

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

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ
ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Π. ΜΠΑΡΤΖΙΩΚΑΣ
ΙΑΤΡΟΣ

ΔΙΔΙΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ
ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΛΑΡΙΣΑ 2011

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Ζωή Δανιήλ, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας
3. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας (Επιβλέπων Καθηγητής)
2. Ζωή Δανιήλ, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
3. Ιωάννης Σκουλαρίγκης, Αναπληρωτής Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
4. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός, Αναπληρωτής Καθηγητής ΜΕΘ Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
5. Πασχάλης-Αδάμ Μολυβδάς, Καθηγητής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
6. Φίλιππος Τρυποσκιάδης, Καθηγητής Καρδιολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
7. Ευτυχία Ασπροδίνη, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Φαρμακολογίας Πανεπιστημίου Θεσσαλίας

Περιεχόμενα	Σελίδες
Ευχαριστίες	6
Βιογραφικό σημείωμα	7
Συντομογραφίες	20
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	23
A. Γενικά για τη ΧΑΠ	24
1. Ορισμός	24
2. Επιδημιολογικά στοιχεία	25
3. Συχνότητα	26
4. Νοσηρότητα	27
5. Θνητότητα	27
6. Οικονομικά μεγέθη	28
7. Διάγνωση	28
8. Εκτίμηση της βαρύτητας και σταδιοποίηση	32
9. Παθογένεια	33
Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στη ΧΑΠ	36
Δυσαναλογία πρωτεϊνών – αντιπρωτεϊνών	38
Οξειδωτικό stress	39
B. Παροξύνσεις της ΧΑΠ	40
1. Γενικά	40
2. Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά των παροξύνσεων	41
3. Χαρακτηριστικά των ασθενών με συχνές παροξύνσεις	43
4. Φλεγμονή των αεραγωγών στην παρόξυνση	45
5. Ο ρόλος των παροξύνσεων στη φυσική πορεία της ΧΑΠ	46
Γ. Συνεχής παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ	48

Δ. Η ΧΑΠ ως συστηματική νόσος	50
Ε. Στατίνες και ΧΑΠ	53
1. Εισαγωγή	53
2. Μηχανισμοί δράσης	54
3. Αντιφλεγμονώδης δράση	59
4. Αντιοξειδωτική δράση	66
5. Στατίνες και ΧΑΠ	68
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	73
Εισαγωγή	74
Σκοπός της μελέτης	75
Υλικό και Μέθοδος	75
Αποτελέσματα	83
Συζήτηση	99
Συμπεράσματα	105
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	109
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	136
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	141

Ευχαριστίες

Ξεκινώντας τη συγγραφή αυτής της διδακτορικής διατριβής, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους που βρέθηκαν στα παρασκήνια για να μπορέσω εγώ να σταθώ στη σκηνή!

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή Πνευμονολογίας και Πρύτανη του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κύριο Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη, ο οποίος με δέχτηκε στην Κλινική του, μου έδωσε τη δυνατότητα να ασχοληθώ με την έρευνα στο χώρο της ιατρικής και στον οποίο χρωστάω πολλά από όσα έχω καταφέρει έως τώρα. Η παρούσα διατριβή αποτελεί καρπό προσπάθειας που σε κάθε της βήμα υποστηρίχθηκε αμέριστα από εκείνον.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Πνευμονολόγο κ. Κωνσταντίνο Κωστίκα, ο οποίος από την αρχή υπήρξε ο κύριος υπεύθυνος συντονιστής του σχεδιασμού, της οργάνωσης και της πραγματοποίησης της παρούσας διδακτορικής διατριβής. Ταυτόχρονα ήταν εκείνος ο οποίος μου δίδαξε την έρευνα στο χώρο της Ιατρικής και στον οποίο οφείλω ένα μεγάλο μέρος της έως τώρα εξέλιξής μου στον τομέα της Πνευμονολογίας.

Θα ήθελα ακόμη να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κυρία Ζωή Δανιήλ, Επίκουρο Καθηγήτρια Πνευμονολογίας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για τη συμμετοχή της στη διόρθωση και βελτίωση του κειμένου, καθώς και για τη συνολική βοήθεια και συμπαράστασή της. Ευχαριστώ επίσης τους συναδέλφους ιατρούς Ανδριάνα Πατταϊωάννου και Μάρκο Μηνά για την πολύτιμη βοήθειά τους και την ουσιαστική συμβολή τους στην επίτευξη αυτής της προσπάθειας.

Βιογραφικό σημείωμα

ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνοματεπώνυμο: Μπαρτζιώκας Κωνσταντίνος

Παρούσα Διεύθυνση: Σαλαμίνας 15, Μαρούσι, Αθήνα

Αριθμός τηλεφώνου: 6938212878

E-mail: bartziokas@gmail.com

Ημερομηνία γέννησης: 18/04/1978

Τόπος Γεννήσεως: Τρίκαλα

Υπηκοότητα: Ελληνική

ΣΠΟΥΔΕΣ

- **1996:** Απόφοιτος Ενιαίου Πολυκλαδικού Λυκείου Τρικάλων (Βαθμός απολυτηρίου: 18 ^{1/9} «Πολύ Καλά»)
- **2002:** Πτυχίο Ιατρικής Ανωτάτου Ιατρικού Ινστιτούτου του Πλέβεν (Βουλγαρία).
- **2004:** Αναγνώριση του Τίτλου Σπουδών σύμφωνα με το ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΚΕΝΤΡΟ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΕΩΣ ΤΙΤΛΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΤΗΣ ΑΛΛΟΔΑΠΗΣ (ΔΙ.Κ.Α.Τ.Σ.Α). Αριθμός πράξης:10-143/2004. (Βαθμός Πτυχίου:6,86/10, 'Λίαν Καλώς').
- **2007-σήμερα:** Υποψήφιος διδάκτορας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.
- Από το Σεπτέμβριο του 2008 είμαι Ειδικευόμενος Πνευμονολογίας στο Νοσοκομείο 'Αμαλία Φλέμινγκ'.

ΕΡΓΑΣΙΑ

23/07/2004 έως 22/07/2005. Εκπλήρωση της υποχρεωτικής υπηρεσίας υπαίθρου στο περιφερειακό ιατρείο Διαλεχτού – Κ.Υ. Πύλης ,Γ.Ν.Τρικάλων σύμφωνα με την αριθμ.Υ10γ/οικ.31811/2-4-2004 απόφαση του Υπουργείου Υγείας και Κοινωνικής Αλληλεγγύης.

15/04/2004 έως 14/07/2004. Εκπλήρωση τρίμηνης υποχρεωτικής εκπαίδευσης ως ειδικευόμενος στο Γ.Ν Τρικάλων σε τακτικά παθολογικά, χειρουργικά και καρδιολογικά εξωτερικά ιατρεία και ιατρεία επειγόντων περιστατικών

13/09/2004 έως 25/07/2005. Βοηθός Νομιάτρου για τον έλεγχο ασφαλισμένων του ΟΓΑ, σύμφωνα με την απόφαση αριθμ.4046/11-10-04 της Νομαρχιακής Αυτοδιοίκησης του Νομού Τρικάλων.

01/08/05 έως 31/10/05. Τρίμηνη εργασία ως ιατρός στην Ψυχιατρική Κλινική Οίκος Γαλήνης 'Η Αγία Αναστασία', Χ. Στοφόρου ΑΕ.

23/06/06 έως 21/09/06. Εσωτερικός βοηθός της Παθολογικής κλινικής του 404 Γενικού Στρατιωτικού Νοσοκομείου Λάρισας μισθοδοτούμενος από την Υπηρεσία και με αύξοντα αριθμό 53 στο Βιβλίο Ειδικευομένων της Παθολογικής Κλινικής. Αρ.Πρωτ.7240

19/9/2005 έως 19/09/06. Ανάθεση με σύμβαση μίσθωσης έργου στο πρόγραμμα 'Βοήθεια στο Σπίτι', της Δημοτικής Επιχείρησης Κοινωνικής Ανάπτυξης Δήμου Παλαιοκάστρου ως υπεύθυνου ιατρού,. Αριθμός απόφασης: 5568/6-5-2003

13/09/06 έως 20/09/07. Ανανέωση της προαναφερθείσας σύμβασης μίσθωσης έργου σύμφωνα με την 1/12-09-2006 απόφαση του Δημοτικού Συμβουλίου Δήμου Παλαιοκάστρου.

13/05/2004. Μέλος επιτροπής Υγειονομικής Εξέτασης και Πρακτικής Δοκιμασίας Υποψηφίων για τα ΤΕΦΑΑ ακαδημαϊκό έτους

2004-2005 σύμφωνα με το αριθμό 1661/13-5-2004 έγγραφο της Διεύθυνσης Υγείας του Νομού Τρικάλων.

1/2/2007 – 1/8/2007. Ανάθεση με σύμβαση μίσθωσης έργου μέσω του Κέντρου Ανάπτυξης Καλαμπάκας-Πύλης Α.Ε. ως ιατρού (εξωτερικού συνεργάτη) στο Δήμο Φαλώρειας.

01/08/2007 έως 31/08/2008. Ανανέωση της προαναφερθείσας σύμβασης μίσθωσης έργου σύμφωνα με την υπ' αριθμ. 191/29-11-2007 (Θέμα 10ο) απόφαση του Διοικητικού Συμβουλίου του ΚΕΝΑΚΑΠ Α.Ε. περί υπογραφής συμβάσεων έργου παροχής υπηρεσιών Ιατρών (Εξωτερικών Συνεργατών).

2005-2008. Συμμετοχή στο πρόγραμμα των σπυρομετρήσεων που πραγματοποιήθηκαν υπό την αιγίδα της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την περίοδο 2005-2006, 2006-2007 και 2007-2008.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

Δημοσιεύσεις στο PubMed

Bartziokas K, Daenas C, Preau S, Zygoulis P, Triantaris A, Kerenidi T, Makris D, Gourgoulianis KI, Daniil Z. Vibration response imaging: evaluation of rater agreement in healthy subjects and subjects with pneumonia. BMC Med Imaging. 2010 Mar 11; 10:6.

Bartziokas K, Papaioannou AI, Minas M, Kostikas K, Banya W, Daniil ZD, Haniotou A, Gourgoulianis KI. Statins and outcome after hospitalization for COPD exacerbation: A prospective study. *Pulm Pharmacology Ther.* 2011 Jun 28.

Δημοσιεύσεις εκτός Pub Med

Αλέξης Παπαδόπουλος, Μιχαέλλα Πραστίτη, Ειρήνη Πολεμίτου, **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Αντρέας Πούλλος. Ενδημικός Τύφος: Καταγραφή των επιδημιολογικών και κλινικο-εργαστηριακών χαρακτηριστικών επιβεβαιωμένων κρουσμάτων σε νοσοκομείο της Κύπρου. *CYPRUS MEDICAL JOURNAL (CMJ)* 2009, 25(3-4): 18-21.

A. Παπαδόπουλος, **Κ. Μπαρτζιώκας**, Κ. Κωστίκας. Ο ρόλος της προκαλσιτονίνης στην αντιμετώπιση των ασθενών με σήψη και λοιμώξεις του αναπνευστικού: Από την έρευνα στην κλινική πράξη. *Πνεύμων* 2010, 23(4):363-368.

ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ

- **2008** - European respiratory society annual congress 2008, Berlin, Germany. Exacerbations and Health Related Quality of Life in COPD. D. Papadopoulos, **K. Bartzioakas**, A. Damianaki, E. Ntaoukakis, N. M. Siafakas, N. Tzanakis, D. A. Makris, Kostas I. Gourgoulianis.
- **2008** - European respiratory society annual congress 2008, Berlin, Germany. VRI for the diagnosis of community acquired pneumonia: Preliminary results. **Bartzioakas Kostas**, Daenas Christos, Zygoulis Paris, Triantaris Apostolis, Demosthenes Makris, Kostas I. Gourgoulianis.
- **2008** - European respiratory society annual congress 2008, Berlin, Germany. VRI evaluation in patients and controls: Preliminary results. **Bartzioakas Kostas**, Daenas Christos, Daniil Zoi, Kerenidi Nora, Demosthenes Makris, Kostas I. Gourgoulianis
- **2008** - European respiratory society annual congress 2008, Berlin, Germany. Tc2 response at the onset of COPD exacerbations. Stelios Lazarou, Demosthenes Makris, Michael Alexandrakis, T.V Kourelis, **Kostas Bartzioakas**, Nikos Tzanakis, Despina Kyriakou, Kostas I. Gourgoulianis.
- **2010** - European respiratory society annual congress 2010, Barcelona, Spain. Statins and outcome of COPD patients after hospitalization for COPD exacerbations. **Konstantinos Bartzioakas**, Andriana I. Papaioannou, Markos Minas, Aikaterini Haniotou, Konstantinos I. Gourgoulianis and Konstantinos Kostikas.

- **2010** - European respiratory society annual congress 2010, Barcelona, Spain. Associations between clinical, laboratory and therapeutical parameters on admission and adverse outcomes in patients hospitalized for COPD exacerbations. Andriana I. Papaioannou, **Konstantinos Bartzioкас**, Markos Minas, Aikaterini Haniotou, Konstantinos I. Gourgoulianis and Konstantinos Kostikas.
- **2010** - European respiratory society annual congress 2010, Barcelona, Spain. Asthma control in Greek patients with asthma. Eirini Grammatopoulou, Aikaterini Haniotou, Pavlos Myrianthefts, **Konstantinos Bartzioкас**, George Baltopoulos, Dimitra Koutsouki.
- **2010** - European respiratory society annual congress 2010, Barcelona, Spain. Psychological distress on COPD Greek patients. Aikaterini Haniotou, Panagiota Lambrou and **Konstantinos Bartzioкас**.
- **2008** - 17^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥΠΟΛΗ. Αξιολόγηση των ευρημάτων ενός συστήματος απεικόνισης φωνητικών δονήσεων του πνεύμονα [Vibration Response Imaging (VRI)]. Χρήστος Δάνας, **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Πάρης Ζυγούλης, Απόστολος Τριαντάρης, Ζωή Δανιήλ, Θεοδώρα Κερενίδη, Δημοσθένης Μακρής, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης.
- **2009** - 35ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα. ΑΙΤΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ): ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΙΑΣ ΔΙΕΤΟΥΣ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Αικατερίνη Χανιώτου, Κωνσταντίνος Κωστίκας, Ηλίας Τσαντήλας, Κωνσταντίνα Γιαννακοπούλου, Αναστάσιος Δαμιανός και Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης.

- **2009** - 35ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα. ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ ΚΑΙ ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ. Αικατερίνη Χανιώτου, Ανδρέας Ασημάκος, Κωνσταντίνα Γιαννακοπούλου, **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Ηλίας Τσαντήλας, Παναγιώτα Λάμπρου και Αναστάσιος Δαμιανός.
- **2009** - 35ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Αθήνα. ΨΥΧΟΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΧΡΟΝΙΩΝ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ ΣΤΟ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝ. Αικατερίνη Χανιώτου, **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Ανδρέας Ασημάκος, Κωνσταντίνα Γιαννακοπούλου, Γεώργιος Δότης, Παναγιώτα Λάμπρου και Αναστάσιος Δαμιανός.
- **2009** - 18^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ. ΗΛΕΚΤΡΟΚΑΡΔΙΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΛΟΙΜΩΔΗ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΜΙΑΣ ΔΙΕΤΟΥΣ ΑΝΑΔΡΟΜΙΚΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ. **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Αικατερίνη Χανιώτου, Κωνσταντίνος Κωστίκας, Ηλίας Τσαντήλας, Στυλιανός Μιχαηλίδης, Αναστάσιος Δαμιανός και Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης.
- **2010** - ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΡΟΓΧΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ, ΑΘΗΝΑ, Τρίτη 4-05-2010, Αμφιθέατρο Ν.Ν.Θ.Α. Διερεύνηση διιδρωματικής πλευριτικής συλλογής στα πλαίσια πολυορογονίτιδας σε νεαρό ασθενή. Παπαδόπουλος Α., **Μπαρτζιώκας Κ.**, Λάμπρου Π., Χανιώτου Α., Αθανασιάδης Γ., Μπαρμπάτη Κ., Μουρτζούκου Ε. και Δαμιανός Α.
- **2010** - 19^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ, Ρόδος, 2010. Συσχετίσεις ανάμεσα σε κλινικές εργαστηριακές και θεραπευτικές παραμέτρους κατά την εισαγωγή των ασθενών με

παρόξυνση ΧΑΠ και κακής έκβασης της παρόξυνσης. Α. Παπαϊωάννου, **Κ. Μπαρτζιώκας**, Μ. Μηνάς, Α. Χανιώτου, Κ.Ι. Γουργουλιάνης και Κ. Κωστίκας.

- **2010** - 19^ο ΠΑΝΕΛΛΗΝΙΟ ΣΥΝΕΔΡΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ, Ρόδος, 2010. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗΝ ΕΚΒΑΣΗ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ ΜΕΤΑ ΑΠΟ ΤΗ ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΤΟΥΣ ΓΙΑ ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ. **Κωνσταντίνος Μπαρτζιώκας**, Ανδριάννα Ι. Παπαϊωάννου, Μάρκος Μηνάς, Αικατερίνη Χανιώτου, Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης και Κωνσταντίνος Κωστίκας.

ΔΙΔΑΚΤΙΚΟ ΕΡΓΟ

09/11/2004. Υπεύθυνος εκπαιδευτής σε <<Θέματα ΠΣΕΑ έτους 2004>> (Θεωρητικά – Πρακτικά) στη Λέσχη Αξιωματικών Φρουράς Τρικάλων, Αρ.Πρωτ.5324/4/7Γ.

ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΑ ΣΕΜΙΝΑΡΙΑ

2005: Βασικές Αρχές της Επείγουσας Ιατρικής – BLS, 27-28 Μάιος, 2005
Πύλη Τρικάλων

2006: Παρακολούθηση και επιτυχής ολοκλήρωση του Advanced Trauma Life Support ATLS (European Resuscitation Council), Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας, 16-17 Ιουνίου 2006.

2007: Παρακολούθηση του 23ου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου με θέμα 'Επείγουσα Πνευμονολογία 2007' της Ελληνικής Βρογχολογικής Εταιρείας που έγινε στην Αθήνα στις 3 και 4 Μαρτίου 2007.

2009: 13th State of the Art, Interdisciplinary review course on pulmonary diseases critical care Emergency Medicine & Nursing Care

2010: 14th State of the Art, Interdisciplinary review course on pulmonary diseases critical care Emergency Medicine & Nursing Care

2011: 15th State of the Art, Interdisciplinary review course on pulmonary diseases critical care Emergency Medicine & Nursing Care

2010: Παρακολούθηση εκπαιδευτικού προγράμματος με θέμα "Bronchoscopy: Science, Technique and Art" held on July 2nd – 4th, 2010, at Athens, Greece.

ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΑ ΠΡΩΤΟΚΟΛΛΑ

2010: Συμμετοχή στο Ερευνητικό πρόγραμμα GOLDEN το έτος 2010

2011: Συμμετοχή στο Ευρωπαϊκό Ερευνητικό πρόγραμμα COPDAUDIT για το έτος 2011

2011: Συμμετοχή στο πρόγραμμα καταγραφής ασθενών με καρκίνο πνεύμονα της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΣΥΝΕΔΡΙΩΝ

2006: 'Ημέρες Πνευμονολογίας 2006', 22-24 Σεπτεμβρίου 2006 (Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας).

2007: 'Ημέρες Πνευμονολογίας 2007', 21-23 Σεπτεμβρίου 2007 που οργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και πραγματοποιήθηκε στο Βόλο.

2008: ‘Ημέρες Πνευμονολογίας 2008’, 12-14 Σεπτεμβρίου 2008 που οργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και πραγματοποιήθηκε στο Μουζάκι Palace.

2009: ‘Ημέρες Πνευμονολογίας 2009’, 12-14 Σεπτεμβρίου 2009 που οργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και πραγματοποιήθηκε στην αίθουσα της Δημοτικής Βιβλιοθήκης Κατσίγρα .

2010: ‘Ημέρες Πνευμονολογίας 2010’, 10-11 Σεπτεμβρίου 2010 που οργανώθηκε από την Πνευμονολογική Κλινική του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας και πραγματοποιήθηκε στον Ασπροπόταμο Τρικάλων .

2007: 2ο Πολυθεματικό Μετεκπαιδευτικό Σεμινάριο Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας που πραγματοποιήθηκε στη Χαλκιδική από 25 έως 28 Μαΐου 2007.

2007: 10ο Καρδιολογικό Συνέδριο Κεντρικής Ελλάδος, που πραγματοποιήθηκε στη Λάρισα στις 11-14 Οκτωβρίου 2007.

2007: Συμμετοχή στην ημερίδα με θέμα: ‘Η Θρομβοεμβολική Νόσος υπό το πρίσμα της Ιατρικής Βασισμένης σε Ενδείξεις’, που πραγματοποιήθηκε στο Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων στις 24 Νοεμβρίου 2007.

2007: Παρακολούθηση των εργασιών του 16ου Πανελληνίου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος, το οποίο πραγματοποιήθηκε στο ξενοδοχείο Hilton από 6-9 Δεκεμβρίου 2007.

2010: Παρακολούθηση των εργασιών του 19ου Πανελληνίου Συνεδρίου Νοσημάτων Θώρακος, το οποίο πραγματοποιήθηκε στη Ρόδο και στο ξενοδοχείο Rodos Palace από 21-24 Οκτωβρίου 2010.

2008: ‘Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας από τη Θεωρία στη Πράξη’ που πραγματοποιήθηκε στο Αμφιθέατρο του ΠΠΓΝΛ στις 23/02/2008.

2008: Συμμετοχή στο 8ο παιδιατρικό συμπόσιο κεντρικής Ελλάδος Λάρισα στις 12&13 Απριλίου 2008 στο ξενοδοχείο Grecotel Larisa Imperial.

