή η προοπτική μελέτη σχετικά με τη ΧΑΠ στην ΠΦΥ έδειξε ότι πιο σημαντικοί καθοριστές της θνησιμότητας ήταν η ηλικία και η στεφανιαία νόσος. Δύο χρόνια μετά την αρχική διάγνωση, οι ασθενείς με ΧΑΠ διέκοψαν το κάπνισμα,



ενώ η συμμόρφωση με τη θεραπεία ήταν χαμηλή. Καθώς η αναγνώριση των προγνωστικών παραγόντων για την έκβαση της ΧΑΠ παραμένει ένα αρκετά σύνθετο ζήτημα που ακόμα διερευνάται και καθώς η εφαρμογή μακροπρόθεσμων προγραμμάτων για τη ΧΑΠ στην ΠΦΥ έχει σημαντική επίδραση σε αρκετές εκφάνσεις της νόσου και στην έκβασή της εκτιμούμε ότι αποκτά ιδιαίτερη σημασία η εντατική παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ στην ΠΦΥ στην Ελλάδα.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. Κυριακόπουλος Γ, Λιόνης Χ, Δημολιάτης Γ, Μερκούρης Μ.Π, Οικονόμου Χ, Τσάκος Γ, Φιλαλήθης Τ. Η πρωτοβάθμια φροντίδα Υγείας ως θεμέλιο της υγειονομικής μεταρρύθμισης. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 2000.
2. Γεωργούση Ε, Κυριακόπουλος Γ. Απόψεις για την σημερινή κατάσταση στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας και προτάσεις για την βελτίωσή της. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 1996.
3. Κυριακόπουλος Γ. Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας και η Γενική Ιατρική στην Ελλάδα. Το πολιτικό πρόβλημα και οι διαστάσεις του στο Κυριακόπουλος Γ, Φιλαλήθης Τ. Η πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας στην Ελλάδα, Εκδόσεις Θεμέλιο, Αθήνα 1996.
4. Κομματάς Δ, Παπανότη Β, Γκολφινόπουλος Π, Ανδριώτη Δ. Το μέλλον της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας 2008; 20(2):80-88.
5. Polyzos N, Economou C, Zilidis C. National Health Policy in Greece: Regulations or Reforms? The Sisyphus Myth. European Research Studies 2008; 11(3):91-118.
6. Σωτηριάδου Κ, Μαλλιάρου Μ, Σαράφης Π. Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας στην Ελλάδα – Κατάσταση και προοπτικές. Διεπιστημονική Φροντίδα Υγείας 2011; 3(4): 140-148.
7. Δρακωνάκη Μ, Μπαθιανάκη Ε, Ροβίθη Λιονή Χ: Οργάνωση των Υπηρεσιών στη Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας-Κάνοντας την Π.Φ.Υ. αποτελεσματική στη καθημερινή πράξη. Ηράκλειο Κρήτης, 2002.
9. Υφαντόπουλος Γ. Τα οικονομικά της Υγείας –Θεωρία και Πολιτική; Εκδόσεις Τυπωθήτω, Αθήνα, 2005.
10. Μπένου Α. Π.Φ.Υ. Προϋπόθεση, στόχος για τον επαναπροσδιορισμό των Υπηρεσιών Υγείας και ταυτόχρονα ρεαλιστική πρόταση για την υπέρβαση της

κρίσης του Υγειονομικού τομέα, Πρακτικά Ημερίδας «Η Υγειονομική Μεταρρύθμιση στην Ελλάδα», Θεσσαλονίκη 1996.

11. Αλεξιάδη Α, Χαμαλίδου ΑΝ. Το νομοθετικό και οργανωτικό πλαίσιο της Πρωτοβάθμιας περίθαλψης. Περιοδικό Διοικητική Μεταρρύθμιση, 1991, Τεύχος 47-48.

12. Αλεξιάδη Α. Το ΕΣΥ στην αρχή του 21<sup>ου</sup> αιώνα. Η προσπάθεια του Ν 2889/2001, Θεσσαλονίκη, Εκδόσεις Μ. Δημόπουλου 2003.

13. GOLD: Global Initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive lung disease: Updated 2009. Goldman PC. Pulmonary embolism: Saunders, Philadelphia 1988.

14. Shirtcliffe P, Marsh S, Travers J, Weatherall M, Beasley R. Childhood asthma and GOLD-defined chronic obstructive pulmonary disease. Intern Med J. 2012; 42(1):83-8.