2008: Παρακολούθηση του πρώτου Μετεκπαιδευτικού Κύκλου Εξειδίκευσης που διοργανώθηκε από το Εργαστήριο Μοριακής Μικροβιολογίας του Ινστιτούτου Βιοιατρικής Έρευνας & Τεχνολογίας σε συνεργασία με το εργαστήριο Φαρμακολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας 2007-2008.

2008: Παρακολούθηση του 11ο Θεματικό Συνέδριο Εντατικής Θεραπείας και Επείγουσας Ιατρικής: Κλινικές Περιπτώσεις και Σπάνια Νοσήματα που πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα 251 Γ.Ν.Α. στις 28 και 29 Νοεμβρίου 2008.

2008: Παρακολούθηση της Ημερίδας με Θέμα: 'Ψυχιατρικές Διαταραχές στην Πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας' που πραγματοποιήθηκε στην Λάρισα το Σάββατο 1 Νοεμβρίου 2008 στο Συνεδριακό Κέντρο του ΤΕΙ Λάρισας.

2009: Παρακολούθηση του 10ου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου Πνευμονολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων που πραγματοποιήθηκε στη Λευκάδα, 11-14 Ιουνίου 2009.

2010: Συμμετοχή στο 2ο Πανελλήνιο Συνέδριο για τις διαταραχές του ύπνου και το μη επεμβατικό αερισμό, το οποίο πραγματοποιήθηκε στην Αθήνα από 5-6 Μαρτίου 2010.

2010: Παρακολούθηση του 18ου Μετεκπαιδευτικού Σεμιναρίου με θέμα: Συχνές Ερωτήσεις στην Πνευμονολογία, που έγινε στην Αθήνα από 18/1/2010 μέχρι 22/3/2010. Αθήνα 22 Μαρτίου 2010.

2010: European respiratory society annual congress 2008, Barcelona, Spain.

2011: Παρακολούθηση του εκπαιδευτικού σεμιναρίου 'Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία: Συνδυάζοντας την τεκμηριωμένη θεωρία με την κλινική πράξη' που έλαβε χώρα στο Βόλο 20-22 Μαΐου 2011.

Συντομογραφίες

ΔΜΣ: δείκτης μάζας σώματος

CCIS: Carlson's Comorbidity Index Score

ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

FEF25-75: βίαιη εκπνευστική ροή στη μέση 50% του FVC

FEV1: Forced Expiratory Volume in 1 second (δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο)

FiO₂: κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου

FVC: Forced Vital Capacity (δυναμικά εκπνεόμενη ζωτική χωρητικότητα)

FiO₂: κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου

SGRQ: Saint George's Respiratory Questionnaire

ΕΚΣ: Εισπνεόμενα Κορτικοστεροειδή

ΜΔΒΑ: β2-αγωνιστές μακράς δράσης

ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης

PaCO₂: μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στα αρτηριακά αέρια αίματος

PaO₂: μερική πίεση του οξυγόνου στα αρτηριακά αέρια αίματος

HRQoL: Health Related Quality of Life (Σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής)

EBC: exhaled breath condensate (συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα)

TNF-α: Tumour necrosis factor α (παράγοντας νέκρωσης των όγκων α)

CRP: C-reactive protein (C- αντιδρώσα πρωτεΐνη)

GOLD: global initiative for chronic obstructive lung disease (παγκόσμια πρωτοβουλία για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια)

IFN-γ: interferon gamma (ιντερφερόνη-γ)

IL: interleukin (ιντερλευκίνη, π.χ. IL-3, IL-6 κ.λπ.)

LTB4: λευκοτριένιο B4

NO: nitrogen oxide (μονοξείδιο του αζώτου)

ROS: reactive oxygen species (δραστικές ρίζες οξυγόνου)

SD: standard deviation (σταθερά απόκλιση)

HMG-CoA : 3-Hydroxy 3-Methylglutaryl Coenzyme A

CAD : Cardiovascular Disease (Καρδιοαγγειακή νόσος)

GGPP : Geranylgeranyl- Pyrophosphates

FPP : farnesylpyrophosphates

GTP : Guanosine- Triphosphate

Rho : Ras homolog gene family

RhoA : Ras homolog gene family, member A

PPARs : Peroxime Proliferative Activated Receptors (Ενεργοί υποδοχείς των υπερξειδισωματιδιακών πολλαπλασιαστών)

NFKB : Nuclear Factor Kappa B (Πυρηνικός παράγοντας Κάπα β)

MHC-II : Major Histocompatibility Complex II (Μείζων σύμπλεγμα Ιστοσυμβατότητας)

LFA-1 : Lymphocyte Function associated Antigen-4 (Αντιγόνο σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1)

ICAM : Intercellular Adhesion Molecules (Ενδοκυττάριο μόριο προσκόλλησης – 1)

eNOS : endothelial Nitric Oxide Synthase (Ενδοθηλιακή συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου)

iNOS : inducible Nitric Oxide Synthase (Επαγωγίμη συνθετάση του μονοξειδίου του αζώτου)

Th: T helpers (T λεμφοκύτταρα βοηθητικού τύπου)

PAF: Platelet Activator Factor (παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων)

BAL: Bronchoalveolaren lavage (βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)

TGF-β: Αυξητικός μετατρεπτικός παράγοντας-β

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. Γενικά για τη ΧΑΠ

Ορισμός ΧΑΠ

Ο ορισμός της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), σύμφωνα με την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη ΧΑΠ (Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, GOLD) (1), είναι ο ακόλουθος: ‘...Είναι μια νοσολογική οντότητα, που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, με ορισμένες συστηματικές επιπλοκές οι οποίες μπορεί να επιδεινώσουν τη βαρύτητα της νόσου σε ορισμένα άτομα, και η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Η απόφραξη συνήθως εμφανίζει προοδευτική επιδείνωση και σχετίζεται με μια παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια, η οποία προκαλείται κατά κύριο λόγο από το κάπνισμα.’

Η ΧΑΠ είναι μια σύνθετη νόσος που περιλαμβάνει περισσότερες από μία κλινικές οντότητες με κοινό χαρακτηριστικό την απόφραξη των αεραγωγών. Οι κλασσικές περιγραφές της νόσου διακρίνουν τους ασθενείς με ΧΑΠ σε δύο βασικές κατηγορίες: τους καθ’ υπεροχή χρόνιους βρογχιτιδικούς (blue bloaters) και τους καθ’ υπεροχή εμφυσηματικούς (pink puffers).

Η Χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται κλινικά ως μια κλινική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από χρόνια βήχα με απόχρεμψη τις περισσότερες ημέρες της εβδομάδας, τουλάχιστον 3 μήνες το χρόνο, για 2 διαδοχικά χρόνια και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια παραγωγικού βήχα (2).

Το εμφύσημα αποτελεί μια παθολογοανατομική οντότητα χαρακτηριζόμενη από την παρουσία μόνιμης δομικής καταστροφής των αεροχώρων περιφερικά από το τελικό βρογχιόλιο χωρίς εμφανή ίνωση (3). Διακρίνεται σε:

Κεντρολοβιώδες

- σε καπνιστές
- κυρίως στις κορυφές

Πανλοβιώδες

- σε έλλειψη α1-αντιθρυψίνης
- κυρίως στις βάσεις

Σε ασθενείς με ΧΑΠ και οι δύο καταστάσεις μπορεί να υπάρχουν όμως ,η σχετική συνεισφορά του ενός νοσήματος ,σε σχέση με το άλλο είναι δύσκολο να καταγραφεί.

Επιδημιολογικά στοιχεία

Η ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) είναι κυρίαρχη αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως και αποτελεί ένα σημαντικό κοινωνικό και οικονομικό πρόβλημα ολοένα και αυξανόμενο. Αποτελεί την τέταρτη αιτία θανάτου στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη και η θνητότητα της διπλασιάστηκε στις γυναίκες τα προηγούμενα 20 έτη (4). Κατέχει ακόμη το μεγαλύτερο ποσοστό θνητότητας από τις αναπνευστικές παθήσεις, οι οποίες αποτελούν την τρίτη αιτία θανάτου (8%) ανάμεσα στις χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης. Τα επόμενα χρόνια αναμένεται να αυξηθεί η επίπτωση και η θνητότητα της ΧΑΠ (5). Το 2004 οι American Thoracic Society (ATS) και European Respiratory Society (ERS), θέσπισαν οδηγίες για τη ΧΑΠ (6). Μια παγκόσμια προσπάθεια για τη γνωστοποίηση της ΧΑΠ έχει ξεκινήσει από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) και άλλες οργανώσεις (αναπνευστικές, αλλεργιολογικές και κοινότητες γενικής ιατρικής, ασθενείς και κυβερνητικές οργανώσεις στα πλαίσια της Global Alliance against chronic Respiratory

Diseases (GARD) (7). Παρ' όλα αυτά η ΧΑΠ παραμένει μια άγνωστη νόσος τόσο από το κοινό, όσο και από τους φορείς δημόσιας υγείας και τις κυβερνητικές πολιτικές.

Συχνότητα

Η συχνότητα της νόσου εξαρτάται από τον ορισμό και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται για τον καθορισμό της. Ο υπολογισμός βασίζεται στον περιορισμό της ροής γιατί τα συμπτώματα και η εκτίμηση της κλινικής καταστάσεως από τον κλινικό ιατρό στερούνται ευαισθησίας και ειδικότητας. Μετά βρογχοδιαστολή $FEV_1/FVC < 70\%$ σε συνδυασμό με μια $FEV_1 < 80\%$ προβλεπόμενου, σε κάποιο άτομο με βήχα παραγωγικό με ή χωρίς δύσπνοια και έκθεση σε παράγοντες κινδύνου θέτει την διάγνωση (8). Τα καλύτερα διαθέσιμα αποτελέσματα μέχρι στιγμής προέρχονται από τη μελέτη NHANES III μία μεγάλη εθνική ανασκόπηση που έγινε στις ΗΠΑ από το 1988 έως το 1994 (9) (10). Στις ΗΠΑ σε ανθρώπους ηλικίας 25-75 ετών η υπολογιζόμενη συχνότητα της ήπιας ΧΑΠ ($FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \geq 80\%$) ήταν 6,9%, της μέτριας ($FEV_1/FVC < 70\%$ $FEV_1 \leq 80\%$) ήταν 6,6%. Η συχνότητα και των δυο, ήπιας και μέτριας ΧΑΠ, ήταν υψηλότερη σε άνδρες παρά σε γυναίκες, σε λευκούς παρά σε μαύρους και αυξάνεται βαθμιαία με την ηλικία (9). Στη μελέτη NHANES III , η ΧΑΠ υπολογίστηκε ότι υπήρχε σε 14,2% λευκούς ενεργούς καπνιστές 6,9% πρώην καπνιστές και 3,3% μη καπνιστές. Μεταξύ των λευκών γυναικών η συχνότητα του περιορισμού της ροής ήταν 13,6% σε καπνίστριες, 6,8% σε πρώην καπνίστριες και 3,15% σε μη καπνίστριες (10). Λιγότεροι από 50% των ατόμων με ΧΑΠ των οποίων διάγνωση βασίστηκε

στον περιορισμό της ροής, είχαν διάγνωση ιατρού και παραδόξως αυτό δεν ίσχυε μόνο για την ήπια μορφή της νόσου .

Νοσηρότητα

Τα δεδομένα της νοσηρότητας περιλαμβάνουν επισκέψεις σε ιατρούς στα επείγοντα περιστατικά και νοσηλεία στα νοσοκομεία. Αυτά τα δεδομένα δεν είναι εύκολα διαθέσιμα και συνήθως είναι λιγότερο αξιόπιστα από την θνητότητα. Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα αφορούν κυρίως, την νοσηρότητα της νόσου, που αυξάνεται με την ηλικία και είναι ακόμη μεγαλύτερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Ο κίνδυνος για εισαγωγή στο νοσοκομείο αυξάνεται όσο ελαττώνεται η λειτουργικότητα των πνευμόνων και όταν είναι παρόντα συμπτώματα από χρόνια νόσο των πνευμόνων (11). Ο κίνδυνος για εισαγωγή αυξάνεται επίσης στα χαμηλότερα κοινωνικοοικονομικά στρώματα (12).

Η νοσηρότητα έχει την τάση να αυξάνεται στο μέλλον και αυτό οφείλεται όχι μόνο στην αλλαγή των καπνιστικών συνηθειών των ανθρώπων αλλά και στην μεγαλύτερη γήρανση του πληθυσμού (1).

Θνητότητα

Δεδομένα για την θνητότητα στην νόσο είναι ελλιπή εξαιτίας της ατελούς καταγραφής. Η θνητότητα στην ΧΑΠ είναι πολύ μικρή κάτω από την ηλικία των 45 ετών και αυξάνεται σταδιακά με αυτή. Είναι η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως και υπολογίζεται να γίνει η τρίτη το 2020 (13).

Οικονομικά μεγέθη

Η ΧΑΠ είναι μία πολυδάπανη νόσος με τις υπολογιζόμενες συνολικές δαπάνες να αγγίζουν το ποσό των 23,9 δισεκατομμυρίων δολαρίων στις ΗΠΑ το 1993, εκ των οποίων τα 14,7 δισεκατομμύρια δολάρια να οφείλονται στις άμεσες και τα 9,2 δις στις έμμεσες ιατρικές δαπάνες (14). Το άμεσο κόστος της νόσου αναφέρεται στην αξία των υπηρεσιών υγείας, σε σχέση με την πρόληψη, τη διάγνωση, τη θεραπευτική αντιμετώπιση και αποκατάσταση της νόσου. Σημαντικοί παράγοντες που συμμετέχουν στο άμεσο κόστος είναι ακόμη οι νοσηλείες στο νοσοκομείο, τα φάρμακα και η οξυγονοθεραπεία. Το έμμεσο κόστος αναφέρεται στην εφήμερη ανικανότητα, την απώλεια εργασίας, την πρόωρη θνητότητα, και τη δαπάνη για τη φροντίδα από το περιβάλλον ή την οικογένεια (14). Όταν το κόστος για την νόσο συγκρίνεται στις διάφορες χώρες παρατηρείται μια εκπληκτική ομοιότητα. Το κατά κεφαλή κόστος ήταν \$65 για UK, 60\$ για Σουηδία, και 87\$ για τις ΗΠΑ. Η ΧΑΠ είναι πιο δαπανηρή από το Άσθμα και ανάλογα με την χώρα, 50-75% του κόστους δαπανάται για τις παροξύνσεις της νόσου (1), οι οποίες και αποτελούν το μεγαλύτερο φορτίο στα συστήματα υγείας των αναπτυσσόμενων χωρών.

Διάγνωση

Όπως ήδη αναφέρθηκε η χρόνια απόφραξη των αεραγωγών που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ οφείλεται σε ένα συνδυασμό απόφραξης μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και καταστροφής πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα), ο βαθμός συμμετοχής καθενός από τα οποία ποικίλει από άτομο σε άτομο. Τα συμπτώματα που χαρακτηρίζουν τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ είναι ο βήχας, η απόχρεμψη και η δύσπνοια στην κόπωση. Η

διάγνωση της ΧΑΠ πρέπει να θεωρηθεί πιθανή, σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει ένα από παραπάνω συμπτώματα, ιστορικό έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου (έκθεση σε καπνό τσιγάρων και μολυσματικά αέρια περιβάλλοντος ή εργασίας) και αποφρακτικού τύπου σπιρομέτρηση.

Βήχας και απόχρεμψη: Η παρουσία βήχα και απόχρεμψης (για περισσότερο από 3 μήνες για 2 συναπτά έτη) είναι η κατάσταση που χαρακτηρίζει τη χρόνια βρογχίτιδα (6). Στο γενικό πληθυσμό η επίπτωση του χρόνιου βήχα ή της απόχρεμψης κυμαίνεται από 15-44% στους άνδρες και από 6-17% στις γυναίκες (15). Τα συμπτώματα αυξάνονται με την ηλικία και σχετίζονται με την καπνιστική συνήθεια (~60% των καπνιστών ηλικίας >60 ετών αναφέρουν τα παραπάνω συμπτώματα) καθώς και με την παρουσία άλλων παραγόντων κινδύνου (επαγγελματική έκθεση, λοιμώξεις αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία, ατμοσφαιρική ρύπανση). Ο βήχας μπορεί να προηγείται ή να εμφανίζεται ταυτόχρονα με την έναρξη της δύσπνοιας και συμβαίνει σε συνδυασμό με τη δύσπνοια στο 75% των ασθενών με ΧΑΠ. Η διακοπή του καπνίσματος προκαλεί λύση του βήχα στο 94% των καπνιστών. Ωστόσο, ο περιορισμός της ροής αέρα συνήθως επιμένει. Ο βήχας είναι συνήθως χειρότερος το πρωί, αλλά δεν παρατηρείται αύξηση του νυχτερινού βήχα στη σταθεροποιημένη ΧΑΠ, σε αντίθεση με το άσθμα.

Η *απόχρεμψη* είναι ένα συχνό χαρακτηριστικό της ΧΑΠ, αν και δεν εμφανίζεται σε όλους τους ασθενείς. Τα πτύελα είναι συνήθως λευκόχρωα ή γκρι ενώ μπορούν να γίνουν βλεννοπυώδη, πρασινόχρωα ή λευκόχρωα κατά τις παροξύνσεις. Ωστόσο, μερικοί ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν επίμονη πυώδη απόχρεμψη που μπορεί να σχετίζεται με μικροβιακό αποικισμό των αεραγωγών.

Δύσπνοια: Η δύσπνοια είναι το πιο σημαντικό σύμπτωμα στους ασθενείς με ΧΑΠ και αποτελεί τη συνηθέστερη αιτία αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Χαρακτηριστικά είναι μόνιμη και σταδιακά επιδεινούμενη. Σε αντίθεση με το άσθμα, όπου η δύσπνοια ποικίλει, στη ΧΑΠ είναι σχεδόν σταθερή, παρόλο που μερικοί ασθενείς αναφέρουν μια μεταβλητότητα και ιδιαίτερα ότι η δύσπνοια είναι χειρότερη το πρωί. Η δύσπνοια γίνεται συνήθως αρχικά εμφανής στην ανηφόρα ή το ανέβασμα σκαλιών, τη μεταφορά φορτίων ή στο βιαστικό βάδισμα στην ευθεία. Η εμφάνιση δύσπνοιας υποδηλώνει μέτρια προς σοβαρή διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας. Όταν ο ασθενής αναζητήσει ιατρική βοήθεια, η FEV1 έχει μειωθεί κατά 1-1,5 λίτρο σε ένα μέσο άντρα (30-45% της προβλεπόμενης τιμής). Οι ασθενείς με ΧΑΠ πιθανώς να προσαρμόζουν τη δύσπνοιά τους και τη συμπεριφορά τους ώστε να ελαχιστοποιούν το αίσθημα της δύσπνοιας [βιβλίο], σε τιμές, όμως, της FEV1 <30%, οι ασθενείς είναι δυσπνοϊκοί στην παραμικρή προσπάθεια. Η κλίμακα δύσπνοιας της Medical Research Council (MRC), αποτελεί μια έγκυρη επιδημιολογική κλίμακα με πολύ καλή συσχέτιση με άλλες παραμέτρους τις κατάστασης υγείας και βοηθά στην πρόβλεψη της χρήσης των συστημάτων υγείας και της θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ, με μεγαλύτερη ακρίβεια από ότι η FEV1 (16).

Τα συμπτώματα διαφέρουν από άτομο σε άτομο και συχνά υποδιαγιγνώσκονται. Ακόμη και σε προχωρημένα στάδια της νόσου, όλοι οι ασθενείς δεν παραπονιούνται για τα ίδια συμπτώματα. Υπάρχει πτωχή συσχέτιση μεταξύ των συμπτωμάτων και της υποκείμενης πνευμονικής λειτουργίας και συχνά ένα σημαντικό ποσοστό της αναπνευστικής ικανότητας έχει αποκλειστεί πριν γίνει η διάγνωση της ΧΑΠ. Πάντως η καλύτερη μέθοδος

καταγραφής της απόφραξης των αεραγωγών και απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση της νόσου είναι η σπιρομέτρηση, καθώς αποτελεί την πιο ευρέως διαδεδομένη και αναπαραγώγιμη εξέταση της πνευμονικής λειτουργίας (4). Καθώς η ΧΑΠ αναπτύσσεται σε χρόνιους καπνιστές μέσης ηλικίας, συχνά οι ασθενείς πάσχουν και από ποικίλα άλλα νοσήματα που σχετίζονται με το κάπνισμα και την ηλικία (17).

Η διάγνωση λοιπόν απαιτεί σπιρομέτρηση, μέτρηση της FEV1/FVC <0,7 μετά από βρογχοδιαστολή καθώς επίσης και το γεγονός ότι ο περιορισμός στην ροή δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος. Η μέτρηση της αναπνευστικής λειτουργίας (σπιρομέτρηση) είναι σημαντική τόσο στη διάγνωση όσο και στη σταδιοποίηση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και γίνεται σε όλους τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ΧΑΠ. Η σπιρομέτρηση καταγράφει τον όγκο του βίαια εκπνεόμενου αέρα από το σημείο της μέγιστης εισπνοής (FVC), και τον όγκο του αέρα που εκπνέεται κατά το 1^ο δευτερόλεπτο αυτής της προσπάθειας (FEV1), ενώ παράλληλα υπολογίζεται και το πηλίκo FEV1/FVC. Οι μετρήσεις που καταγράφονται, υπολογίζονται συγκρινόμενες με τιμές αναφοράς βασισμένες στην ηλικία, το ύψος, το φύλο και τη φυλή. Τυπικά ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μειωμένες τόσο την FEV1 όσο και τη FVC. Η απόφραξη των αεραγωγών στη ΧΑΠ δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Ορισμένοι ασθενείς μπορεί να παρουσιάζουν κάποιου βαθμού αναστρεψιμότητα μετά την εισπνοή ενός βραχείας δράσης β2 αγωνιστή. Στόχοι μιας δοκιμασίας αναστρεψιμότητας είναι:

- να διακριθούν οι ασθενείς εκείνοι με σημαντική αναστρεψιμότητα, όπου υπάρχει υποκείμενο άσθμα

- να προσδιορισθεί η μετά από βρογχοδιαστολή FEV1, η οποία είναι ο καλύτερος δείκτης μακροχρόνιας πρόγνωσης
- να προσδιορισθεί η καλύτερη εφικτή πνευμονική λειτουργία.