15. Σπυρόπουλος Κ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια ως συστηματική νόσος: Εκδόσεις Τύπος Αθήνα 2009.

16. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. Eur Respir J 2008; 32(4):962-969.

17. Stavem K, Sandvik L, Erikssen J. Can global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease stage 0 provide prognostic information on long-term mortality in men? Chest 2006; 130(2):318-325.

18. Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck 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):471-479.

19. Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A. Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005; 60(10):842-47.
20. Jyrki-Tapani K, Sovijärvi A, Lundbäck B. Chronic obstructive pulmonary disease in Finland: prevalence and risk factors. *COPD* 2005; 2(3):331-339.
21. Murtagh E, Heaney L, Gingles J, Shepherd R, Kee F, Patterson C, MacMahon J. Prevalence of obstructive lung disease in a general population sample: the NICECOPD study. *Eur J Epidemiol.* 2005; 20(5):443-453.
22. Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, Chloros D, Kottakis I, Daskalopoulou E, Konstantinidis T. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005; 72(3):270-277.
23. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125(3): 892-900.
24. Zeng G, Sun B, Zhong N. Non-smoking-related chronic obstructive pulmonary disease: a neglected entity? *Respirology* 2012; 17(6):908-912.
25. Kim V, Cliner GJ. Chronic Bronchitis and COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2012 (in press).
26. Salvi SS, Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374(9691):733-43.
27. Prasad R, Singh A, Gard R, Giridhar BH. Biomass fuel exposure and respiratory disease in India. *Biosci Trands* 2012; 6(5):219-28.
28. Brashier BB, Kodgule R. Risk and pathophysiology of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *J Assoc Physicians India* 2012; 60 ( suppl 2):17-21.
29. Spieth PM, Guldner A, de Abreu MG. Chronic obstructive pulmonary disease. *Urr Opin Anaesthesiol* 2012; 25(1):24-9.

30. Matkovic Z, Miravittles M. Chronic bronchial infection in COPD. Is there an infective phenotype? *Respir Med* 2013; 107(1):10-12.
31. Beasley V, Joshi PV, Singanayagam A, Molyneaux PL, Johnston SL, Mallia P. Lung microbiology and exacerbation in COPD. *J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2012; 7:555-69.
32. Sood A. Indoor fuel exposure and the lung in both developing and developed countries: an update. *Clin Chest Med* 2012; 33(4):649-65.
33. Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία. Καρκίνος Πνευμόνων Αθήνα 2004.
34. Agusti A. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005; 99(6):670-682.
35. Danahay H, Jackson AD. Epithelial mucus-hypersecretion and respiratory disease. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005; 4(6):651-664.
36. Varkey AB. Chronic obstructive pulmonary disease in women: exploring gender differences. *Curr Opin Pulm Med* 2004; 10(2):98-103.
37. Price DB, Yawn BP, Jones RC. Improving the differential diagnosis of chronic obstructive pulmonary disease in primary care. *Mayo Clin Proc* 2010; 85(12):1122-9.
38. Senior RM, Atkinson JJ. Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Epidemiology, Pathophysiology and Pathogenesis. In: Fishman AP, Elias JA, Fishman JA et al, editors. *Fishman's pulmonary diseases and disorders*. Seoul: McGraw Hill 2008; 707-27
39. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, et al. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003; 22(2):268-73.
40. Celli B, Benditt J, Albert RK. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: Albert RK, Spiro SG, Jett JR, editors. *Comprehensive Respiratory medicine*. St Luis: Mosby Inc, 1999; 545-80.

41. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, Crapo RO, Burgos F, Casaburi R, Coates A, van der Grinten CP, Gustafsson P, Hankinson J, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Miller MR, Navajas D, Pedersen OF, Wanger J. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26(5):948-68.
42. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, Menezes AM, Sullivan SD, Lee TA, Weiss KB, Jensen RL, Marks GB, Gulsvik A, Nizankowska-Mogilnicka E; BOLD Collaborative Research Group. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007; 370(9589):741- 750.
43. Jensen HH, Godtfredsen NS, Lange P, Vestbo J. Potential misclassification of causes of death from COPD. *Eur Respir J* 2006; 28(4):781-85.
44. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(3):107-1136.
45. Berman AR. Management of patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Prime Care* 2011; 38(2):277-97.
46. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60(11):925-931.
47. Sundh J, Janson C, Lisspers K, Ställberg B, Montgomery S. The Dyspnoea, Obstruction, Smoking, Exacerbation (DOSE) index is predictive of mortality in COPD. *Prim Care Respir J* 2010; 21(3):295-301.
48. Jones R, Ostrem A. Optimising pharmacological maintenance treatment for COPD in primary care. *Primary Care Respiratory Journal* 2011; 20(1):33-45.
49. Pauwels RA, Löfdahl CG, Laitinen LA, Schouten JP, Postma DS, Pride NB, Ohlsson SV. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild

chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Engl J Med* 1999; 340(25):1948-1953.

50. Vestbo J, Sorensen T, Lange P, Brix A, Torre P, Viskum K. Long-term effect of inhaled budesonide in mild and moderate chronic obstructive pulmonary disease: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353(9167):1819-1823.

51. Sin DD, Tu JV. Inhaled corticosteroids and the risk for mortality and readmission in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(4):580-584.

52. Schnell K, Weiss CO, Lee T, Krishnan JA, Leff B, Wolff JL, Boyd C. The prevalence of clinically-relevant comorbid conditions in patients with COPD: a cross-sectional study using data from NHANES 1999-2008. *BMC Pulmonary Medicine* 2012; 12:26.

53. Holguin F, Folch E, Redd SC, Mannino DM. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128(4):2005–2011.

54. Wright JG, Christman JW. The role of nuclear factor kappa B in the pathogenesis of pulmonary diseases: implications for therapy. *Am J Respir Med* 2003; 2(3):211–219.

55. Shepherd AJ, Cass AR, Carlson CA, Ray L. Development and internal validation of the male osteoporosis risk estimation score. *Ann Fam Med* 2007; 5(6):540-546.

56. Boschetto P, Beghé B, Fabbri LM, Ceconi C. Link between chronic obstructive pulmonary disease and coronary artery disease: Implication for clinical practice. *Respirology* 2012; 17(3):422–431.

57. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2(1):8-11.

58. Beaty TH, Newill CA, Cohen BH, Tockman MS, Bryant SH, Spurgeon HA. Effects of pulmonary function on mortality. *J Chronic Dis* 1985;38(8): 703–710.
59. Higgins MW, Keller JB. Predictors of mortality in the adult population of Tecumseh. *Arch Environ Health* 1970; 21(3):418–424.
60. Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, Jacobs AK, Marroquin O, Mulukutla S, Srinivas V, Holper EM. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the national heart, lung, and blood institute dynamic registry. *Chest* 2011; 140(3):604–610.
61. Donaldson GC, Hurst JR, Smith CJ *et al.* Increased risk of myocardial infarction and stroke following exacerbation of COPD. *Chest* 2010; 137(5):1091–1097.
62. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005; 128(4): 2099–2107.
63. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK, Lanes S, Stang MR, Goehring E Jr, She D. Curkendall SM, DeLuise C, Jones JK *et al.* Cardiovascular disease in patients with chronic obstructive pulmonary disease, Saskatchewan Canada cardiovascular disease in COPD patients. *Ann Epidemiol* 2006; 16(1):63–70.
64. 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):1514–1519.
65. Sin DD, Man SF. Systemic inflammation and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2007; 85(2):141–147.



66. Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F. Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008; 32(4):962–969.
67. Topsakal R, Kalay N, Ozdogru I, Cetinkaya Y, Oymak S, Kaya MG, Dogan A, Inanc MT, Ergin A. Effects of chronic obstructive pulmonary disease on coronary atherosclerosis. *Heart Vessels* 2009; 24(3): 164–168.
68. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(13):1318 –1327.
69. Vijayan VK. Chronic obstructive pulmonary disease. *Indian J Med Res* 2013; 137(2):251-269.
70. Stage KB, Middelboe T, Stage TB, Sørensen CH. Depression in COPD--management and quality of life considerations. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2006; 1(3):315-320.
71. De Carolis A, Giubilei F, Caselli G, Casolla B, Cavallari M, Vanacore N, Leonori R, Scrocchia I, Fersini A, Quercia A, Orzi F. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with altered neuropsychological performance in young adults. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2011; 1(1):402-408.
72. Julian LJ, Gregorich SE, Earnest G, Eisner MD, Chen H, Blanc PD, Yelin EH, Katz PP. Screening for depression in chronic obstructive pulmonary disease. *COPD* 2009; 6(6):452-458.
73. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhart D, Kesten S, Menjoge S, Decramer M. A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359(15):1543-1554.
74. Vincken W. Bronchodilator treatment of stable COPD: long-acting anticholinergics. *Eur Respir Rev* 2005; 94(14):23-31.