Αύξηση της FEV1 και/ή της FVC $\geq 12\%$ της βασικής τιμής και $\geq 200\text{ml}$ αποτελεί θετική βρογχοδιασταλτική απάντηση ενώ η ύπαρξη απόφραξης των αεραγωγών ορίζεται με την παρουσία πηλίκου FEV1/FVC < 0.7 μετά βρογχοδιαστολή (18).

Εκτίμηση της βαρύτητας και σταδιοποίηση

Η εκτίμηση της σοβαρότητας της ΧΑΠ βασίζεται στην καταγραφή της

- Βαρύτητας των συμπτωμάτων
- Βαθμού απόφραξης αεραγωγών
- Συχνότητας και βαρύτητας παροξυσμών
- Εμφάνισης επιπλοκών (αναπνευστική ανεπάρκεια, δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, απώλεια βάρους)
- Γενικής κατάστασης υγείας
- Αριθμού χρησιμοποιούμενων φαρμάκων

Ιδιαίτερα η σπιρομετρική ταξινόμηση έχει αποδειχθεί χρήσιμη για την παρακολούθηση της πορείας της ΧΑΠ και σχετίζεται άμεσα με την εξέλιξη της ποιότητας ζωής των ασθενών (19) την εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των διαφόρων φαρμάκων (20), την παρακολούθηση των εξάρσεων (21) (22) και της θνητότητας της νόσου (23). Ως εκ τούτου πρέπει και οφείλει να είναι διαθέσιμη ευρύτερα στις διάφορες υπηρεσίες υγείας (24) και όχι μόνο σε εξειδικευμένα κέντρα. Εκτός του FEV1, ο BMI (25) (26) καθώς και ο βαθμός της δύσπνοιας (27) έχουν προταθεί ως προγνωστικοί δείκτες για την επιβίωση

και πρέπει να χρησιμοποιούνται. Ο BMI εύκολα υπολογίζεται εάν διαιρέσουμε το βάρος του ασθενούς σε kg δια του ύψους του σε m².

ΣΠΙΡΟΜΕΤΡΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΗΣ ΧΑΠ

Σοβαρότητα	FEV1/FVC (μετά βρογχοδιαστολή)	FEV1 (% Προβλεπόμενου)
Ασθενείς σε κίνδυνο με κάπνισμα ή με έκθεση σε μολυσματικά αέρια με βήχα, απόχρεμψη, δύσπνοια ή οικογενειακό ιστορικό αναπνευστικής νόσου	>0.7	≥ 80
Ήπια ΧΑΠ	<0.7	≥ 80
Μέτρια ΧΑΠ	<0.7	50 - 79
Σοβαρή ΧΑΠ	<0.7	30 - 49
Πολύ σοβαρή ΧΑΠ	<0.7	<30 ή <50 + Αναπνευστική ή Δεξιά Καρδιακή Ανεπάρκεια

FEV1=Βίαια εκπνεόμενα όγκος σε ένα λεπτό

FVC=Βίαια ζωτική χωρητικότητα

Παθογένεια της ΧΑΠ

Το κάπνισμα του τσιγάρου είναι αποδεδειγμένα ο σπουδαιότερος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου (8) (28) (29) (30). Είναι σημαντική η διάρκεια της ολικής επιβάρυνσης των εισπνεόμενων σωματιδίων. Κάθε τύπος σωματιδίων που έχει σχέση, με το μέγεθος και την σύσταση

του, μπορεί να συνεισφέρουν με διαφορετική βαρύτητα στον κίνδυνο και ο συνολικός κίνδυνος είναι αναπόσπαστος από την έκθεση στα εισπνεόμενα σωματίδια. Για παράδειγμα το κάπνισμα του τσιγάρου (ενεργητικό και παθητικό). Εσωτερική και εξωτερική ρύπανση και επαγγελματική έκθεση πιθανά δρουν αθροιστικά και αυξάνουν τον κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου. Μια έκθεση σε 40 pack-years η και περισσότερα είναι ιδιαίτερα προδιαθεσική (1).

Οι καπνιστές με προϋπάρχουσα υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών (όπως καθορίζεται από αυξημένη ευαισθησία στην εισπνεόμενη μεταχολίνη) ακόμα και απουσία κλινικού άσθματος έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν ΧΑΠ από αυτούς που δεν έχουν (31) (32). Χαμηλό βάρος σώματος, αναπνευστικά προβλήματα στην παιδική ηλικία, έκθεση σε παθητικό κάπνισμα, έκθεση σε ατμοσφαιρικούς και επαγγελματικούς ρύπους (μέταλλα μικροσωματίδια βάμβακος, χημικά πχ. κάδμιο) είναι μερικοί από τους παράγοντες που συνεισφέρουν στην ΧΑΠ αν και είναι ελάσσονος σημασίας συγκρινόμενοι με το κάπνισμα. Ο καπνός από την καύση βιομάζας είτε για μαγειρική, είτε για θέρμανση, συνεισφέρει σημαντικά στην ανάπτυξη της νόσου ιδιαίτερα στις υποανάπτυκτες χώρες.

Γενετικοί παράγοντες επίσης συνεισφέρουν. Η καλύτερα καθορισμένη γενετική διαταραχή είναι η ανεπάρκεια της α1 αντιθρυψίνης, που αποτελεί ένα σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης εμφυσήματος, σε μη καπνιστές και μείζον προδιαθεσικό παράγοντα για ανάπτυξη του νοσήματος σε καπνιστές (33) (28). Σε άτομα με γενετική προδιάθεση η εισπνοή αυτών των τοξικών ουσιών που προαναφέραμε, πυροδοτεί μια φλεγμονώδη αντίδραση στους αεραγωγούς και στις κυψελίδες. Σε αυτή τη διεργασία φαίνεται να μεσολαβεί

η αυξημένη δραστηριότητα της πρωτεάσης και η ελάττωση της αντιπρωτεάσης.

Σε ανθρώπους με ΧΑΠ, ενεργοποιημένα ουδετερόφιλα και αλλά φλεγμονώδη κύτταρα (IL-8, LTB₄) απελευθερώνουν πρωτεάσες σαν ένα μέρος της φλεγμονώδους διεργασίας. Η δραστηριότητα της πρωτεάσης ξεπερνάει την δραστηριότητα της αντιπρωτεάσης και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την καταστροφή του συνδετικού ιστού του πνευμονικού παρεγχύματος και την υπερέκκριση βλέννας (34).

Το κάπνισμα έχει σημαντική επίδραση στην οξειδοαναγωγική κατάσταση του οργανισμού. Η αύξηση του οξειδωτικού stress οδηγεί σε αδρανοποίηση των αντιπρωτεασών, επιθηλιακή βλάβη των αεροχώρων, υπερέκκριση βλέννης, αυξημένη διείσδυση ουδετερόφιλων στο πνευμονικό παρέγχυμα και αυξημένη έκφραση προφλεγμονωδών μεσολαβητών (35). Παράλληλα, παρατηρείται αύξηση των φλεγμονωδών κυττάρων του περιφερικού αίματος, συμπεριλαμβανομένων των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων (36). Επιπροσθέτως, ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αυξημένα ουδετερόφιλα στο πνευμονικό παρέγχυμα, αυξημένη έκφραση ουδετερόφιλων στο περιφερικό αίμα και αύξηση στον παράγοντα TNF- α . Ασθενείς με χρόνια απόφραξη των αεραγωγών παρουσιάζουν τέλος αυξημένα επίπεδα φλεγμονής στους αεραγωγούς όπως αυξημένα επίπεδα μυελουπεροξειδάσης και ηωσινοφιλικής κατιονικής πρωτεΐνης σε σχέση με τους υγιείς (36). Έτσι λοιπόν η φλεγμονή, μία ανισορροπία πρωτεασών και αντιπρωτεασών καθώς επίσης και το οξειδωτικό στρες θεωρούνται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της νόσου (3) (4) (5).

Ο σημαντικός ρόλος της φλεγμονής στη ΧΑΠ

Παρά τους διαφορετικούς παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που προκαλούν την απόφραξη των αεραγωγών στους ασθενείς με εμφύσημα και χρόνια βρογχίτιδα, φαίνεται ότι κοινό στοιχείο μεταξύ όλων των ασθενών με ΧΑΠ είναι η υποκείμενη φλεγμονή των αεραγωγών (37). Το κάπνισμα όπως ήδη αναφέρθηκε οδηγεί σε φλεγμονή των αεραγωγών, διαταραχή της σχέσης πρωτεασών – αντιπρωτεασών, διαταραχή της ισορροπία οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών δυνάμεων και σε σειρά κλινικών προβλημάτων (8) (38). Με την εγκατάσταση της ΧΑΠ έχουμε πλέον μόνιμη σημαντική συγκέντρωση δεικτών φλεγμονής στους αεραγωγούς.

Πολλά φλεγμονώδη κύτταρα και ένα πλήθος μεσολαβητών παρεμβαίνουν στην παθοφυσιολογία της νόσου, αλλά ο ρόλος τους είναι σε μεγάλο βαθμό άγνωστος. Σε επίπεδο κυτταρικής φλεγμονής της ΧΑΠ, κεντρικό ρόλο παίζουν τα ουδετερόφιλα πολυμορφοπύρηνα (39) (40). Αυξημένος αριθμός ουδετερόφιλων έχει βρεθεί στο βρογχιολοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) καθώς και στα πτύελα ασθενών με ΧΑΠ (41) (42). Τα πολυμορφοπύρηνα εκκρίνουν πολλές πρωτεΐνες, όπως η ουδετεροφιλική ελαστάση, η καθεψίνη G και η πρωτεΐνωση-3, οι οποίες συμβάλλουν στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος και τη δημιουργία εμφυσηματικού τύπου βλαβών. Η συσσώρευση των πολυμορφοπύρηνων στους αεραγωγούς γίνεται με χημειοτακτικούς παράγοντες, όπως η IL-8 και το LTB₄.

Έχει βρεθεί αυξημένος αριθμός μακροφάγων στους αεραγωγούς και το παρέγχυμα ασθενών με ΧΑΠ και έχει συσχετιστεί με τη βαρύτητα της νόσου (38). Τα μακροφάγα ενεργοποιούνται από τον καπνό του τσιγάρου και

παράγουν μια πληθώρα μεσολαβητών, όπως ο TNF-α, η IL-8 και το LTB₄. Στο παρέγχυμα των ασθενών με ΧΑΠ παρατηρείται επίσης μια αύξηση των Τ-λεμφοκυττάρων, ιδιαίτερα της κατηγορίας των κυτταροτοξικών (CD₈⁺) κυττάρων (43), ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις έχει αναφερθεί και αύξηση των ηωσινοφίλων στους περιφερικούς αεραγωγούς καπνιστών με ΧΑΠ (44). Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί εμφάνιζαν αυξημένες τιμές εκπνεόμενου NO και μερική αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών και πιθανολογήθηκε ότι κάποιοι από αυτούς μπορεί να είχαν συνυπάρχον άσθμα. Τέλος, τα δομικά κύτταρα των αεραγωγών, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα, μπορεί να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ, συνεισφέροντας στην παραγωγή μεσολαβητών φλεγμονής. Ο ρόλος όλων αυτών των κυττάρων δεν είναι ακόμη σαφής και η ακριβής θέση τους στη φλεγμονώδη διεργασία της ΧΑΠ αποτελεί ακόμη αντικείμενο εντατικής ερευνητικής προσπάθειας.

Σε επίπεδο φλεγμονωδών μεσολαβητών, οι πληροφορίες που έχουμε για τη ΧΑΠ είναι σημαντικά περιορισμένες σε σχέση με το άσθμα. Από τα λευκοτριένια, το λευκοτριένιο B₄ (LTB₄) φαίνεται ότι παίζει ρόλο στη συσσώρευση των πολυμορφοπύρηνων και στην παθοφυσιολογία της ΧΑΠ (45) (46). Άλλοι μεσολαβητές, όπως ο παράγοντας ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (platelet activating factor, PAF) και κυταροκίνες, όπως η IL-8 και ο TNF-α, έχουν επίσης ενοχοποιηθεί για συμμετοχή στους παθογενετικούς μηχανισμούς της ΧΑΠ.

Η συγκέντρωση κυψελιδικών μακροφάγων (ΚΜ) στα βρογχιόλια, η χημειοταξία που ασκούν οι αυξημένες κυτοκίνες σε πολυμορφοπύρηννα και Τ-λεμφοκύτταρα, η παρεγχυματική φλεγμονή είναι μία καλά αποδεδειγμένη διαδικασία που συνδέει τη ΧΑΠ με τη χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και

του πνευμονικού παρεγχύματος (47). Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από τη μελέτη μιας σειράς βιολογικών δεικτών φλεγμονής που βρίσκονται αυξημένοι σε πτύελα, και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, όπως ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα, CD8⁺, Μυελοπεροξειδάση (MPO), E- Selectine, ICAM1, ECP, IL-8, TNF-α και LTB₄ (48) (49). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η συγκέντρωση κυττάρων φλεγμονής στους αεραγωγούς σχετίζεται με τον βαθμό της φλεγμονής αλλά και με το ρυθμό ανάπτυξης της απόφραξης των αεραγωγών, και η διήθηση του υποβλεννογόνιου χιτώνα από φλεγμονώδη κύτταρα προτείνεται ως ένδειξη προόδου της νόσου (50) (51) (52). Έτσι η φλεγμονή θεωρείται πλέον αναπόσπαστο μέρος της παθογένειας της ΧΑΠ.

Δυσαναλογία πρωτεϊνών - αντιπρωτεϊνών

Κεντρικός επίσης φαίνεται ότι είναι ο ρόλος των πρωτεϊνών, στην καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος στο πνευμονικό εμφύσημα. Η δυσαναλογία πρωτεϊνών και αντιπρωτεϊνών μπορεί να εμφανιστεί στην ΧΑΠ λόγω της αυξανόμενης παραγωγής (ή της δραστηριότητας) των πρωτεϊνάσεων ή αδρανοποίηση (ή μειωμένη παραγωγή) των αντιπρωτεϊνών. Ο καπνός των τσιγάρων (και ενδεχομένως και άλλοι παράγοντες κινδύνου), καθώς επίσης και η φλεγμονή η ίδια, μπορούν να προκαλέσουν οξειδωτικό stress που αφ' ενός, προκαλεί διάφορα φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα, ουδετερόφιλα) για να απελευθερώσουν έναν συνδυασμό πρωτεϊνών και αφ' ετέρου, μειώνει (ή αδρανοποιεί) διάφορες αντιπρωτεϊνάσες με την οξειδωση.

Οι σημαντικότερες πρωτεϊνάσεις που περιλαμβάνονται στην παθογένεια είναι εκείνες που παρήχθησαν από τα ουδετερόφιλα (ελασάση,

καθεψίνη-γ και πρωτεϊνάση-3) και τα μακρόφαγα (καθεψίνες και μεταλοπρωτεϊνάσες (MMP) (53). Οι σημαντικότερες αντιπρωτεϊνάσες που περιλαμβάνονται στην παθογένεια της ΧΑΠ περιλαμβάνουν, την α1-αντιθρυψίνη, τους αναστολείς των λευκοπρωτεϊνάσεων και τους ιστικούς αναστολείς των MMP. Η ελαστάση των ουδετερόφιλων όχι μόνο συμβάλλει στην παρεγχυματώδη καταστροφή αλλά είναι επίσης είναι ένας πολύ ισχυρός επαγωγέας της βλεννώδους έκκρισης και της υπερπλασίας των βλεννογόνων αδένων .

Οξειδωτικό stress

Αυξημένο ενδιαφέρον παρουσιάζει τα τελευταία χρόνια η ανεύρεση αυξημένων επιπέδων των προϊόντων του οξειδωτικού stress στους ασθενείς με ΧΑΠ (35). Οι διαφορετικοί δείκτες του οξειδωτικού stress έχουν ανιχνευτεί σε υψηλά επίπεδα, στους πνεύμονες, στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα και στα ούρα των καπνιστών και των ασθενών με ΧΑΠ. Αυτές περιλαμβάνουν το υπεροξειδίο του υδρογόνου (H₂O₂), οξειδία του αζώτου και προϊόντα υπεροξειδωσής λιπιδίων (isoprostane F_{2a}-III ή 8-isoprostane) (54) (55). Εκτός του καπνού του τσιγάρου ο οποίος περιέχει ένα μεγάλο αριθμό δραστικών ριζών οξυγόνου (ROS), τα φλεγμονώδη και δομικά κύτταρα των αεραγωγών επίσης συνεισφέρουν έναν εξίσου μεγάλο όγκο οξειδωτικών παραγόντων (56). Πρόκειται συνήθως για τα ουδετερόφιλα, ηωσινόφιλα, μακροφάγα και επιθηλιακά κύτταρα. Επιπρόσθετα, υπάρχουν ενδείξεις ότι η αύξηση του οξειδωτικού stress πιθανότατα να οφείλεται και στην αναστολή της λειτουργίας των γονιδίων που ρυθμίζουν την παραγωγή ενδογενών αντιοξειδωτικών ουσιών, όπως του NF erythroid-2-related factor 2 (Nrf2) (57).

Το οξειδωτικό stress παίζει ένα ρόλο 'κλειδί' στην παθοφυσιολογία της νόσου και ευθύνεται για την εκδήλωση της φλεγμονής και των παθολογοανατομικών αλλοιώσεων που επιτελούνται στους αεραγωγούς των ασθενών αυτών (58). Η βλαπτική επίδραση των δραστικών ριζών οξυγόνου έγκειται στο ότι συμβάλλουν α) στην μείωση της άμυνας που προσφέρουν οι αντιπρωτεάσες, όπως η α1-αντιθρυψίνη και ο αναστολέας έκκρισης λευκοπρωτεασών (SLPI-secretory leukoprotease inhibitor), β) ενεργοποιούν τον πυρηνικό παράγοντα-κβ (NF-κβ), ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αυξημένη παραγωγή των κυτοκινών IL-8, του TNF-α και της MMP-9, γ) διεγείρουν την σύνθεση ισοπροστανιδίων και δ) ενδέχεται να επάγουν την αύξηση της αντίστασης στη δράση των κορτικοστεροειδών (56). Το σύνολο των μηχανισμών που προαναφέρθηκαν επιδρά άμεσα στη φυσιολογική δομική αλληλουχία και λειτουργία των αεραγωγών, προκαλώντας μεταξύ άλλων αυξημένη παραγωγή βλέννας και βρογχόσπασμο.

B. Παροξύνσεις της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

Ορισμός παρόξυνσης

Σαν παρόξυνση της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται ένα συμβάν στη φυσική ιστορία της νόσου που χαρακτηρίζεται από μια επιδείνωση της δύσπνοιας, του βήχα ή/και της απόχρεμψης του ασθενούς πέρα από τη συνήθη καθημερινή μεταβολή των συμπτωμάτων αυτών, η οποία κατά κανόνα απαιτεί τροποποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου (1). Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται μια αξιοπρόσεκτη επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή που υπερβαίνει τις καθημερινές διακυμάνσεις, επιβαρύνει την

αποφρακτική λειτουργική διαταραχή των πνευμόνων, αυξάνει τη φλεγμονή των αεραγωγών και τελικά χειροτερεύει την ποιότητα ζωής του ασθενή (59) (60). Αυτά τα επεισόδια παρατεταμένων επιδεινώσεων πέρα των συνηθισμένων καθημερινών διακυμάνσεων της σταθερής ΧΑΠ, μπορεί να απαιτούν αλλαγές στην συνήθη χρόνια φαρμακευτική αγωγή (61) και αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία επισκέψεων και εισαγωγών σε νοσοκομείο (62). Οι τελευταίες συνδέονται με την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, την πρόκληση πρόωρης θνησιμότητας καθώς και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής (63) (64).

Διάγνωση και κλινικά χαρακτηριστικά της Παρόξυνσης

Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται όπως αναφέρθηκε μια επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή (1) (61). Η διάγνωση της παρόξυνσης ΧΑΠ βασίζεται λοιπόν στην εμφάνιση ή επιδείνωση συμπτωμάτων σχετικών με την παρόξυνση. Συμπτώματα όπως δύσπνοια, συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, πονόλαιμος και βήχας συνήθως αυξάνονται σημαντικά κατά την διάρκεια μιας πρόδρομης φάσης της παρόξυνσης. Κατά την κύρια φάση μιας παρόξυνσης αναμένεται η εμφάνιση ή η επιδείνωση συμπτωμάτων όπως της δύσπνοιας, του όγκου των πτυέλων, της εμφάνισης πυώδους πτυέλου ή του βήχα, πονόλαιμου, ρινικής καταρροής ή πυρετού. Τα συμπτώματα αυτά – για την ακρίβεια ο συνδυασμός συμπτωμάτων – χρησιμοποιήθηκαν για την δημιουργία κριτηρίων διάγνωσης και σοβαρότητας της παρόξυνσης. Αυτός ο τρόπος διάγνωσης της παρόξυνσης έχει συστηματικά περιγραφεί και μελετηθεί από τους Anthonisen και συν (61) και αποτελεί έναν ευρύτατα χρησιμοποιούμενο ορισμό στην

καθημερινή κλινική πράξη. Τα κριτήρια διάγνωσης του Anthonisen απαιτούν την επιδείνωση/εμφάνιση δύο κύριων συμπτωμάτων ή ενός κυρίου και ενός δευτερεύοντος για δύο συνεχείς ημέρες για την διάγνωση παρόξυνσης της ΧΑΠ.

Κύρια συμπτώματα αποτελούν: α) αύξηση δύσπνοιας, β) αύξηση πυώδους χαρακτήρα πτυέλων, γ) αύξηση ποσότητας πτυέλων, ενώ Δευτερεύοντα συμπτώματα αποτελούν: α) ρινική συμφόρηση/καταρροή, β) πονόλαιμος, γ) βήχας, δ) συριγμός. Σύμφωνα με την ATS/ERS κάθε παρόξυνση της ΧΑΠ κατηγοριοποιείται σε 3 επίπεδα (Levels): Level 1 (κατ'οίκον αντιμετώπιση), Level 2 (αντιμετώπιση στο νοσοκομείο), Level 3 (μη αναστρέψιμες βλάβες) (8).

Ο μέσος χρόνος ανάρρωσης με βάση δεδομένα που προκύπτουν από κλινική αξιολόγηση και καθημερινή ροομέτρηση είναι έξι με επτά μέρες. Ωστόσο στο 75% των παροξύνσεων ο ασθενής δεν θα επανέλθει στην κατάσταση προ παρόξυνσης ακόμη και μετά από 35 μέρες ενώ στο 7% των παροξύνσεων η τιμή ροομέτρησης δεν θα έχει επιστρέψει στην τιμή προ της παρόξυνσης ακόμη και μετά από 91 μέρες (65).

Πολλές επιδεινώσεις είναι μολυσματικές στην προέλευση (είτε βακτηριακές είτε ιογενείς). Εντούτοις, πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ αποικίζονται από τα βακτηρίδια όταν είναι κλινικά σταθεροί. Υπάρχει δε, ένα ουσιαστικό ποσοστό των επεισοδίων επιδείνωσης χωρίς σαφή αιτία. Οι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την ατμοσφαιρική ρύπανση, αλλαγές στην περιβαλλοντική θερμοκρασία, πνευμονικά έμβολα, και μεταξύ των άλλων κάπνισμα και διακοπή του φαρμάκου (59).

Μια ενδιαφέρουσα παράμετρος που αφορά τις παροξύνσεις είναι η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε δυο ομάδες, δηλαδή σε ασθενείς με συχνές και με μη συχνές παροξύνσεις πιθανώς (66). Αυτή η διάκριση μπορεί να είναι κλινικά σημαντική καθώς γνωρίζουμε ότι κάποιοι ασθενείς κάνουν πολλές παροξύνσεις κάποιοι άλλοι έχουν πολύ λίγες ενώ δεν γνωρίζουμε αν πρέπει να τηρούμε αυστηρά διαφορετική στρατηγική θεραπείες στις δυο ομάδες. Η κατηγοριοποίηση όμως αυτή των ασθενών και η εύρεση ενός αριθμού που χωρίζει τους ασθενείς με πολλές από αυτούς με λίγες παροξύνσεις κατά έτος δεν είναι εύκολη (65). Η κατηγοριοποίηση των ασθενών σε ασθενείς με συχνές και μη συχνές παροξύνσεις γίνεται συνήθως χρησιμοποιώντας την διάμεσο τιμή των παροξύνσεων ανά έτος (67). Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι συνηθισμένοι να έχουν συχνά συμπτώματα και συχνά αλλαγές στα συμπτώματά τους και αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την τάση τους να υποεκτιμούν τις παροξύνσεις τους και να δηλώνουν μικρότερο αριθμό από αυτό που πραγματικά έχουν (68). Η τάση των ασθενών να μην δηλώνει όλες τις παροξύνσεις μπορεί επίσης να ερμηνεύσει το γεγονός ότι ο συνολικός μέσος όρος παροξύνσεων στο χρόνο σε κάποιες μελέτες είναι 1 ανά έτος ενώ σε άλλες μελέτες περίπου 2.7 ανά έτος (61) (65) (69).

Χαρακτηριστικά των ασθενών με συχνές Παροξύνσεις

Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις σε πρόσφατες μελέτες φάνηκε ότι είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη τιμή του εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV₁%) έναντι των υπολοίπων και ότι η χαμηλή τιμή του FEV₁ (%προβλ) βρέθηκε να είναι σημαντικός παράγοντας ύπαρξης συχνών παροξύνσεων και συχνών νοσηλειών λόγω παροξύνσεων ΧΑΠ (66).

Επιπλέον οι ασθενείς με χαμηλές τιμές του FEV1 κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, φαίνεται να εμφανίζουν παρατεταμένο χρόνο ανάρρωσης συγκριτικά με εκείνους με υψηλότερες τιμές (70). Η κατά GOLD βαρύτητα της νόσου βρέθηκε να σχετίζεται με τον αριθμό παροξύνσεων και τον αριθμό νοσηλειών λόγω παροξύνσεων. Ασθενείς με νόσο σε πιο προχωρημένο στάδιο παρουσιάζουν και σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα παροξύνσεων σε σχέση με ασθενείς με πιο πρώιμη νόσο (66) (71). Ο βαθμός της δύσπνοιας (MRC κλίμακα), ο χρόνιος βήχας και η παρουσία συχνών χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων βρογχίτιδας βρέθηκε ότι αυξάνουν τις πιθανότητες να έχει κάποιος ασθενής συχνές παροξύνσεις ή νοσηλεία λόγω παρόξυνσης (65) (72) (73) (74). Εκτός της φύσεως και του βαθμού των αναπνευστικών συμπτωμάτων των ασθενών κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης, και ο συνολικός αριθμός των παροξύνσεων το προηγούμενο έτος βρέθηκε ότι αυξάνουν το ρίσκο επανεισαγωγής και σχετίζονται με χειρότερη έκβαση των παροξύνσεων και παρατεταμένη νοσηλεία στο νοσοκομείο (74) (75). Ακόμη η ηλικία του ασθενούς καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) φαίνεται ότι επηρεάζουν αρνητικά την έκβαση των παροξύνσεων αφού σε σειρά κλινικών μελετών αποδείχθηκε ότι όσο μεγαλύτερη η ηλικία του ασθενούς και κυρίως όσο πιο χαμηλός ο BMI τόσο συχνότερες ήταν οι παροξύνσεις των ασθενών αυτών και χειρότερη η έκβασή τους (75) (76). Επιπρόσθετα η βαρύτητα της δύσπνοιας έχει συνδεθεί με την υποτροπή των παροξύνσεων (74) και με παρατεταμένη ανάρρωση μετά από παρόξυνση (73). Τέλος οι τιμές των αερίων αίματος και ειδικότερα ($PaO_2 \leq 65\text{mmHg}$ και $PaO_2 > 65\text{mmHg}$) αυξάνουν τις πιθανότητες για νοσηλεία στους ασθενείς με παροξύνσεις της ΧΑΠ (77). Παρά το γεγονός ότι η αυξημένη

παραγωγή πτυέλων φανερώνει φλεγμονή των αεραγωγών ή/και μικροβιακό αποικισμό του (74), η αυξημένη απόχρεμψη δεν έχει αναφερθεί ως σημαντικός παράγοντας αυξανόμενης συχνότητας παροξύνσεων (73) (65). Αυτή η απόκλιση μπορεί ίσως να εξηγηθεί από την πολυπλοκότητα των φαινοτύπων της ΧΑΠ (65) (68) (78) (73).

Φλεγμονή των αεραγωγών στην Παρόξυνση

Τόσο η ΧΑΠ όσο και οι παροξύνσεις της συνδέονται με αυξημένο βαθμό φλεγμονής των αεραγωγών (8) (59) (60). Σε μελέτη ασθενών που έπασχαν από μικροβιακές παροξύνσεις παρατηρήθηκε ότι η επίδραση των τελευταίων οδήγησε σε αυξημένη παραγωγή βλέννας και άμεση βλάβη του επιθηλίου μέσω της παραγωγής διαφόρων βιολογικών προϊόντων όπως οι λιποολιγοσακχαριδάσες, οι πεπτιδογλυκάνες και οι τοξίνες (45). Αυτό με τη σειρά του μπορεί να αυξήσει την ευαισθησία του βρογχικού επιθηλίου σε ενδεχόμενες λοιμώξεις, δημιουργώντας ένα “φαύλο κύκλο”, θυμίζοντας αρκετά το μηχανισμό με τον οποίο το κάπνισμα επιβαρύνει τις αναπνευστικές οδούς. Ειδικότερα κατά τις παροξύνσεις, αυξάνεται η συγκέντρωση και η δράση μιας σειράς κυττάρων και ρυθμιστικών πρωτεϊνών όπως τα ουδετερόφιλα, οι υποπληθυσμοί των Τ-λεμφοκυττάρων, οι ελαστάσες, η IL-8, ο TNF-α, η CRP, η συγκέντρωση αλβουμίνης πτυέλων/ορού και τα λευκοτριένια B4 (LTB4) (79) (80) (81). Επιπλέον η παρόξυνση φαίνεται να συνδέεται με μια συστηματικότερη διαταραχή που δεν περιορίζεται μόνο στον πνεύμονα. Αυτό υποστηρίζουν μελέτες του μεταβολισμού της λεπτίνης η οποία εμφανίζει θετική συσχέτιση με την συχνότητα παροξύνσεων (82). Τούτο υπογραμμίζεται ακόμη δε περισσότερο στη σχέση φλεγμονής - μυϊκής μάζας σώματος.

Χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας συνδέεται με αυξημένη φλεγμονή στους αεραγωγούς και στον ορό και σχετίζεται με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα (83) (77) (84). Γενικότερα μια σειρά πρόσφατων ερευνών καταλήγει στο συμπέρασμα ότι σε ασθενείς με συχνές παροξύνσεις συχνά ανιχνεύονται υψηλότερα επίπεδα κυτοκινών στα πτύελα και αυξανόμενα επίπεδα CRP στον ορό του αίματος (85) (86), συγκρινόμενοι με εκείνους με λιγότερες παροξύνσεις, γεγονός που ενισχύει ακόμη περισσότερο την άποψη ότι τόσο η ΧΑΠ όσο και οι παροξύνσεις, της συνδέονται με αυξημένο βαθμό φλεγμονής των αεραγωγών.

Ο ρόλος των παροξύνσεων στη φυσική πορεία της ΧΑΠ

Έχει ήδη αναφερθεί παραπάνω ότι η ΧΑΠ αποτελεί σήμερα μια σημαντική αιτία θανάτου παγκοσμίως, με υψηλά επίπεδα νοσηρότητας και ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και με κατ' επέκταση σημαντικό οικονομικό κόστος λόγω χρήσης υγειονομικών υπηρεσιών (8). Οι παροξύνσεις της νόσου έχουν σαν συνέπεια περισσότερο από 110.000 θανάτους και πάνω από 550.000 νοσηλείες ανά έτος, με κατανάλωση περισσότερων από 18 δις\$, σε άμεσο κόστος ετησίως (13) (14). Σύμφωνα πάντως με τη μελέτη του Haughney J. και των συνεργατών του (87) εκτός των απώτερων αυτών συνεπειών, άμεσες και ιδιαίτερως σημαντικές είναι οι επιπτώσεις των παροξύνσεων της ΧΑΠ για τον ίδιο τον ασθενή. Σε αυτές περιλαμβάνονται: οι επιπτώσεις στην καθημερινότητά του, όπως η ανάγκη ιατρικής βοήθειας, ο αριθμός των παροξύνσεων (ανά μήνα ή έτος), η επιδείνωση της δύσπνοιας του βήχα και της απόχρεμψης, οι κοινωνικές επιπτώσεις, οι διαταραχές του ύπνου και οι συναισθηματικές διαταραχές. Στην ίδια μελέτη προκύπτει ότι

βασικότερες ανησυχίες των ασθενών κατά την παρόξυσή τους, πέρα από την εισαγωγή τους ή μη στο νοσοκομείο, είναι το εάν θα ‘υποχρεωθούν’ σε περιορισμό στο σπίτι και η καθήλωσή τους κρεβάτι. Με άλλα λόγια οι ασθενείς αντιλαμβάνονται ότι οι παροξύνσεις επηρεάζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες και επιδρούν αρνητικά στην ποιότητα ζωής τους.

Ο τρόπος λοιπόν και ο βαθμός με τον οποίον η ΧΑΠ και οι παροξύνσεις της επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών αποτελεί ευρύ αντικείμενο έρευνας και σχολιασμού από την παγκόσμια ιατρική κοινότητα στις μέρες μας. Προκειμένου να πραγματοποιηθεί αυτό διάφορα ερωτηματολόγια έχουν συγκροτηθεί για να καταγράψουν και να προσδιορίσουν την ποιότητα ζωής των ατόμων αυτών. Η ποιότητα ζωής η οποία σχετίζεται με την κατάσταση της υγείας (Health related quality of life, HRQoL) αποτελεί μια υποκειμενική μέτρηση η οποία βασίζεται στην αντίληψη του ασθενούς σχετικά με τις μεταβολές της ικανοποίησης από τη ζωή του που σχετίζονται με τα προβλήματα που αντιμετωπίζει στον τομέα της υγείας του.

Ένα από τα συνηθέστερα και ευρείας χρήσεως Ερωτηματολόγιο προσδιορισμού και εκτίμησης της σχετιζόμενης με την ποιότητα ζωής (HRQoL) των ασθενών με ΧΑΠ, αποτελεί εκείνο του Νοσοκομείου του Saint George (88). Πρόκειται για ένα ερωτηματολόγιο το οποίο από μόνοι τους συμπληρώνουν οι ασθενείς, βάσει του οποίου καθορίζεται η σοβαρότητα και η συχνότητα των συμπτωμάτων τους τον προηγούμενο μήνα (Symptoms score), η ικανότητα διεκπεραίωσης ή μη ορισμένων καθημερινών τους δραστηριοτήτων (Activity score), καθώς και του τρόπου με τον οποίο οι ίδιοι οι ασθενείς αντιλαμβάνονται την πάθησή τους αλλά και τί αντίκτυπο αυτή έχει γενικότερα στην καθημερινότητά τους (Impact score). Όλα τα παραπάνω

υπολογίζονται χωριστά το καθένα βάσει μιας ειδικά διαμορφωμένης βάσης σκοραρίσματος, ενώ για κάθε ασθενή χωριστά προκύπτει και ένα συνολικό σκορ (Total score). Όσο υψηλότερο το σκορ τόσο χειρότερη η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ.

Ιδιαίτερα η συχνότητα των παροξύνσεων θεωρείται παράγοντας που συμβάλλει αρνητικά στην ποιότητα ζωής και η επίπτωσή της μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από 3 μήνες (65). Έχει βρεθεί ότι ασθενείς με δείκτη παρόξυνσης >1.65 ανά έτος παρουσιάζουν σημαντικά μεγαλύτερα συνολικά σκορ, κατά την αξιολόγηση-βαθμολόγηση της ποιότητα ζωής τους, σε σχέση με αυτούς που έχουν μικρότερο δείκτη (<1.65 / ανά έτος, $p=0.03$), ενώ οι ασθενείς με καμία παρόξυνση συγκρινόμενοι με τη σειρά τους με τους τελευταίους εμφανίζουν σαφέστερα χαμηλότερα σκορ ($p=0.002$) (89). Εκτός της συχνότητας και ο ρυθμός πτώσης του FEV1 αποτελεί σημαντικό αίτιο αρνητικής επίδρασης στην ποιότητα ζωής, αφού τιμές σε τιμές FEV1 $>80\%$ το συνολικό σκορ της ποιότητας ζωής των ασθενών φαίνεται να είναι πολύ μικρότερο από εκείνο με τιμές FEV1 $<30\%$ ($p=0.0005$) (90). Με άλλα λόγια όσο μειώνεται ο FEV1 τόσο επιδεινώνονται τα συμπτώματα των ασθενών. Εκτός αυτών και άλλοι παράγοντες όπως η αργή αποδρομή και η παρατεταμένη ανάρρωση από μια παρόξυνση, η ψυχοκοινωνική κατάσταση των ατόμων και η ηλικία τους επηρεάζουν την ποιότητα ζωής τους (68) (91) (92).

Γ. Συνεχής παρακολούθηση των ασθενών με ΧΑΠ

Η ΧΑΠ είναι μια προοδευτική νόσος. Η πνευμονική λειτουργία αναμένεται να επιδεινωθεί με το πέρασμα του χρόνου, ακόμη και σε ασθενείς που

λαμβάνουν βέλτιστη αγωγή. Ως εκ τούτου θα πρέπει να ελέγχονται πάντα τα συμπτώματα και οι αντικειμενικές μετρήσεις της απόφραξης των αεραγωγών (σπιρομέτρηση), ώστε να τροποποιείται η εκάστοτε φαρμακευτική θεραπεία και να αναγνωρίζονται πιθανές επιπλοκές που μπορεί να προκύψουν (1). Σε κάθε επανέλεγχο του ασθενή θα πρέπει να πραγματοποιείται φυσική εξέταση και αναλυτική περιγραφή των συμπτωμάτων, ιδιαίτερα για τα νεοεμφανιζόμενα, καθώς και για εκείνα τα οποία επιδεινώνονται.

Σπιρομέτρηση θα πρέπει να γίνεται σε όλους τους ασθενείς που μπορεί να έχουν ΧΑΠ αφού είναι σημαντική και απαραίτητη τόσο στη διάγνωση όσο και στη σταδιοποίηση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και θα πρέπει να πραγματοποιείται όχι μόνο όταν υπάρχει επιδείνωση των συμπτωμάτων ή κάποια επιπλοκή αλλά και σε σταθερή κατάσταση. Η σπιρομέτρηση, όπως ήδη αναφέρθηκε, καταγράφει τον όγκο του βίαια εκπνεόμενου αέρα από το σημείο της μέγιστης εισπνοής (FVC), και τον όγκο του αέρα που εκπνέεται κατά το 1ο δευτερόλεπτο αυτής της προσπάθειας (FEV1), ενώ παράλληλα υπολογίζεται και το πηλίκο FEV1/FVC. Τυπικά ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν μειωμένες τόσο την FEV1 όσο και τη FVC. Η ύπαρξη απόφραξης των αεραγωγών ορίζεται με την παρουσία πηλίκου FEV1/FVC < 0.7 μετά βρογχοδιαστολής.

Στα πλαίσια παρακολούθησης της ΧΑΠ η μέτρηση αερίων αίματος καθώς ο ασθενής αναπνέει ατμοσφαιρικό αέρα είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η εξέταση πραγματοποιείται σε όλους τους ασθενείς που βρίσκονται σε σταθερή κλινική κατάσταση, ιδίως εκείνων με τιμές FEV1 < 50% της προβλεπόμενης τιμής ή σε εκείνους οι οποίοι εμφανίζουν σημεία ενδεικτικά αναπνευστικής ανεπάρκειας ή δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Αναπνευστική ανεπάρκεια

αναπτύσσεται όταν η PaO₂ < 8.0 kPa (60 mmHg) και/ή PaCO₂ > 6.7 kPa (50 mmHg) στα αέρια αρτηριακού αίματος που λαμβάνονται με τον ασθενή σε καθιστή θέση, αναπνέοντας ατμοσφαιρικό αέρα. Η μέτρηση της πνευμονικής αρτηριακής πίεσης δεν συστήνεται στην καθ' ημέρα κλινική πράξη καθώς δεν προσφέρει τίποτε παραπάνω από την γνώση που μας παρέχει η μέτρηση της PaO₂.

Επιπρόσθετα σε όλους τους ασθενείς θα πρέπει να καταγράφεται το βάρος και το ύψος καθώς και ο δείκτης μάζας σώματος (Body Mass Index, BMI).

Παράλληλα, σε κάθε επανέλεγχο, ζωτικής σημασίας είναι η συζήτηση σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή. Θα πρέπει πάντα να καταγράφεται η δοσολογία των φαρμακευτικών σκευασμάτων, η συμμόρφωση στη λήψη των δόσεων, η σωστή χρήση των σκευασμάτων, ο έλεγχος των συμπτωμάτων με την υπάρχουσα θεραπεία και να ελέγχεται η ανάπτυξη ανεπιθύμητων ενεργειών.

Τέλος, συστήνεται η καταγραφή των οξέων παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και συγκεκριμένα η καταγραφή της συχνότητας, της σοβαρότητας, των πιθανών αιτιολογικών παραγόντων, η ανάγκη λήψης αντιβιοτικών και κορτικοστεροειδών, η ανάγκη για νοσηλεία σε νοσοκομείο και τέλος η ανάγκη διασωλήνωσης και νοσηλείας σε Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (1).

Δ. Η ΧΑΠ ως συστηματική νόσος

Η ΧΑΠ δεν μπορεί πλέον να θεωρείται ως νόσος που αφορά μόνο τους πνεύμονες (93). Εμφανίζει ποικίλες συστηματικές επιπτώσεις, με κύριο

αντιπρόσωπο τη συστηματική φλεγμονή. Βαθύτερη γνώση της προέλευσης, των επιπτώσεων και της πιθανής θεραπευτικής αντιμετώπισης της συστηματικής φλεγμονής θα βοηθήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ. Καθώς το κάπνισμα παραμένει ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ και των σχετιζόμενων συστηματικών επιπλοκών, η μελέτη των επιπτώσεων του καπνίσματος αποτελεί ίσως το καλύτερο μοντέλο μελέτης των υποκείμενων παθογενετικών μηχανισμών της ΧΑΠ και των επιπτώσεων της συστηματικής φλεγμονής προκαλούμενης από το κάπνισμα (93). Δεν έχει γίνει ακόμη σαφές αν η συστηματική φλεγμονή αποτελεί πρωταρχικό ή δευτερεύον φαινόμενο στη ΧΑΠ.