75. Berman AR. Management of patients with end-stage chronic obstructive pulmonary disease. *Prim Care*. 2011; 38(2):277-297.
76. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, Hershfield ES, Harding GKM, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Int Med* 1987; 106(2):196–204.
77. Saint S, Bent S, Vittinghoff F, Grady D. Antibiotics in chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. A metaanalysis. *JAMA* 1995; 273(12):957–960.
78. Adams SG, Melo J, Luther M, Anzueto A. Antibiotics are associated with lower relapse rates in outpatients with acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000; 117(5): 1345–1352.
79. Wu Q, Case SR, Minor MN, Jiang D, Martin RJ, Bowler RP, Wang J, Hatney J, Karimpour-Fard a, Chu HW. A novel Function of MUC18: Amplification of Lung Inflammation during Bacterial Infection. *Am J Pathol* 2012; S0002-9440(12): 00864-4.
80. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, Huchon G, Ieven M, Ortqvist A, Schaberg T, Torres A, van der Heijden G, Verheij TJ. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. *Eur Respir J* 2005; 26(6):1138-1180.
81. El Moussaoui R, Roede BM, Speelman P, Bresser P, Prins JM, Bossuyt PM. Short course of antibiotic treatment in acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD: a metaanalysis of double-blind studies. *Thorax* 2008; 63(5): 415-422.
82. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J. 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):532-555.
83. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest* 1988; 93(3):580-586.
84. Bateman ED, Hurd SS, Barnes PJ, Bousquet J, Drazen JM, FitzGerald M, Gibson P, Ohta K, O'Byrne P, Pedersen SE, Pizzichini E, Sullivan SD, Wenzel SE,

Zar HJ. Global strategy for asthma management and prevention: GINA executive summary. *Eur Respir J* 2008; 31(1):143-178.

85. Zhang J, Rutten FH, Cramer MJ, Lammers JW, Zuithoff NP, Hoes AW. The importance of cardiovascular disease for mortality in patients with COPD: a prognostic cohort study. *Fam Pract* 2011; 28(5):474-81.

86. Van der Molen T. Co-morbidities of COPD in primary care: frequency, relation to COPD, and treatment consequences. *Prim Care Respir J* 2010; 19(4):326-334.

87. Patel AR, Hurst JR. Extrapulmonary comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease: state of the art. *Expert Rev Respir Med* 2011; 5(5): 647-62.

88. Meyer PA, Mannino DM, Redd SC, Olson DR. Characteristics of adults dying with COPD 2002; 122(6):2003-2008.

89. Maclay JD, McAllister DA, Macnee W. Cardiovascular risk in chronic obstructive pulmonary disease. *Respirology* 2007; 12(5):634-641.

90. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, Yates JC, Vestbo J. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356(8):775-789.

91. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350(10): 1005- 1012.

92. Bednarek M, Gorecka D, Wielgomas J, Czajkowska-Malinowska M, Regula J, Mieszko-Filipczyk G, Jasionowicz M, Bijata-Bronisz R, Lempicka-Jastrzebska M, Czajkowski M, Przybylski G, Zielinski J. Smokers with airway obstruction are more likely to quit smoking. *Thorax* 2006; 61(10): 869-873.

93. Slinde F, Gronberg A, Engstrom CP, Rossander-Hulthen L, Larsson S. Body composition by bioelectrical impedance predicts mortality in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Respir Med* 2005; 99(8):1004-1009.