Πάντως η συστηματική φλεγμονή μπορεί επίσης να εξηγήσει γιατί ορισμένοι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου 2 (94). Ασθενείς με μη ινσουλινοεξαρτώμενο ΣΔ παρουσιάζουν αυξημένα επίπεδα TNF- α ιντερλευκίνης (IL)-6, CRP τα οποία αποτελούν παράγοντες κινδύνου ανάπτυξης καρδιαγγειακής νόσου τόσο σε άνδρες όσο και σε γυναίκες, ενώ ο ίδιος ο διαβήτης σχετίζεται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία, η οποία σε συνδυασμό με την παχυσαρκία μπορεί να επιδεινώσει περαιτέρω τη σοβαρότητα της ΧΑΠ.

Ο μυϊκός ιστός μπορεί επίσης να επηρεαστεί λόγω της συστηματικής φλεγμονής. Η φυσική άσκηση αυξάνει τα επίπεδα του TNF- α στο πλάσμα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Ο TNF- α μέσω ποικίλων μηχανισμών, όπως άμεση πρωτεϊνική απώλεια, απόπτωση μυϊκών κυττάρων, διαταραχή της έκφρασης TNF- α /NF- κ B, οδηγεί σε φθορά του μυϊκού ιστού. Συγκεκριμένα σε ασθενείς με ΧΑΠ (συγκρινόμενοι με υγιείς) διαπιστώθηκε μειωμένη λειτουργία των σκελετικών μυών και απώλεια της μυϊκής μάζας, κατά τη διάρκεια μελέτης

στην οποία εξετάστηκαν οι 3 μεγαλύτερες μυϊκές ομάδες των κάτω άκρων, οι οποίες πρωτίστως συμμετέχουν στην άσκηση και στις συνήθεις καθημερινές δραστηριότητες (95). Επιπρόσθετα ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης οστεοπόρωσης ακόμη και αν δεν λαμβάνουν στεροειδή, ενώ η οστεοπενία που διαπιστώνεται σε ασθενείς με ΧΑΠ σχετίζεται με τα αυξημένα επίπεδα TNF- α . Τα αυξημένα επίπεδα TNF- α προάγουν τη διαφοροποίηση των μακροφάγων σε οστεοκλάστες (96).

Τέλος αυξημένος φαίνεται ότι είναι ο καρδιαγγειακός κίνδυνος στη ΧΑΠ. Η συνύπαρξη καρδιολογικού νοσήματος έναν παράγοντα κινδύνου πτωχής πρόγνωσης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με ήπια έως μέτρια ΧΑΠ. Στην πράξη, το κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει συστηματική φλεγμονή ανεξάρτητα από την ύπαρξη ΧΑΠ, και η συστηματική φλεγμονή παίζει πρωτεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη και άλλων νοσημάτων, κυρίως καρδιαγγειακών παθήσεων και ιδιαίτερα αθηροσκλήρωσης (97). Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου επάγει την έκκριση πρωτεολυτικών ενζύμων από τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, τα οποία στη συνέχεια με τη σειρά τους απελευθερώνουν κλάσματα πνευμονική ελαστίνης. Σε ορισμένους εμφυσηματικούς ασθενείς φαίνεται να ενεργοποιείται η T και η B κυτταρική ανοσία έναντι της ελαστίνης, γεγονός το οποίο είναι ενδεικτικό μιας γενικευμένης συστηματικής αυτοάνοσης αντίδρασης του οργανισμού που επηρεάζει τα όργανα που διαθέτουν ελαστίνη όπως είναι το καρδιαγγειακό σύστημα (93). Μάλιστα σε πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες βρέθηκε ότι μεταξύ των κυριότερων συνυπαρχόντων νοσημάτων σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, πρωταρχική θέση λαμβάνουν τα καρδιαγγειακά συμβάματα (Έμφραγμα του μυοκαρδίου και συμφορητική

καρδιακή ανεπάρκεια) (98). Ταυτόχρονα έχει παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της τροπονίνης κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων (99), ενώ αυξημένη φαίνεται πως είναι η καρδιαγγειακή νοσηρότητα και θνησιμότητα ιδιαίτερα στις μικρότερες ηλικίες των ατόμων με ΧΑΠ (100) (101). Εξάλλου όλες οι έως τώρα έρευνες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα κυριότερα όργανα-στόχοι της συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ είναι: τα οστά, οι μύες και το καρδιαγγειακό σύστημα, με το τελευταίο να ευθύνεται για το μεγαλύτερο μέρος των θανάτων των ασθενών με αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Άλλωστε είναι κατά κοινή ομολογία γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ ως επί τω πλείστον δεν καταλήγουν από την ίδια τη νόσο αλλά μαζί με αυτήν.

Η εκτίμηση των συνυπαρχόντων νοσημάτων στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι πολύ σημαντική στην κλινική πράξη. Ωστόσο, δεν είναι απολύτως σαφές κατά πόσο τα συνυπάρχοντα νοσήματα κάνουν τους ασθενείς με ΧΑΠ περισσότερο επιρρεπείς στις επιπτώσεις της νόσου ή αν η ίδια η ΧΑΠ είναι εκείνη η οποία αυξάνει την επιρρέπεια του ασθενούς στα συνυπάρχοντα αυτά νοσήματα ή τέλος αν πρόκειται για συνδυασμό και των δύο.

E. ΣΤΑΤΙΝΕΣ

1. Εισαγωγή

Οι στατίνες είναι ουσίες, που μαζί με τις ρητίνες ανταλλαγής ιόντων, τις φιμπράτες και το νικοτινικό οξύ και τα παράγωγά του ανήκουν στους λεγόμενους αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες. Η δράση τους έγκειται στο ότι αναστέλλουν το ένζυμο 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρύλ συνένζυμο Α (HMG-CoA) ρεδοκτάση, αναστέλλοντας έτσι την ενδογενή σύνθεση της

χοληστερόλης. Λόγω αυτής τους της δράσης, χρησιμοποιούνται ευρέως στη σύγχρονη ιατρική για την αντιμετώπιση διαφόρων παθολογικών καταστάσεων. Πληθώρα ερευνών αποδεικνύει ότι είναι φάρμακα τα οποία μειώνουν τα στεφανιαία επεισόδια, το σύνολο των καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καθώς και τη συνολική θνητότητα σε ασθενείς με ηλικία > 70 ετών και χοληστερόλη πλάσματος >5,5-8 mmol/ml (102) (103), ενώ διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην πρωτοπαθή πρόληψη της στεφανιαίας νόσου σε ασθενείς με υπερχοληστερολαιμία (104).

Εκτός από την αντιλιπιδαιμική τους δράση, μελέτες των τελευταίων ετών φαίνεται να δείχνουν ότι οι ουσίες αυτές διαδραματίζουν κάποιο ρόλο και σε παθήσεις εκτός του καρδιαγγειακού συστήματος (105). Πιο συγκεκριμένα, ενθαρρυντικά είναι τα αποτελέσματα για την καταπολέμηση καταστάσεων όπου η δημιουργία θρόμβου και η ανάπτυξη φλεγμονής παίζουν πρωταρχικό ρόλο καθώς και σε νοσήματα με ανοσολογικό υπόβαθρο. Κατά συνέπεια, οι στατίνες, πιθανώς να εμπεριέχουν έναν πλειοτροπικό τρόπο δράσης περιλαμβάνοντας αντιχοληστερολικές, αντιθρομβωτικές, αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκαθαριστικές ιδιότητες (105).

2. Μηχανισμοί δράσης των στατινών

Εικάζεται ότι οι στατίνες έχουν διάφορους μηχανισμούς δράσης, οι οποίοι πιθανώς να αλληλοσυσχετίζονται μεταξύ τους και να οδηγούν εν τέλει στην περιχαράκωση της φλεγμονώδους διεργασίας σε διάφορα σημεία του οργανισμού. Οι κυριότεροι μηχανισμοί δράσης είναι:

- 1) μέσω της μείωσης των επιπέδων της χοληστερόλης διαταράσσεται η σταθερότητα των λιποσφαιριδίων (lipid rafts formation) με άμεση επίδραση στην ενεργοποίηση και ρύθμιση των ανοσοποιητικών κυττάρων, και
- 2) εμποδίζοντας την πρενυλίωση (prenylation) διαφόρων σηματοδοτικών μορίων, αναστέλλουν την έκφραση των κυτοκινών, χυμοκινών και των μορίων προσκόλλησης, επηρεάζοντας έτσι τη διαδικασία της κυτταρικής απόπτωσης (apoptosis) και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού (106).

ΣΧΗΜΑΤΙΣΜΟΙ ΛΙΠΟΣΦΑΙΡΙΔΙΩΝ (lipid rafts formation)

Τα λιποσφαιρίδια είναι μικρές κυτταρικές δομές ή μικροπεριοχές (microdomains) πλούσιες σε χοληστερόλη και γλυκοσφιγγολιπίδια τα οποία περιέχουν ενδοκυττάρια ένζυμα κυρίως κινάσες. Τα λιποσφαιρίδια μπορούν να μετακινούνται μέσω του κυτταροσκελετού της ακτίνης, ο οποίος και ελέγχει τη σταθερότητα, την κατανομή και τη συγκρότησή τους εντός της κυτταρικής μεμβράνης. Όταν αυτά συγκεντρώνονται, σχηματίζουν 'βασικές περιοχές' για διαδικασίες όπως η κυτταρική κίνηση, η ενδοκυττάρια μεταφορά και η μετάδοση διαφόρων σημάτων. Τα λιποσφαιρίδια δρουν ως 'γέφυρες' οι οποίες συνδέουν μόρια απαραίτητα για την ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων, αλλά και διαχωρίζουν τα ίδια αυτά μόρια όταν οι συνθήκες για την ενεργοποίηση των ανοσοποιητικών κυττάρων δεν είναι οι κατάλληλες. Οι στατίνες μέσω της μείωσης της χοληστερόλης, η οποία εμπεριέχεται στα λιποσφαιρίδια, τα διασπούν, επηρεάζοντας έτσι τη λειτουργική ικανότητα των λεμφοκυττάρων (ανοσοϊκανά κύτταρα). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν την παραγωγή

της ιντερφερόνης- γ (IFN – γ) από τα T1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th1) καταστέλλοντας τη δράση του μείζονα παράγοντα ιστοσυμβατότητας II (MCH – II) (107) (108). Τα CD4+ T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα τάξης II μόρια του MCH και ενεργοποιούνται. Οι στατίνες λοιπόν μέσω της κατασταλτικής τους δράσης στον MCH – II παρεμποδίζουν την ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων (109) (110).

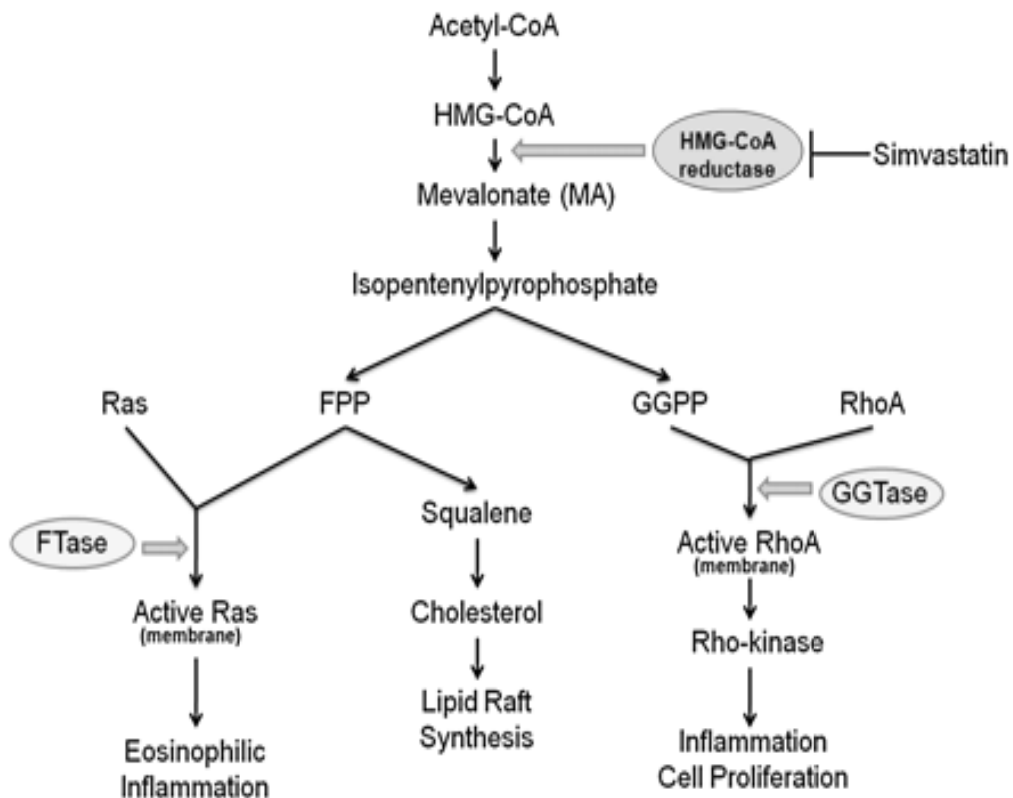
ΠΡΕΝΥΛΙΩΣΗ ΚΑΙ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΣΥΝΘΕΣΗΣ ΤΩΝ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

Στο μονοπάτι της σύνθεσης της χοληστερόλης παρεμβάλλεται το μεβαλονικό οξύ (mevalonic acid) μια απαραίτητη ουσία για την σύνθεση της χοληστερόλης και των ισοπρενοϊδών (isoprenoids) με κυριότερους εκπροσώπους farnesyl pyrophosphate (FFP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP) (Εικόνα 1), τα οποία είναι σημαντικά για την φυσιολογική κυτταρική δραστηριότητα και πολλαπλασιασμό. Η ισοπρενυλίωση σημαίνει το σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των FPP και Ras, και/ή μεταξύ GGPP και RhoA διαμέσου των ενζύμων farnesyl-τρανσφεράση και geranylgeranyl-τρανσφεράση, αντίστοιχα. Καταυτόν τον τρόπο οι ανενεργές αυτές κυτοσολικές πρωτεΐνες (small GTP-binding proteins, Ras, Rac and Rho) ενεργοποιούνται παίζοντας καθοριστικό ρόλο στην κυτταρική παραγωγή και ανάπτυξη καθώς και στην μετάδοση σημάτων. Κατά συνέπεια οι στατίνες αναστέλλοντας το ένζυμο HMG-CoA ρεδοουκτάση, και άρα τη σύνθεση μεβαλονικού οξέος και ισοπρενοϊδών αναστέλλουν την πρενυλίωση διαφόρων σηματοδοτικών μορίων επηρεάζοντας διάφορες κυτταρικές διαδικασίες όπως η κυτταρική απόπτωση και ο πολλαπλασιασμός

που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη μιας φλεγμονώδους διεργασίας. Μεταξύ των σηματοδοτικών αυτών μορίων είναι και οι RhoGTPάσες, της οικογένειας των γουανίνο-5-τριφωσφατασών (guanine 5-triphosphatase GTPases). Πιο συγκεκριμένα οι RhoAGTPάσες και ειδικά η RhoA κινάση είναι σηματοδοτικά μόρια τα οποία επηρεάζουν την διεργασία της φλεγμονής ασκώντας ανασταλτική δράση στο φαινόμενο της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων από τα κυψελιδικά μακροφάγα, (clearance of apoptotic cells-efferocytosis). Η διαδικασία της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων συχνά αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές στην εξέλιξη μιας φλεγμονής περιορίζοντάς την και συχνά διαταράσσεται (απορυθμίζεται) σε παθήσεις με φλεγμονώδες υπόβαθρο, όπως η ΧΑΠ και η κυστική ίνωση (111). Έχει παρατηρηθεί λοιπόν, ότι οι στατίνες εμποδίζοντας την πρενυλίωση της RhoA κινάσης in vivo και in vitro, ενδεχομένως να παίζουν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο σε παθήσεις όπου η αύξηση της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων οδηγεί σε υποχώρηση της φλεγμονής (112).

Εικόνα 1. Ουδός σύνθεσης του μεβαλονικού οξέως: Προϊόντα της στερόλης και μη στερόλης. Οι στατίνες άμεσα αναστέλλουν τη δράση του ενζύμου 3-υδροξυ-3-μεθυλγλουταρύλ συνενζύμου Α (HMG-CoA) ρεδοουκτάση, εμποδίζοντας τη μετατροπή του HMG-CoA σε μεβαλονικό. Η ουδός σύνθεσης του μεβαλονικού οδηγεί στη σύνθεση προϊόντων της στερόλης και μη στερόλης, τα οποία είναι η χοληστερόλη και τα

ισοπρενοϊδή farnesyl pyrophosphate (FPP) and geranylgeranyl pyrophosphate (GGPP), αντίστοιχα. Η ισοπρενυλίωση περιγράφει το σχηματισμό ομοιοπολικών δεσμών μεταξύ των FPP και Ras, και/ή μεταξύ GGPP και RhoA διαμέσου των ενζύμων farnesyl-τρανσφεράση και geranylgeranyl-τρανσφεράση, αντίστοιχα. Αυτό επιτρέπει τις ανενεργή κυττασολικές (cytosolic) small G πρωτεΐνες Ras and RhoA να συνδέονται με τις κυτταρικές μεμβράνες ως ενεργές μορφές, και να μεταβιβάζουν έναν καταρράκτη σημάτων. FTase = farnesyltransferase; GGTase = geranylgeranyltransferase



3. Αντιφλεγμονώδης δράση των στατινών

Οι έως τώρα έρευνες και μελέτες δείχνουν ότι ο θεραπευτικός ρόλος των στατινών στα καρδιαγγειακά και αυτοάνοσα νοσήματα πιθανότατα οφείλεται στην αντιφλεγμονώδη δράση τους, η οποία είναι πιθανό να εκδηλώνεται και σε παθήσεις του αναπνευστικού, όπως το άσθμα και η ΧΑΠ, όπου η φλεγμονή παίζει κυρίαρχο ρόλο. Οι στατίνες φαίνεται ότι δρουν σε διάφορα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα του πνεύμονα και επηρεάζουν σημαντικές διαδικασίες οι οποίες εξελίσσονται κατά τη διάρκεια της φλεγμονής, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.

Όπως τονίστηκε παραπάνω τα φάρμακα αυτά ελαττώνουν την παραγωγή της ιντερφερόνης- γ (IFN – γ) από τα T1 βοηθητικά λεμφοκύτταρα (Th1) καταστέλλοντας έτσι τη δράση του μείζονα παράγοντα ιστιοσυμβατότητας II (MCH – II). Παράλληλα εμποδίζουν την ενεργοποίηση των T- λεμφοκυττάρων, αφού τα CD4+ T λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν αντιγόνα που παρουσιάζονται από τα τάξης II μόρια του MCH και ενεργοποιούνται (107) (109) (110). Σύμφωνα με τα παραπάνω, σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι οποίοι έλαβαν στατίνη, παρατηρήθηκε καταστολή της δραστηριότητας των Th1 και της παραγωγής της ιντερφερόνης- γ (113). Κατά ανάλογο τρόπο τα ίδια φάρμακα ενδέχεται να μειώσουν τα επίπεδα της ιντερφερόνης- γ σε ασθενείς με άσθμα ή ΧΑΠ στις οποίες τα επίπεδά της ανιχνεύονται σε υψηλά ποσοστά.

Έχει ακόμη αποδειχθεί ότι οι στατίνες επιδρούν ανασταλτικά στα διάφορα μόρια προσκόλλησης όπως στη σύνδεση του ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης – 1 (ICAM-1) με το αντιγόνο σχετιζόμενο με τη λεμφοκυτταρική λειτουργία-1 (lymphocyte function-associated antigen) (LFA-

1) (114), η σύνδεση των οποίων ρυθμίζει την κίνηση των λευκοκυττάρων προς το σημείο της φλεγμονής. Άλλα σκευάσματα πέρα των στατινών τα οποία επίσης πετύχαιναν μείωση του LFA-1 αποδείχθηκε ότι βελτίωσαν την ηωσινοφιλία των αεραγωγών σε ποντίκια με αλλεργικό άσθμα και μείωσαν τα ηωσινόφιλα στα πτύελα ασθματικών ασθενών μετά από αλλεργική πρόκληση (115).

Είναι γνωστό το γεγονός ότι τα πολυμορφοπύρηνα εξαγγειώνονται στο σημείο της φλεγμονής και αλληλεπιδρούν με το ενδοθήλιο μέσω κυτταρικών μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών όπως οι σελεκτίνες E και P των ενδοθηλιακών κυττάρων και η L των λεμφοκυττάρων. Ακολουθεί η ενεργοποίηση και προσκόλληση των λευκοκυττάρων στο ενδοθήλιο, γεγονός που θα διευκολύνει στη συνέχεια το φαινόμενο του εποικισμού των λευκοκυττάρων. Η ενεργοποίηση των πολυμορφοπύρηνων επάγεται από τον TNF-α, τις IL-1, IL-8, το λευκοτριένιο B4 καθώς και από τον παράγοντα ενεργοποίησης των αιμοπεταλίων (PAF, Platelet Activating Factor). Οι στατίνες λοιπόν φαίνεται ότι αναστέλλουν τη δράση των LTB4 και του PAF (116) και ακόμη ελαττώνουν την P-σελεκτίνη (117) καθώς και τα επίπεδα του TNFα, IL-1β, IL-6, and IL-8 ενώ αυξάνουν τα επίπεδα της IL-12 (118) (119).

Παράλληλα η αγωγή με στατίνη φαίνεται να μειώνει τα επίπεδα των CD11b, CD18, και LFA-1 (120) (121). Τα CD11b, CD18 και LFA-1 ανήκουν στις λεγόμενες μεμβρανικές ιντεγκρίνες, μιας ομάδας γλυκοπρωτεϊνών της μεμβράνης των πολυμορφοπύρηνων, οι οποίες επιτρέπουν την σύνδεση των πολυμορφοπύρηνων με τους ειδικούς γλυκοπρωτεϊνικούς συνδέτες ICAM (intra-cellular adhesive molecule), οι οποίοι εκφράζονται στο ενεργοποιημένο

ενδοθήλιο. Η έκφραση των CD11b και CD18 φαίνεται να αυξάνεται σε ασθενείς με συστηματική φλεγμονή (122).

Επιπρόσθετα, η αντιφλεγμονώδη δράση των ουσιών αυτών φαίνεται ότι επιτυγχάνεται μέσω της ανασταλτικής τους δράσης στις βλάβες του αγγειακού δικτύου και των κυτταρικών αλλαγών που προκαλούνται υπό την επίδραση του καπνού του τσιγάρου. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου επιτυγχάνεται αυτό φαίνεται να είναι η ελάττωση της παραγωγής της μεταλλοπρωτεϊνάσης – 9 (MMP-9) και η παρεμπόδιση της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών (airway remodeling). Αυτό παρατηρήθηκε σε πληθυσμούς ποντικών και κουνελιών που εισέπνευσαν καπνό από τσιγάρο, καθώς και σε ανθρώπινα μακροφάγα και μονοκύτταρα καπνιστών (123) (124) (125). Εκτός από τη μείωση της MMP-9 έχει παρατηρηθεί η ελάττωση και άλλων μεταλλοπρωτεϊνών μετά από χρήση στατίνης όπως η MMP-1 και η MMP-3, οι οποίες επίσης δρουν ως μεσολαβητές της φλεγμονής (126) (127) (128).

Η αναδιαμόρφωση των αεραγωγών (airway – remodeling), παρατηρείται σε περιπτώσεις χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών ή και σε ‘λανθασμένη’ ανοσιακή απάντηση, διαδικασίες που ως γνωστό συμμετέχουν στην παθογένεση της ΧΑΠ. Οι στατίνες λοιπόν φαίνεται ότι αναστέλλουν αυτήν την διαδικασία, παρεμποδίζοντας αφενός τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων των αεραγωγών και εξασθενίζοντας αφετέρου την έκφραση του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα βήτα1 (TGF – b1) (129), ο οποίος ευθύνεται για το σχηματισμό ινικής στους περιφερικούς αεραγωγούς.

Η παρατήρηση ότι η αγωγή με στατίνη αυξάνει την απόπτωση των ηωσινόφιλων κυττάρων σε ανθρώπινους πληθυσμούς επεκτείνει το θεραπευτικό τους ρόλο (130). Αυτό επιτυγχάνεται μέσω της ραγδαίας μείωσης

της κυτταρικής έκφρασης του CD40 και κατά συνέπεια βράχυνση του χρόνου επιβίωσης των ηωσινόφιλων (131). Παρομοίως η αγωγή με στατίνη ελάττωσε την ουδετεροφιλία σε μοντέλα ποντικού με οξεία βλάβη του πνεύμονα (acute lung injury) κάτι το οποίο μπορεί ενδεχομένως να είναι ιδιαίτερα ωφέλιμο σε ασθενείς με ΧΑΠ ή ασθματικούς καπνιστές στους οποίους έχουμε αύξηση του αριθμού των λευκοκυττάρων (132). Εκτός του ότι επάγουν την απόπτωση των κυττάρων, οι ουσίες αυτές συμμετέχουν και στην αύξηση της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων (clearance of apoptotic cells-efferocytosis), μιας διαδικασίας η οποία συχνά αποτελεί έναν από τους ρυθμιστές στην εξέλιξη μιας φλεγμονώδους διεργασίας, και πιο συγκεκριμένα την περιορίζει, και η οποία διαταράσσεται (απορυθμίζεται) σε παθήσεις με φλεγμονώδες υπόβαθρο, όπως η ΧΑΠ (133).

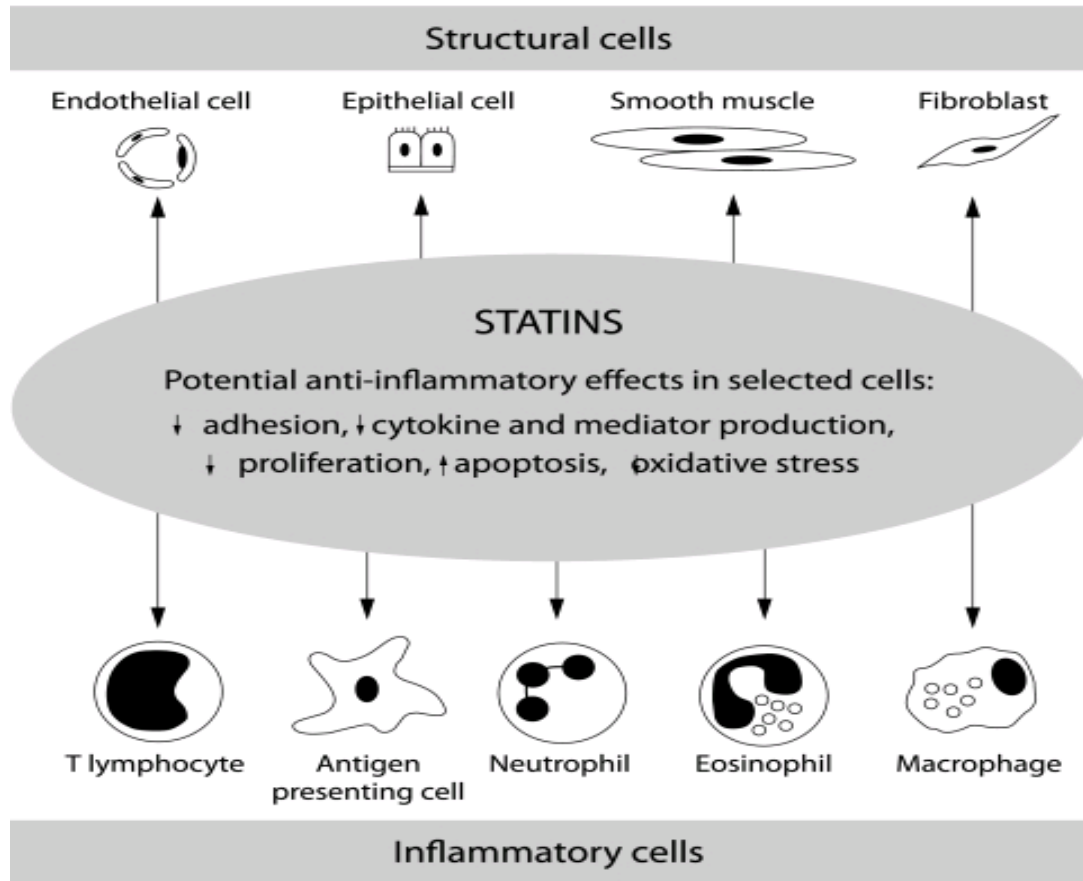
Τα κύτταρα που συμμετέχουν στη φλεγμονή των αεραγωγών και οι διάφορες μεσολαβητικές ουσίες που εκλύουν, είναι υπεύθυνα για τη 'συντήρηση' ποικίλων παθοφυσιολογικών διαταραχών που λαμβάνουν χώρα κατά την εξέλιξη της φλεγμονής των αεραγωγών. Τέτοια κύτταρα είναι: τα λεμφοκύτταρα (Τ λεμφοκύτταρα Th1, Th2) μέσω των κυτταροκινών και χυμοκινών που παράγουν, τα ηωσινόφιλα, τα μακροφάγα, τα αιμοπετάλια, τα ουδετερόφιλα, τα βασεόφιλα και τα μαστοκύτταρα (σιτευτικά κύτταρα). Από τα Τ λεμφοκύτταρα, τα Th2 είναι εκείνα που συχνά διαδραματίζουν κύριο ρόλο, μέσω των λεμφοκινών τους, (IL-3, IL-4, IL-5, IL-6) αλλά και τα Th1 μέσω της IFN-γ που παράγουν (134) (135). Οι στατίνες λοιπόν, μέσω της επίδρασής τους στα διάφορα είδη των λεμφοκινών φαίνεται ότι επηρεάζουν την εξέλιξη της φλεγμονής. Μελέτες σε πειραματόζωα φαίνεται να αποδεικνύουν την αντιφλεγμονώδη δράση των σκευασμάτων αυτών, αφού προέκυψε ότι η

χρήση τους σε πληθυσμούς ποντικών οδήγησε σε μείωση της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης και της ηωσινοφιλίας στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL), ενώ και τα επίπεδα των IL-4, IL-5 και της IFN- γ είχαν ελαττωθεί σημαντικά. Χορηγώντας δε, μεγαλύτερες ποσότητες στατινών σημειώθηκε μείωση της φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης των αεραγωγών κατά την ιστολογική εξέταση (136). Σε παρόμοιο πειραματικό μοντέλο σημειώθηκε ελάττωση των επιπέδων των IgE, του αριθμού των φλεγμονωδών κυττάρων (μακροφάγα, ηωσινόφιλα, ουδετερόφιλα) στο BAL, των μορίων προσκόλλησης (VCAM-1 και CD40L), ελάττωση διαφόρων ιντερλευκινών (IL-4, IL-13 και TNF- α), του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων που αυξάνονται στην φλεγμονή, εξασθένηση της δραστηριότητας των MAPκινασών, των μεταλλοπρωτεϊνάσεων, των G πρωτεϊνών (small G proteins) καθώς και της δραστηριότητας του NF- κ B (nuclear factor) (137). Όλοι οι παραπάνω αποτελούν παράγοντες ή δείκτες φλεγμονής οι οποίοι ενεργοποιούνται και ενοχοποιούνται για την εξέλιξη και διατήρηση της φλεγμονώδους διεργασίας που επιτελείται στους αεραγωγούς.

Τέλος στην αντιφλεγμονώδη δράση των στατινών έρχεται να προστεθεί και το γεγονός ότι, σε πολλές από τις έως τώρα πραγματοποιηθείσες έρευνες, τα φάρμακα αυτά έχουν επιβεβαιωμένα προκαλέσει μείωση των επιπέδων της CRP (C Reactive Protein), σε ασθενείς που τα λάμβαναν (138) (139) (140). Η CRP αποτελεί μία πρωτεΐνη οξείας φάσης ή ορθότερα ένα πολύπλοκο σύμπλεγμα πρωτεϊνών, το οποίο παράγεται στα ηπατοκύτταρα υπό την επίδραση της IL-6, μιας κυτταροκίνης η οποία και ενεργοποιεί την οξεία φάση της CRP αντίδρασης (141) (142). Πρόκειται για έναν μη ειδικό δείκτη φλεγμονής και ταυτόχρονα έναν ενεργό ρυθμιστή της ανοσιακής απάντησης

του οργανισμού και παράγεται όταν αυτός βρίσκεται αντιμέτωπος με μια φλεγμονή ή μόλυνση. Έχει δε παρατηρηθεί αύξηση των επιπέδων της στο πλάσμα ασθενών με ΧΑΠ, ιδιαίτερα κατά την παρόξυνση της νόσου (85) (86). Μάλιστα σε σταθερή νόσο (εκτός παρόξυνσης) οι συγκεντρώσεις πλάσματός της φαίνεται ότι μπορούν ενδεχομένως να χρησιμοποιηθούν ως προγνωστικό παράγοντας εξέλιξης της νόσου, κυρίως όσον αφορά το μέσο προς μέτριο στάδιο της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (143). Πτώση των τιμών της στο πλάσμα σε ασθενών οι οποίοι έλαβαν στατίνη, πιθανότατα οφείλεται στη αντί-IL-6 δράση των φαρμάκων αυτών (141). Εφόσον τα αυξημένα επίπεδα της CRP σχετίζονται άμεσα με την διαδικασία της φλεγμονής, η ανασταλτική επίδραση των στατινών ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα σημαντική στις φλεγμονώδεις παθήσεις του αναπνευστικού όπου παρατηρείται αύξηση των τιμών CRP, όπως για παράδειγμα η ΧΑΠ.

Εικόνα 2. Πιθανή αντιφλεγμονώδη δράση των στατινών στα διάφορα δομικά και φλεγμονώδη κύτταρα του πνεύμονα



4. Αντιοξειδωτική δράση των στατινών

Είναι γνωστό ότι το μονοξείδιο του αζώτου (NO) αποτελεί μια αγγειοδιασταλτική ουσία η οποία δρα ως αναστολέας της ενεργοποίησης και συγκόλλησης των αιμοπεταλίων και των λευκοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλει και τον πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών. Το μονοξείδιο του αζώτου (NO) παράγεται από τη δράση της συνθετάσης του NO (NOS) στην L-αργινίνη. Υπάρχουν δύο μορφές (NOS): η δομική c-NOS και η επαγωγίμη i-NOS. Στη φλεγμονή η επαγωγίμη NOS παράγεται ως ανταπόκριση στην ενδοτοξίνη, τον PAF, την IL-1, και τον TNF-α, γεγονός που οδηγεί στην παραγωγή τεραστίων ποσοτήτων NO. Σε υψηλές συγκεντρώσεις το NO είναι άμεσα τοξικό στο κύτταρα αναστέλλοντας τα ενδοκυττάρια ένζυμα ενώ είναι υπεύθυνο για την ανθεκτική αγγειοδιαστολή και υπόταση, που εκδηλώνονται σε εμμένουσα φλεγμονή, βαριά σήψη ή και σηπτικό shock. Σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει καταγραφεί αύξηση των τιμών εκπνεόμενου NO, τα επίπεδα του οποίου ωστόσο, δεν είναι τόσο υψηλά όσο εκείνα των ασθενών με άσθμα, πιθανότατα λόγω της επίδρασης του καπνού του τσιγάρου (144). Παρά ταύτα, πρόσφατα πραγματοποιήθηκε κατηγοριοποίηση του εκπνεόμενου NO σε κεντρική (μεγάλοι βρόγχοι) και περιφερική μορφή (μικροί αεραγωγοί και πνευμονικό παρέγχυμα), με τη δεύτερη να εντοπίζεται σημαντικά αυξημένη στους ασθενείς με ΧΑΠ (145). Σύμφωνα με πολλούς ερευνητές αυτό το φαινόμενο οφείλεται στην επαγωγίμη μορφή της NOS (146). Οι στατίνες λοιπόν φαίνεται ότι λειτουργούν ανασταλτικά στην παραγωγή NO μέσω ελάττωσης της δραστηριότητας της επαγωγίμη μορφής NOS (147) (148).

Στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, όπως ήδη αναφέρθηκε πιο πάνω, παρατηρείται αύξηση του οξειδωτικού stress των αεραγωγών. Η προέλευση των προϊόντων του οξειδωτικού stress εντοπίζεται στα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη και δομικά κύτταρα των αεραγωγών τα οποία και παράγουν τις δραστικές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) (149). Οι δραστικές ρίζες οξυγόνου, μέσω των μηχανισμών που σημειώθηκαν πιο πάνω, δρουν άμεσα στο ενδοθήλιο τραυματίζοντάς το ενώ ταυτόχρονα ασκούν αγγειοσυσπαστική δράση στα αγγεία του οργανισμού, μέσω της κατασταλτικής τους επίδρασης στο NO.

Διάφορες φαρμακολογικές μελέτες (150) (151) έχουν καταλήξει στο συμπέρασμα ότι οι στατίνες πιθανότατα μειώνουν την παραγωγή των δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS), μέσω 2 βασικών μηχανισμών:

Πρώτον οδηγούν σε απορρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης του τύπου 1 της αγγειοτενσίνης II (AT-1), διαταράσσοντας τη σταθερότητα του αγγελιοφόρου ριβονουκλεικού οξέος της AT-1. Η αγγειοτενσίνης II (κύριος παράγοντας του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης ROS) από μόνη της όταν χορηγήθηκε σε αγγειακά λεία μυϊκά ποντικών προκάλεσε αυξημένη παραγωγή των δραστικών ριζών οξυγόνου. Εικάζεται δε ότι υπάρχει θετική παλίνδρομος σχέση (positive feedback loop) ανάμεσα στην ενεργοποίηση του συστήματος Ρενίνης-Αγγειοτενσίνης, την απελευθέρωση αγγειοτενσίνης II και του οξειδωτικού στρες.

Δεύτερον αναστέλλουν την ενεργοποίηση του Rac-1 (μέσω της ανασταλτικής τους δράσης στην οδό της geranylgeranyl-τρανσφεράσης) το οποίο με τη σειρά του ενεργοποιεί την NAD(P)H-οξειδάση. Η NAD(P)H-

οξειδάση αποτελεί ένα πολυπαραγοντικό ενζυμικό σύμπλεγμα το οποίο μέσα από μια σειρά κυτταρικών διαδικασιών επίσης οδηγεί στην απελευθέρωση δραστικών ριζών οξυγόνου.

Πειραματικά δεδομένα έδειξαν ακόμη ότι η χρήση στατινών μείωσε τα επίπεδα του F2-ισοπροστανίου (8-επί-PGF₂) και της malondialdehyde τα οποία αποτελούν δείκτες αυξημένου οξειδωτικού στρες (152). Επιπρόσθετα η χρήση των ουσιών αυτών έχει σχετιστεί με κάθαρση των ROS και μείωση του υπεροξειδίου του οξυγόνου (O₂⁻) (153) (154). Επιπλέον η σιμβαστατίνη βρέθηκε ότι αναστέλλει την ικανότητα των ενεργοποιημένων μακροφάγων να οξειδώνουν την LDL, in vitro (155), και ταυτόχρονα ότι δρα ως αντιοξειδωτικός παράγοντας στα μικροσωμάτια από σπλήνα ποντικών (153), στα λεία μυϊκά κύτταρα (156), και στα ανθρώπινα λιποπρωτεϊνικά σωματίδια (157), ενώ η φλουβαστατίνη και η λοβαστατίνη αναστέλλουν την ευαισθησία της LDL στην οξείδωση (158). Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι επειδή το NO και οι δραστικές ρίζες οξυγόνου αλληλεπιδρούν μεταξύ τους, εξουδετερώνοντας ουσιαστικά το ένα το άλλο, μια αύξηση των επιπέδων των ριζών οξυγόνου σημαίνει αυτόματα μείωση της συγκέντρωσης του βιολογικά ενεργού NO (148). Καταυτόν τον τρόπο η αντιοξειδωτική δράση των στατινών ενδέχεται να έχει θετική επίδραση και στην βιοδιαθεσιμότητα του NO.

5. Στατίνες και Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Τυχαίες παρατηρήσεις και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι θεραπείες για συνυπάρχοντα νοσήματα, σε ασθενείς με ΧΑΠ, μπορεί να αποβούν εξαιρετικά ωφέλιμες στην έκβαση της νόσου, όπως στη μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, των νοσηλειών και της συνολικής θνητότητας (159).

Μεταξύ των θεραπειών αυτών φαίνεται να είναι και η συνυπάρχουσα αγωγή με στατίνες (160) (161).

Οι αναστολείς του ενζύμου 3-ύδροξυ-3-μεθυλγλουταρύλ συνενζύμου Α (HMG-CoA) ρεδοκτάση (στατίνες), αν και είναι ευρέως γνωστό ότι εμποδίζουν την ενδογενή σύνθεση της χοληστερόλης, εν τούτοις φαίνεται να εμπεριέχουν έναν πλειοτροπικό τρόπο δράσης, όπως ήδη αναφέρθηκε, περικλείοντας αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις και ανοσοκαθαριστικές ιδιότητες (105), οι οποίες ενδέχεται να είναι ιδιαίτερα ευεργετικές στη ΧΑΠ. Πολλές από τις φαρμακολογικές τους ιδιότητες επιτυγχάνονται διαμέσου της ανασταλτικής τους δράσης στην πρενυλίωση ορισμένων σηματοδοτικών μορίων όπως οι αναφερόμενες ως small GTP-binding πρωτεΐνες, με κυριότερους εκπροσώπους τις πρωτεΐνες Ras, Rac and Rho (162). Ειδικότερα οι RhoAGTPάσες και πιο συγκεκριμένα η RhoA κινάση, είναι σηματοδοτικά μόρια τα οποία αναστέλλουν το φαινόμενο της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων από τα κυψελιδικά μακροφάγα, (clearance of apoptotic cells-efferocytosis). Η διαδικασία της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων συμβάλλει στην περιχαράκωση της φλεγμονής και συχνά διαταράσσεται (απορυθμίζεται) σε παθήσεις με φλεγμονώδες υπόβαθρο, όπως η ΧΑΠ (111) (112). Έχει παρατηρηθεί λοιπόν, ότι οι στατίνες εμποδίζοντας την πρενυλίωση της RhoA κινάσης in vivo και in vitro, ενδεχομένως να παίζουν σημαντικό θεραπευτικό ρόλο στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια μέσω της αυξημένης κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων η οποία και οδηγεί σε υποχώρηση της φλεγμονής (112) (163).

Μέσω του ίδιου μηχανισμού (της αναστολής της πρενυλίωσης σηματοδοτικών μορίων) οι ουσίες αυτές δρουν ανασταλτικά στην έκφραση ποικίλων μορίων προσκόλλησης όπως του ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης – 1 (ICAM-1), του αγγειακού μορίου προσκόλλησης – 1 και της E-σελεκτίνης, τα οποία εμπλέκονται στην στρατολόγηση φλεγμονωδών κυττάρων (ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα), από την περιφέρεια προς τους πνεύμονες (164). Ακόμη αναστέλλουν την έκφραση κάποιων χυμοκινών όπως η κυκλοοξυζενάση-2 (CCL2) και η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) ή CXCL8, καθώς και μεταλλοπρωτεϊνάσεων όπως η MMP-9, οι οποίες αυξάνονται στους ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια (106).