94. Gonzalez AV, Suissa S, Ernst P. Gender differences in survival following hospitalisation for COPD. *Thorax* 2011; 66(1):38-42.
95. Kinnula VL, Vasankari T, Kontula E, Sovijarvi A, Saynajakangas O, Pietinalho A. The 10-year COPD Programme in Finland: effects on quality of diagnosis, smoking, prevalence, hospital admissions and mortality. *Prim Care Respir J* 2011; 20(2):178-183.
96. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM. Why quality of life measures should be used in the treatment of patients with respiratory illness. *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49(1):79-82.
97. Köhler D, Fischer J, Raschke F, Schönhofer B. Usefulness of GOLD classification of COPD severity. *Thorax* 2003; 58(9):825.
98. Waschki B, Kirsten A, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H. Physical activity is the strongest predictor of allcause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011; 140(2):331-342
99. Garcia-Aymerich J, Gómez FP, Benet M, Farrero E, Basagaña X, Gayete À, Paré C, Freixa X, Ferrer J, Ferrer A, Roca J, Gáldiz JB, Sauleda J, Monsó E, Gea J, Barberà JA, Agustí À, Antó JM. Identification and prospective validation of clinically relevant chronic obstructive pulmonary disease (COPD) subtypes. *Thorax* 2011; 66(5):430-437.
100. Price DB, Tinkelman DG, Nordyke RJ, Isonaka S, Halbert RJ. Scoring system and clinical application of COPD diagnostic questionnaires. *Chest* 2006; 129(6):1531-1539.
101. Martinez FJ, Raczek AE, Seifer FD, Conoscenti CS, Curtice TG, D'Eletto T, Cote C, Hawkins C, Phillips AL. Development and initial validation of a self-scored COPD Population Screener Questionnaire (COPD-PS). *COPD* 2008; 5(2):85-95.
102. Soriano JB, Zielinski J, Price D. Screening for and early detection of chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2009; 374(9691):721-732.

103. Van Schayck CP, Loozen JM, Wagena E, Akkermans RP, Wesseling GJ. Detecting patients at a high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002; 324(7350):1370.
104. Minas M, Koukousias N, Zintzaras E, Kostikas K, Gourgoulis KI. Prevalence of chronic diseases and morbidity in primary health care in central Greece: an epidemiological study. *BMC Health Serv Res* 2010; 10:252.
105. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JB, Vermeire PA, Buist AS, Thun MJ, Connell C, Jemal A, Lee TA, Miravittles M, Aldington S, Beasley R. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27(1):188-207.
106. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Siafakas N. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125(3):892-900
107. Medinas Amorós M, Mas-Tous C, Renom-Sotorra F, Rubí-Ponseti M, Centeno-Flores MJ, Gorriz-Dolz MT. Health-related quality of life is associated with COPD severity: a comparison between the GOLD staging and the BODE index. *Chron Respir Dis*. 2009;6(2):75-80.
108. Maclay JD, McAllister DA, Mills NL, Paterson FP, Ludlam CA, Drost EM, Newby DE, Macnee W. Vascular dysfunction in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(6):513–520.
109. Hansell AL, Walk JA, Soriano JB. What do chronic obstructive pulmonary disease patients die from? A multiple cause coding analysis. *Eur Respir J* 2003; 22(5):809–814.
110. Feary JR, Rodrigues LC, Smith CJ, Hubbard RB, Gibson JE. Prevalence of major comorbidities in subjects with COPD and incidence of myocardial infarction and stroke: a comprehensive analysis using data from primary care. *Thorax* 2010; 65(11):956–962.

111. Salisbury AC, Reid KJ, Spertus JA. Impact of chronic obstructive pulmonary disease on post-myocardial infarction outcomes. *Am J Cardiol* 2007; 99(5):636–641.
112. Sabit R, Bolton CE, Edwards PH, Pettit RJ, Evans WD, McEniery CM, Wilkinson IB, Cockcroft JR, Shale DJ. Arterial stiffness and osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(12):1259e65
113. Carlin BW. COPD and associated comorbidities: a review of current diagnosis and treatment. *Postgrad Med*. 2012 ;124(4):225-40.
114. Pommer AM, Pouwer F, Denollet J, Pop VJ. Managing co-morbid depression and anxiety in primary care patients with asthma and/or chronic obstructive pulmonary disease: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012;13:6.
115. Glaab T, Vogelmeier C, Buhl R. Outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease (COPD): strengths and limitations. *Respir Res*. 2010 ;11:79.
116. Martinez CH, Raparla S, Plauschinat CA, Giardino ND, Rogers B, Beresford J, Bentkover JD, Schachtner-Appel A, Curtis JL, Martinez FJ, Han MK. Gender differences in symptoms and care delivery for chronic obstructive pulmonary disease. *J Womens Health (Larchmt)*. 2012 ;21(12):1267-74.
117. Rycroft CE, Heyes A, Lanza L, Becker K. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease: a literature review. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2012;7:457-94.