Επιπρόσθετα εικάζεται ότι ο πλειοτροπικός τρόπος δράσης των στατινών είναι αποτέλεσμα του καταλυτικού τους ρόλου στην ενεργοποίηση των ενεργών υποδοχέων των υπεροξειδιοσωματιδιακών πολλαπλασιαστών άλφα (α) και γάμα (γ) (peroxisome proliferator-activated receptors (PPARs), από τη μια, και της κατασταλτικής τους δράσης στον πυρηνικό παράγοντα-κβ (NF-κβ, nuclear factor) (125), από την άλλη. Οι PPARs παίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση του κυτταρικού μεταβολισμού και της ενεργειακής ομοιόστασης, ενώ έχει αποδειχτεί ότι η μειωμένη έκφρασή τους ενοχοποιείται για τις διάφορες συστηματικές εκδηλώσεις της ΧΑΠ, όπως η καχεξία, η απώλεια μυϊκής μάζας σώματος και η συστηματική φλεγμονή (165). Ο αντιφλεγμονώδης ρόλος των PPAR-αγωνιστών (στατίνες) στη ΧΑΠ, έγκειται στο ότι καταστέλλουν την έκφραση των χυμοκινών και των κυτταρικών μορίων προσκόλλησης ενώ συνάμα εμποδίζουν την παραγωγή ιντερλευκίνης-17 (IL-17) και της IFN-γ (166). Από την άλλη ο πυρηνικός παράγοντας-κβ (NF-κβ), ο οποίος ενεργοποιείται στα μακροφάγα και στα επιθηλιακά κύτταρα ασθενών

με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, ιδίως στις παροξύνσεις, είναι υπεύθυνος για την αυξημένη έκφραση των χυμοκινών, του TNF-α και άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών όπως η MMP-9 (167). Έτσι οι στατίνες δρώντας ως αναστολείς του εν λόγω παράγοντα πιθανότατα συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονώδους αντίδρασης στη νόσο.

Ενισχύοντας όλα τα παραπάνω περί αντιφλεγμονώδους δράσης των στατινών στη ΧΑΠ, έρευνες των τελευταίων ετών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα φάρμακα αυτά δρουν κατασταλτικά και στα Th-17 λεμφοκύτταρα, τα οποία εικάζεται ότι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην ενορχήστρωση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής στη ΧΑΠ, διαμέσου της δράσης τους στην IL-17 (168). Η ιντερλευκίνη-17 διεγείρει τα επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους απελευθερώνουν χυμοκίνες, σημαντικότερες των οποίων είναι οι CXCL1 (IL-1) και CXCL8 (IL-8) (169), οι οποίες επίσης έχουν ανιχνευτεί σε αυξημένα επίπεδα σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Τέλος ανασταλτικός είναι ο ρόλος τους και στην παραγωγή του αυξητικού μετατρεπτικού παράγοντα-β (TGF-β) από τα κυψελιδικά επιθηλιακά κύτταρα, τα οποία ως γνωστό διεγείρονται εξαιτίας της εισπνοής του καπνού του τσιγάρου (170). Ο TGF-β επιδρά άμεσα στους ινοβλάστες προς σχηματισμό ίνωσης στους περιφερικούς αεραγωγούς των χρόνιων καπνιστών, με απώτερο αποτέλεσμα τη δημιουργία χρόνιας αποφρακτικής βρογχίτιδας .

Σε πλήρη συμφωνία με τα προαναφερθέντα, σε πειραματικά μοντέλα ποντικών τα οποία είχαν εκτεθεί στην εισπνοή καπνού από τσιγάρο, ανιχνεύτηκαν μειωμένα επίπεδα των IFN γ , TNF-α και MMP-2, -9 και -12, οι οποίοι αποτελούν κύριους διαμεσολαβητές της φλεγμονής στο παρέγχυμα του

εμφυσηματικού ασθενή. Ο αριθμός των ουδετερόφιλων και λεμφοκυττάρων, ως επίσης και η συγκέντρωση του TNF-α στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL) των ίδιων πειραματόζων στα οποία είχε χορηγηθεί στατίνη, επίσης ήταν μειωμένα σημαντικά (171). Μελέτη σε παρόμοια πειραματικά μοντέλα, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση στατινών ενδεχομένως αποτρέπει τη δημιουργία εμφυσήματος σε πληθυσμούς ποντικών, μέσω μειωμένης παραγωγής ελαστάσης, ενώ παράλληλα σχετίστηκε άμεσα και με την αναδόμηση και παραγωγή των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων (172).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Εισαγωγή

Όλες οι παραπάνω έρευνες ως προς τον πλειοτροπικό τρόπο δράσης των στατινών, συγκλείουν στο συμπέρασμα ότι οι στατίνες είναι φάρμακα τα οποία μπορεί να αποδειχτούν στο μέλλον, εξαιρετικά ωφέλιμα στην προσπάθεια ανεύρεσης συμπληρωματικών και εναλλακτικών μορφών θεραπείας της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Στην κατεύθυνση αυτή τα τελευταία έτη έχουν συγκροτηθεί αναδρομικές μελέτες παρατήρησης οι οποίες φαίνεται να έρχονται να ενισχύσουν τους παραπάνω ισχυρισμούς.

Πιο συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι ο σχετικός κίνδυνος θνητότητας σε ομάδα ασθενών με ΧΑΠ που λάμβαναν στατίνη (εξαιτίας καρδιαγγειακών νοσημάτων) ήταν πολύ μικρότερος έναντι εκείνων που δεν λάμβαναν στατίνη, ενώ όταν μελετήθηκε και η παράλληλη ή μη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, προέκυψε ότι οι ασθενείς που λάμβαναν ταυτόχρονα τις δύο αυτές ομάδες φαρμάκων είχαν σαφώς καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν λάμβαναν τη συνδυαστική αυτή αγωγή (160). Παρόμοια ήταν τα αποτελέσματα μιας ακόμη έρευνας, η οποία έδειξε μείωση της θνητότητας και του αριθμού των νοσηλειών εξαιτίας αναπνευστικών επιπλοκών, σε ασθενείς με ΧΑΠ και καρδιαγγειακά νοσήματα οι οποίοι παράλληλα με τη χρήση στατινών λάμβαναν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης (ACE inhibitors) ή αποκλειστές των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης (Angiotensin receptor blockers) (159). Σε δύο άλλες μελέτες, ο ίδιος συνδυασμός φαρμάκων από άτομα που τα λάμβαναν προ της εισαγωγής τους, φάνηκε να μειώνει σημαντικά τον αριθμό επαναλαμβανόμενων επεισοδίων των παροξύνσεων και την ανάγκη για διασωλήνωση σε ασθενείς νοσηλευόμενους λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ (173),

καθώς και τη θνητότητά τους σε διάστημα 90 ημερών μετά την έξοδό τους από αυτό (174).

Συμπερασματικά η χρήση των ουσιών αυτών, σύμφωνα με τις έως τώρα αναδρομικές μελέτες παρατήρησης, φαίνεται ότι συμβάλλει σημαντικά στη μείωση του αριθμού των παροξύνσεων σε ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια, στη μείωση του σχετικού κινδύνου θνητότητας καθώς και στη μείωση της πιθανότητας διασωλήνωσης των ασθενών αυτών, ενδυναμώνοντας την άποψη περί πιθανής μελλοντική χρήση των στατινών ως συμπληρωματική θεραπευτική αγωγή στους ασθενείς με ΧΑΠ (106) (175).

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να διαπιστωθεί εάν η χρήση στατινών σε ασθενείς νοσηλευόμενους εξαιτίας παρόξυνση της ΧΑΠ επηρεάζει την πρόγνυσή τους και την έκβαση της παρόξυνσης (αριθμό παροξύνσεων ανά έτος, παράταση του χρόνου μέχρι την επόμενη παρόξυνση, εισαγωγή σε νοσοκομείο ή ΜΑΦ λόγω παρόξυνσης, την επιβίωσή του στο έτος και την επιβίωσή τους μέσα σε 30 ημέρες από την εισαγωγή). Επιπρόσθετα αξιολογήσαμε τα πιθανά αποτελέσματα της χρήσης των στατινών, σχετικά με την υγεία, δηλαδή την επίδραση στην ποιότητα της ζωής των ασθενών (HRQoL) κατά τη διάρκεια του πρώτου έτους συνέχισης παρακολούθησης.

Υλικό και Μέθοδος

Ασθενείς

Στην παρούσα μελέτη συμπεριλήφθησαν ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν σε 2 (δύο) Πνευμονολογικές Κλινικές τριτοβάθμιων νοσοκομείων (Πνευμονολογική Κλινική του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας και Πνευμονολογική Κλινική του Αμ. Φλέμινγκ) με διάγνωση οξεία παρόξυνση ΧΑΠ σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD (8), μεταξύ Ιανουαρίου του 2006 και Δεκεμβρίου του 2008.

Κριτήρια εισόδου - αποκλεισμού

Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν καπνιστές (νυν ή πρώην) με >30yrs και ηλικίας >50 ετών και με προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ η οποία είχε τεθεί από έναν Ειδικευμένο Πνευμονολόγο. Η διάγνωση της νόσου για κάθε ασθενή έγινε με βάση το σπιρομετρικό έλεγχο της αναπνοής βάση των κριτηρίων της GOLD. Κάθε ασθενής με α) ιστορικό άσθματος, ατοπίας, αλλεργικής ρινίτιδας, ρινικών πολυπόδων ή εκζέματος, β) ιστορικό ηπατοπάθειας ή χρήσης αλκοόλ, γ) διαταραχές νεφρικής λειτουργίας, δ) ιστορικό ραβδομύλωσης ή μυοσίτιδας, ε) διαταραχές πήκτικότητας του αίματος, στ) άλλη πάθηση του αναπνευστικού πχ: CA, ίνωση, βρογχιεκτασίες επαγγελματικά νοσήματα, ζ) πνευμονία, η) TBC, θ) Πνευμοθώρακας-Πνευμονική εμβολή, ι) οποιαδήποτε μορφή κακοήθειας-Ca- (εκτός από το βασικοκυτταρικό του δέρματος χωρίς πρόοδο), κ) σοβαρό, πρόσφατο καρδιαγγειακό επεισόδιο (απειλητική για τη ζωή αρρυθμία, ασταθής στηθάγχη, OEM) αποκλείστηκε από τη μελέτη. Το πρωτόκολλο εγκρίθηκε από τις Επιτροπές Ηθικής και των δυο νοσοκομείων καθώς και από τα αντίστοιχα Επιστημονικά συμβούλια. Όλοι οι συμμετέχοντες παρείχαν γραπτώς, τη συγκατάθεσή τους.

Σχεδιασμός Μελέτης

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, καθώς επίσης και δύο, έξι και δώδεκα μήνες μετά από την έξοδό τους από αυτό. Κατά την νοσηλεία του ασθενούς καταγράφηκαν τα δημογραφικά τους στοιχεία (ηλικία, φύλο κ.τ.λ.), ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ, υπολογιζόμενος σε kg/m^2), η καπνιστική συνήθεια (πακέτα/έτη), ο βαθμός της δύσπνοιας χρησιμοποιώντας την κλίμακα δύσπνοιας της Borg, το πλήρες ιατρικό ιστορικό του ασθενούς ξεχωριστά για κάθε σύστημα (καρδιαγγειακό κυρίως), έγινε αξιολόγηση της ποιότητα ζωής σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο του Saint George, η ανάγκη χρήσης οξυγονοθεραπείας κατ'οίκον προ και μετά εισαγωγής, η ανάγκη χρήσης Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού κατά τη νοσηλεία (IPAP, EPAP, FiO₂), καθώς και η αναλυτική φαρμακευτική αγωγή του ασθενούς πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του σε αυτό (στατίνες, Aceli ή Acb, ακετυλοσαλικυλικά, β-αναστολείς, αντιπηκτικά, διουρητικά, αντιαρρυθμικά, β₂ αγωνιστές βραχείας και μακράς δράσης, ιπρατρόπιο, τιοτρόπιο, συνδυασμοί κορτικοστεροειδών και βρογχοδιασταλτικών, Beronent, εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, κορτιζόνη ενδοφλεβίως ή από του στόματος, αντιβιοτικά, θεοφυλλίνη).

Οι ασθενείς παρακολουθήθηκαν για 1 χρόνο συνολικά ενώ κάθε μήνα πραγματοποιούνταν τηλεφωνική επικοινωνία μαζί τους καταγράφοντας: την επίσκεψη σε ιδιώτη γιατρό ή Τμήμα Επειγόντων εκτάκτως λόγω παρόξυνσης, αριθμό νοσηλειών εξαιτίας παρόξυνσης ΧΑΠ, την ανάγκη διασωλήνωσης, τη χρήση Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού, θάνατος, τη σοβαρότητα της δύσπνοιας χρησιμοποιώντας την κλίμακα δύσπνοιας κατά Borg καθώς και τη

πλήρη φαρμακευτική αγωγή τους τόσο για το αναπνευστικό όσο και για την υπερχοληστερολαιμία τους όπως περιγράφηκε παραπάνω.

Επιπλέον τον 2ο, 6ο και 12ο μήνα, μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, οι ασθενείς κατόπιν ραντεβού, προσέρχονταν στις Πνευμονολογικές Κλινικές όπου είχαν νοσηλευτεί για να συμπληρώσουν οι ίδιοι το ερωτηματολόγιο εκτίμησης της ποιότητας ζωής και προκειμένου να ελεγχθεί από τους ίδιους τους ερευνητές η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών και η αξιοπιστία των πληροφοριών που τους παρέχονταν κάθε μήνα τηλεφωνικά. Κανείς από τους συμμετέχοντες δε λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή ως κανονική θεραπεία της ΧΑΠ σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD (1).

Όλες οι αποφάσεις για τη θεραπεία και την έξοδο των ασθενών από το Νοσοκομείο ελήφθησαν από Ειδικευμένους Πνευμονολόγους των δύο τμημάτων, οι οποίοι όμως δεν συμμετείχαν στη μελέτη. Η χρήση των στατινών καταγράφηκε κατά τη είσοδο των ασθενών στο νοσοκομείο και επαναξιολογούνταν κάθε μήνα κατά τη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησης. Ο τύπος της στατίνης και η ακριβής δοσολογία που λάμβανε κάθε συμμετέχων στη μελέτη επίσης αποτελούσαν αντικείμενα καταγραφής από τους μελετητές.

Συμμετέχοντες των οποίων η θεραπεία με στατίνη διακόπηκε για οποιοδήποτε λόγο για διάστημα >30 ημερών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, καθώς επίσης και οι ασθενείς που δεν λάμβαναν αρχικά στατίνες αλλά έλαβαν τέτοια φάρμακα για περίοδο >30 ημέρες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τους αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Η επιλογή της χρονικής διάρκειας των 30 ημερών βασίστηκε αφενός στα μηνιαία

μεσοδιαστήματα μεταξύ του χρόνου επικοινωνίας με τους ασθενείς και αφετέρου στο γεγονός ότι το μεγαλύτερο διάστημα συνταγογράφησης που εκδίδονται στην Ελλάδα είναι εκείνο των 30 ημερών για την πλειονότητα των ασθενών. Αξίζει να σημειωθεί ότι αν και όλοι οι συμμετέχοντες στη εν λόγω μελέτη είχαν πληροφορηθεί για το γεγονός ότι πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης και το πόσο σημαντικό ήταν για τους ερευνητές να τους παρέχονται αναλυτικές και ακριβείς πληροφορίες για τη φαρμακευτική αγωγή που λάμβαναν κάθε μήνα, εν τούτοις κανείς δε γνώριζε τον τύπο του φαρμάκου που βρισκόταν υπό έρευνα, προκειμένου να αποφευχθούν πιθανά συστηματικά λάθη και αποκλίσεις από την αντικειμενικότητα των απαντήσεων που θα έδιναν οι ασθενείς, ώστε να μην αλλοιωθούν τα αποτελέσματα της μελέτης.

Σπιρομέτρηση και Κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της ΧΑΠ

Η επιβεβαίωση της διάγνωσης και η κατηγοριοποίηση της βαρύτητας της νόσου βασίστηκε σε σπιρομέτρηση μετά βρογχοδιαστολή η οποία πραγματοποιήθηκε σε όλους τους ασθενείς σε σταθερή κατάσταση, στο διάστημα των 2 μηνών μετά την έξοδο από το Νοσοκομείο, χρησιμοποιώντας ξηρό σπιρόμετρο (KoKo Legend, Ferraris, UK), σύμφωνα με τις οδηγίες της ATS (18). Ο βίαια εκπνεόμενος αέρας σε ένα δευτερόλεπτο (FEV₁), η βίαια ζωτική χωρητικότητα (FVC), η αναλογία FEV₁/FVC, και η βίαιη εκπνευστική ροή στη μέση 50% του FVC (FEF₂₅₋₇₅) καταγράφηκαν. Οι τιμές μετά-βρογχοδιαστολή (δηλαδή 30 λεπτά μετά από τη χορήγηση σαλβουταμόλης 400 mg με εκνεφωτή) χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση την αξιολόγηση της ΧΑΠ, σύμφωνα με τις οδηγίες της GOLD (Στάδιο I – ήπια ΧΑΠ, FEV₁

>80.0% προβλεπόμενου; Στάδιο II – μέτρια ΧΑΠ, $50.0\% \leq FEV1 < 80.0\%$ προβλεπόμενου; Στάδιο III – σοβαρή ΧΑΠ, $30.0\% \leq FEV1 < 50.0\%$; Στάδιο IV – πολύ σοβαρή ΧΑΠ, $30.0\% \leq FEV1$ ή $FEV1 < 50.0\%$ προβλεπόμενου με συνοδό αναπνευστικά ανεπάρκεια) (1).

Αξιολόγηση της ποιότητας ζωής (HRQoL)

Η ποιότητα της ζωής για κάθε ασθενή που συμπεριλήφθηκε στη μελέτη αξιολογήθηκε με βάση ερωτηματολόγιο Saint George (SGRQ) (88) (176). Όπως προαναφέρθηκε το ερωτηματολόγιο υπολογίζει τρεις ξεχωριστές παραμέτρους (συμπτώματα, δραστηριότητα και επίδραση της ΧΑΠ στην καθημερινότητα του ασθενούς) καθώς επίσης και ένα συνολικό αποτέλεσμα. Στην παρούσα μελέτη, η ποιότητα ζωής όλων των ασθενών αξιολογήθηκε κατά την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο καθώς και δύο, έξι και δώδεκα μήνες μετά την έξοδό τους από αυτό.

Αξιολόγηση των συν-νοσηροτήτων

Η παρουσία καρδιαγγειακών νοσημάτων συνολικά και ειδικότερα η παρουσία συστηματικής αρτηριακής υπέρτασης, νόσου των στεφανιαίων αγγείων, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, αρρυθμιών, ή εμφράγματος καθώς επίσης και η παρουσία σακχαρώδους διαβήτη καταγράφηκαν αναλυτικά για κάθε ασθενή. Επιπλέον υπολογίστηκε ο δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson (CCIS) για κάθε έναν από τους συμμετέχοντες στο ερευνητικό πρωτόκολλο, δεδομένου ότι έχει αποδειχθεί ότι αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης της θνησιμότητας (177).

Στόχοι της Μελέτης

Πρωταρχικός σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η συνολική θνητότητα (από οποιαδήποτε αιτία) των ασθενών που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ, σε διάστημα εντός 30 ημερών από την ημέρα εισαγωγής τους και κατά τη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησης. Στους δευτερεύοντες στόχους συμπεριλαμβάνονταν μία πλειάδα βραχυπρόθεσμων και μακροπρόθεσμων εκβάσεων της νόσου, και πιο συγκεκριμένα η θνητότητα των ασθενών λόγω ΧΑΠ, η αναγκαιότητα της χρήσης Μη Επεμβατικού ή Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού, τον συνολικό αριθμό των οξέων παροξύνσεων της νόσου στο ένα έτος παρακολούθησης η οποία ορίζεται ως η ανάγκη προσθήκης στην υπάρχουσα θεραπεία αντιβιοτικών ή/και συστηματικών κορτικοστεροειδών), τον συνολικό αριθμό των σοβαρών οξέων παροξύνσεων της νόσου (οριζόμενων ως την αναγκαιότητα χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών ή/και εισαγωγή στο νοσοκομείο), ο χρόνος έως το επόμενο επεισόδιο παρόξυνσης, ο συνολικός αριθμός των εισαγωγών σε νοσοκομείο εξαιτίας παρόξυνσης της ΧΑΠ, και ο χρόνος ως την επόμενη εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω ΧΑΠ.

Στατιστική ανάλυση

Οι ποιοτικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως n (%), ενώ οι αριθμητικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή±σταθερά απόκλιση (SD) ή διάμεση τιμή (25η-75η εκατοστιαία θέση). Οι συγκρίσεις μεταξύ των ομάδων πραγματοποιήθηκαν χρησιμοποιώντας τα chi-square tests για τις ποιοτικές μεταβλητές, καθώς και τα unpaired t-tests ή Mann-Whitney U-tests για αριθμητικές μεταβλητές με κανονική και μη κανονική κατανομή, αντίστοιχα.

Ανάλυση ισχύος της μελέτης πραγματοποιήθηκε χρησιμοποιώντας το στατιστικό πρόγραμμα PS Power and Sample Calculation Program το οποίο είναι διαθέσιμο στην ιστοσελίδα <http://biostat.mc.vanderbilt.edu/PowerSampleSize> (178), βασιζόμενο στα δεδομένα προηγούμενης μελέτης από τον Soyseth και τους συνεργάτες του (160). Για να διασφαλιστεί πιθανότητα λάθους τύπου I <5% με 80% ισχύ για μία σχετική αναλογία της θνητότητας μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν στατίνη και εκείνων που δεν λάμβαναν 0.58 για μια μέση παρακολούθηση 1.9 έτη (160) και μέσο χρόνο επιβίωσης τους 50 μήνες μετά από νοσηλεία λόγω οξείας παρόξυνσης ΧΑΠ (179), η κάθε ομάδα θα έπρεπε να περιλαμβάνει έναν ελάχιστο αριθμό 60 ασθενών.

Η επίδραση των στατινών στη θνητότητα κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης, στη θνητότητα στο ένα έτος, στον αριθμό των οξέων και σοβαρών οξέων παροξύνσεων της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της ετήσιας παρακολούθησης αξιολογήθηκε με μονοπαραγοντικές και πολυπαραγοντικές αναλύσεις στατιστικής παλινδρόμησης κατά Cox. Σημαντικοί συγχυτικοί παράγοντες που αξιολογήθηκαν κατά τις αναλύσεις παλινδρόμησης κατά Cox ήταν η ηλικία, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το φύλο, η καπνιστική συνήθεια στην παρούσα κατάσταση, ο δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson, και η σταδιοποίηση κατά GOLD σύμφωνα με τον FEV1. Τα μη κανονικά κατανομημένα δεδομένα μετατράπηκαν λογαριθμικά για την παλινδρομική ανάλυση. Οι γραφικές παραστάσεις των χρονικών στιγμών ως τα συμβάντα αντικατοπτρίζουν τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως αναλογία κινδύνου (hazard

ratios-HR) με 95% διαστήματα αξιοπιστίας (confidence intervals, CI) στις παρενθέσεις.

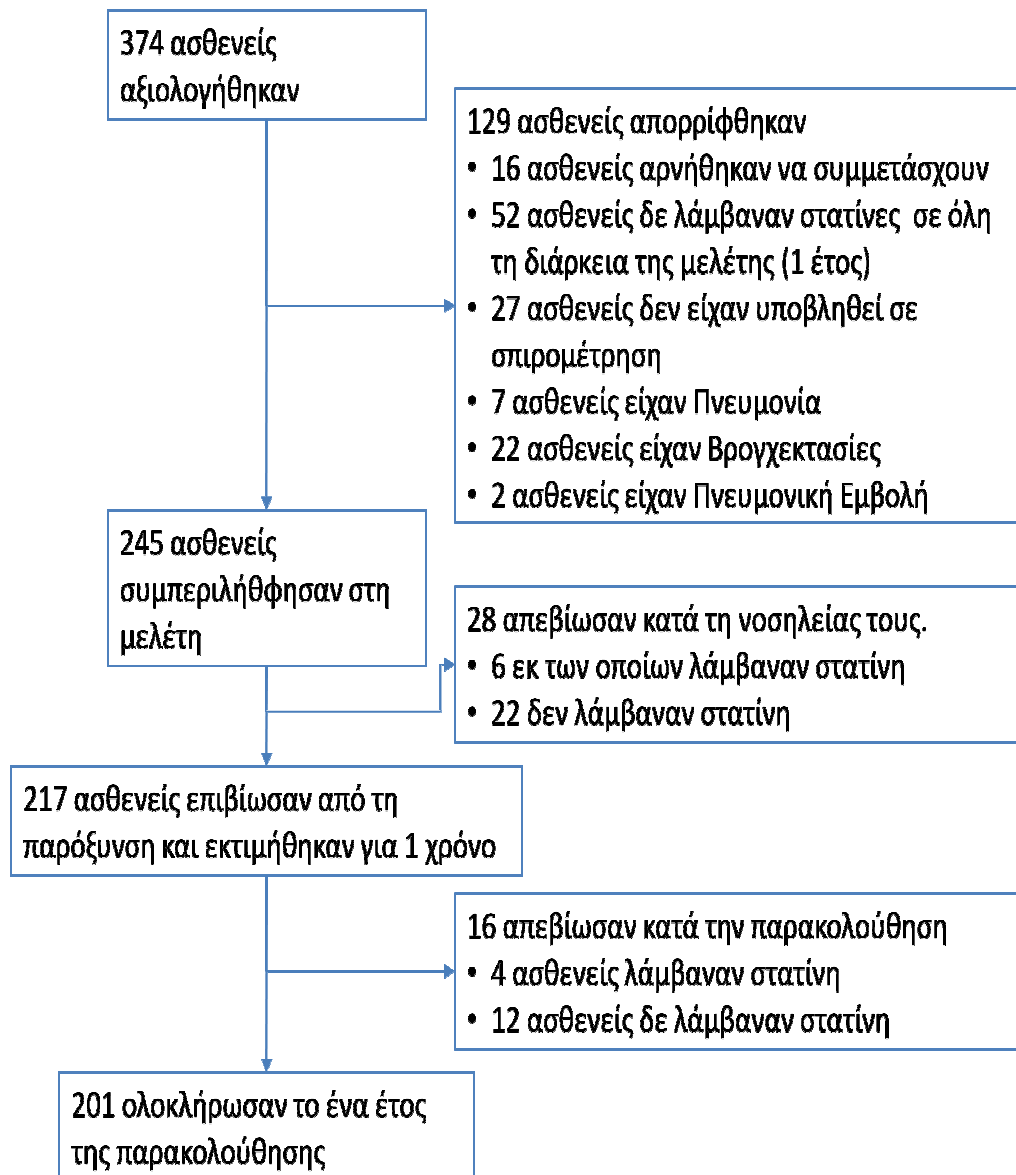
Για την αξιολόγηση των μεταβολών στα αποτελέσματα των παραμέτρων του ερωτηματολογίου του Saint George στις δύο ομάδες της μελέτης, χρησιμοποιήθηκε αμφίδρομη δοκιμασία ανάλυσης της μεταβλητότητας (ANOVA) με επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (δύο ομάδες επί τέσσερις χρονικές στιγμές). Κάθε τιμή $p < 0,05$ θεωρήθηκε σημαντική. Τα στοιχεία αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας SPSS 17,0 για τα Windows (SPSS Inc, Σικάγο, IL, ΗΠΑ).

Αποτελέσματα

Το διάγραμμα επιλογής των ασθενών που θα συμμετείχαν τελικά στη μελέτη εμφανίζεται στο σχήμα 1. Συνολικά 374 ασθενείς με οξεία παρόξυνση της ΧΑΠ στρατολογήθηκαν αρχικά αλλά οι 245 από αυτούς (65,5%) πληρούσαν τα απαιτούμενα κριτήρια και αποτέλεσαν την ερευνητική κοόρτη της έρευνας. Στο σύνολο της κοόρτης μας 28 (11,4%) ασθενείς απεβίωσαν εντός 30-ημερών από την είσοδό τους στο νοσοκομείο (6 από τους οποίους λάμβαναν στατίνη και 22 δεν λάμβαναν) ενώ 16 (7,4%) απεβίωσαν μέσα στο 1 έτος που διήρκεσε η μελέτη (4 λάμβαναν στατίνη και 12 όχι). Τα βασικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη, κατηγοριοποιημένα με βάση τη χρήση ή όχι των στατινών, παρουσιάζονται στον πίνακα 1. Ο ακριβής τύπος και η δοσολογία των στατινών φαίνονται στον πίνακα 2. Αξίζει να σημειωθεί ότι οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης δε διέφεραν ως προς την ηλικία, το φύλο, το ΔΜΣ και την καπνιστική συνήθεια, αλλά

παρουσίαζαν μεγαλύτερο αριθμό συν-νοσηροτήτων. Η διάρκεια της νοσηλείας στο νοσοκομείο δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών.

Σχήμα 1. Διάγραμμα επιλογής των ασθενών που θα συμμετείχαν στη μελέτη.



Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, κατά την είσοδό τους στο νοσοκομείο.

Χαρακτηριστικά	Σύνολο (n=245)	Μη στατίνες (n=171)	Στατίνες (n=74)	p value
Άρρεν	222 (91%)	152 (88.9%)	70 (94.6%)	0.232
Ηλικία (έτη)	71.2 ± 9.6	71.1 ± 9.8	71.4 ± 9.1	0.913
ΔΜΣ (kg/m ²)	26.2 (23.4, 32.5)	25.7 (22.8, 32.5)	27.6 (24.3, 32.6)	0.129
Νυν καπνιστές	93 (38%)	64 (37.4)	29 (39.2%)	0.886
Πακέτα/έτη	60 (50, 90)	60 (50, 90)	62.5 (40, 90)	0.601
FEV ₁ (% προβλ.)	36.5 (26.0, 50.7)	37.0 (25.0, 51.3)	35.0 (26.0, 49.3)	0.842
Στάδιο ΧΑΠ				
I (%)	23 (7.4)	21 (10.9)	2 (3.9)	
II (%)	70 (29.0)	55 (28.5)	15 (28.8)	
III (%)	85 (35.9)	66 (34.2)	19 (36.5)	
IV (%)	67 (27.6)	51 (26.4)	16 (30.8)	
Νοσηλεία (ημέρες)	7 (4, 9)	7 (4, 10)	7 (4, 9)	0.522
Δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson	2.0 (1.0, 3.0)	2.0 (1.0, 3.0)	3.0 (2.0, 4.0)	<0.001
Καρδιαγγειακές παθήσεις				
Στεφανιαία νόσος	117 (47.8)	70 (40.9)	47 (63.5)	0.027
ΑΕΕ	79 (32%)	41 (24%)	38 (51.4%)	<0.001
Σακχαρώδης Διαβήτης	12 (4.9)	9 (5.3)	3 (4.1)	1.000
Αρτηριακά αέρια αίματος				
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	69 (28.2%)	43 (25.1)	26 (35.1)	0.123
PaCO ₂ (mmHg)	257.5 ± 63.7	255.8 ± 63.9	261.4 ± 63.6	0.521
pH	42.6 (35.3, 54.8)	42.1 (35.4, 55.6)	42.7 (34.9, 53.3)	0.725
	7.40 ± 0.07	7.40 ± 0.06	7.32 ± 0.07	0.380
Θεραπεία στην εισαγωγή				
Τιοτρόπιο	99 (40.4%)	66 (38.6%)	33 (44.6%)	0.398
ICS	187(76.3%)	132 (77.2%)	55 (74.3%)	0.627
LABA	72 (29.4%)	51 (29.8%)	21 (28.3%)	0.879
Θεοφυλλίνη	30 (12.2%)	25 (14.6%)	5 (6.8%)	0.037
B-Αναστολείς	145 (59.2%)	92 (53.8%)	53 (71.6%)	0.011
ΑΜΕΑ	127 (51.8%)	81 (47.4%)	46 (62.2%)	0.037

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως απόλυτες τιμές (ποσοστό), ως μέση τιμή (σταθερά απόκλιση – SD) ή διάμεση τιμή (25^η-75^η εκατοστιαία θέση, interquartile range). ΑΕΕ: αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 δευτερόλεπτο, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, PaO₂: μερική πίεση του οξυγόνου, FiO₂: κλάσμα του εισπνεόμενου οξυγόνου, PaCO₂: μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα, ICS: inhaled corticosteroids, LABA: long-acting β₂-agonists, ΑΜΕΑ: Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης.

Πίνακας 2. Τύπος και δοσολογία των στατινών που λάμβαναν οι συμμετέχοντες

Στατίνη	Δόση (mg)	Αριθμός ασθενών
Ατορβαστατίνη	10	7
	20	16
	40	4
	80	2
Σιμβαστατίνη	10	5
	20	12
	40	1
Φλουβαστατίνη	40	10
	80	3
Λοβαστατίνη	20	5
	40	2
Ροσουβαστατίνη	10	5
	20	2

Επίδραση των στατινών στην επιβίωση σε 30-ημέρες και στο ένα έτος μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Η επίδραση των στατινών στις σημαντικότερες εκβάσεις της νόσου που μελετήσαμε παρουσιάζονται στον πίνακα 3. Στη μονό-δυναμική Cox παλινδρομική ανάλυση η επιβίωση εντός 30 ημερών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν και εκείνων που δεν λάμβαναν στατίνες [HR: 0.622 (95%CI: 0.252-1.533), $p=0.302$]. Ο σύνθετος δείκτης δυσμενής έκβασης της νόσου (θάνατος ή ανάγκη για Μηχανικό Αερισμό) δεν διέφερε μεταξύ των ασθενών που λαμβάνουν και εκείνων που δεν λαμβάνουν στατίνες [HR: 0.448 (95%CI: 0.092-2.18), $p=0.320$]. Επιπρόσθετα η χρήση στατινών δεν είχε καμία επίδραση στη θνητότητα μετά από το ένα έτος συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών εκείνων οι οποίοι επέζησαν από την αρχική παρόξυνση της ΧΑΠ και είχαν εξέλθει από το νοσοκομείο [HR: 0.713 (95%CI: 0.230-2.210), $p=0.557$].

Πίνακας 3. Μονοπαραγοντική και πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης κατά Cox για την επίδραση των στατινών και οι κυριότεροι παράγοντες επίδρασης των σημαντικότερων εκβάσεων της ΧΑΠ που μελετήθηκαν.

Μεταβλητή	Μονοπαραγοντική ανάλυση			Πολυπαραγοντική ανάλυση		
	HR	95% CI	p-value	HR	95% CI	p-value
Θνητότητα κατά την παρόξυνση						
Ηλικία	1.029	0.987-1.073	0.180			
Φύλο (άρρεν)	0.366	0.050-2.692	0.323			
ΔΜΣ	0.782	0.703-0.870	<0.001	0.799	0.697-0.915	0.001
Καπνιστική συνήθεια (νυν καπνιστές)	2.216	1.049-4.686	0.037	2.477	1.020-6.016	0.045
Δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson	1.090	0.826-1.438	0.542			
Στάδιο της ΧΑΠ κατά GOLD	4.242	2.020-8.907	<0.001	3.536	1.667-7.514	0.001
Χρήση Στατινών	0.622	0.252-1.533	0.302	0.449	0.100-2.020	0.296
Θνητότητα στο έτος						
Ηλικία	1.029	0.975-1.086	0.299			
Φύλο (άρρεν)	0.042	0.001-54.310	0.387			
ΔΜΣ	0.846	0.753-0.951	0.005	0.849	0.755-0.954	0.006
Καπνιστική συνήθεια (νυν καπνιστές)	0.252	0.057-1.108	0.068			
Δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson	1.245	0.878-1.767	0.219			
Στάδιο της ΧΑΠ κατά GOLD	1.120	0.611-2.054	0.713			
Χρήση Στατινών	0.713	0.230-2.210	0.557	0.853	0.271-2.685	0.768
Απλή παρόξυνση της ΧΑΠ στο 1 έτος παρακολούθησης						
Ηλικία	1.002	0.987-1.018	0.770			
Φύλο (άρρεν)	1.075	0.642-1.800	0.782			
ΔΜΣ	0.999	0.993-1.005	0.700			
Καπνιστική συνήθεια (νυν καπνιστές)	0.787	0.572-1.084	0.143			
Δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson	1.047	0.937-1.171	0.417			
Στάδιο της ΧΑΠ κατά GOLD	1.491	1.256-1.799	<0.001	1.507	1.252-1.816	<0.001
Χρήση Στατινών	0.687	0.487-0.970	0.033	0.656	0.454-0.946	0.024
Σοβαρή παρόξυνση της ΧΑΠ στο 1 έτος παρακολούθησης						
Ηλικία	0.998	0.979-1.018	0.843			
Φύλο (άρρεν)	1.508	0.843-2.696	0.166			
ΔΜΣ	0.998	0.989-1.007	0.676			
Καπνιστική συνήθεια (νυν καπνιστές)	0.719	0.475-1.090	0.120			
Δείκτης συν-νοσηρότητας κατά Charlson	1.048	0.906-1.214	0.527			
Στάδιο της ΧΑΠ κατά GOLD	1.393	1.106-1.754	0.005	1.397	1.112-1.755	0.004
Χρήση Στατινών	0.624	0.398-0.979	0.040	0.608	0.381-0.972	0.038

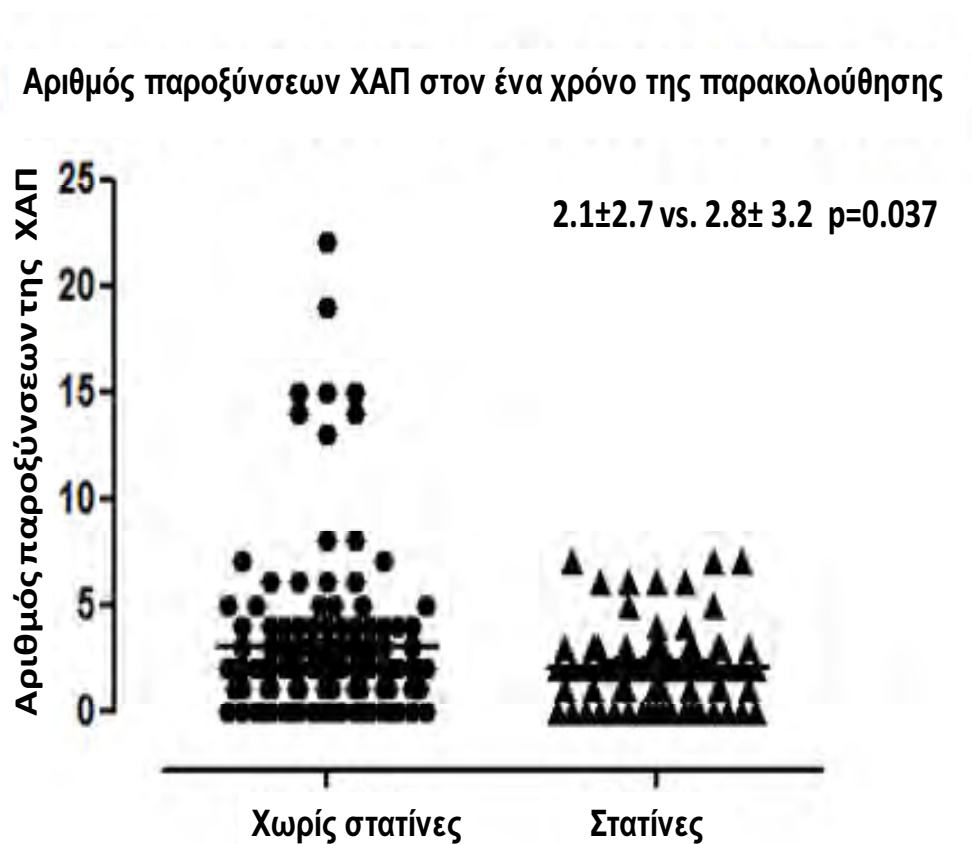
ΔΜΣ: Δείκτης Μάζας Σώματος, GOLD: global initiative for chronic obstructive

lung disease, ΧΑΠ: Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια;

Επίδραση των στατινών στα επεισόδια παροξύνσεων της ΧΑΠ, κατά τη διάρκεια του ενός έτους συνεχούς παρακολούθησης.

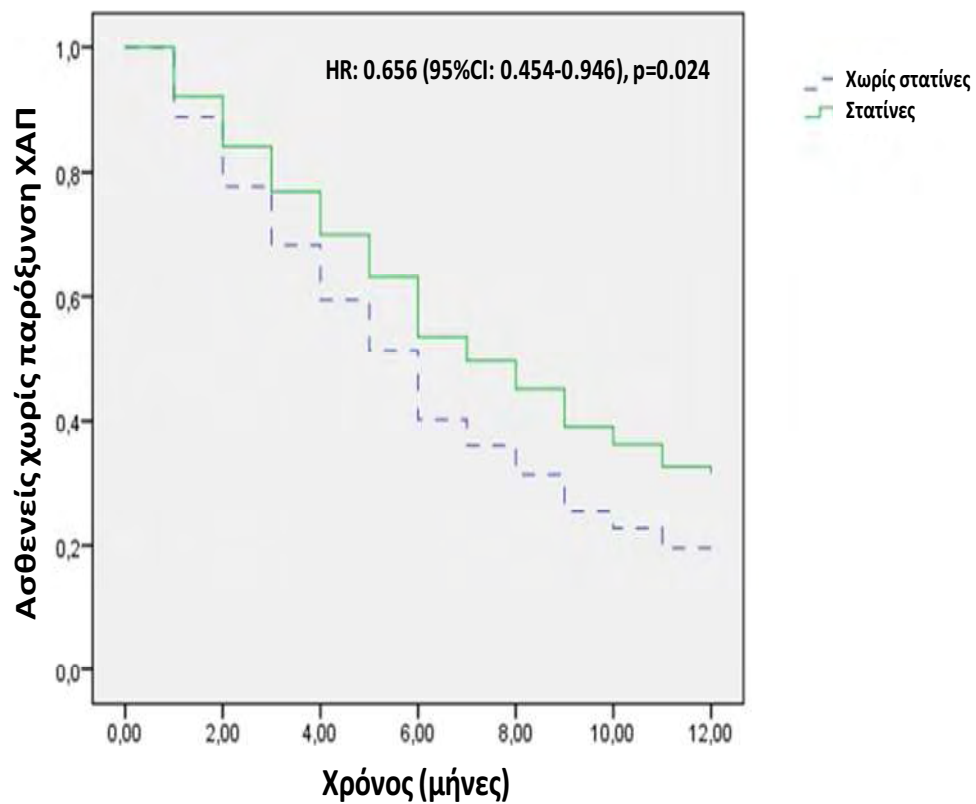
Οι ασθενείς που λάμβαναν στατίνες παρουσίασαν έναν χαμηλότερο συνολικό αριθμό παροξύνσεων της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια του έτους παρακολούθησης (2.1 ± 2.7 vs. 2.8 ± 3.2 παρόξυνση ΧΑΠ/ασθενή αντίστοιχα, $p=0.037$) όπως φαίνεται στο Σχήμα 2. Στη μονό-δυναμική Cox παλινδρομική ανάλυση, ο μόνος σημαντικός παράγοντας πρόβλεψης των απλών παροξύνσεων και των σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ ήταν η σταδιοποίηση της νόσου κατά GOLD και η λήψη των στατινών. Στη μονό-δυναμική Cox παλινδρομική ανάλυση, η χρήση των στατινών παρέμεινε ο μόνος ανεξάρτητος παράγοντας πρόβλεψης αφενός για χαμηλότερο κίνδυνο απλών παροξύνσεων της ΧΑΠ [HR: 0.656 (95% CI: 0.454-0.946), $p=0.024$; Σχήμα 3α) και αφετέρου για χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρών παροξύνσεων της νόσου [HR: 0.608 (95%CI: 0.381-0.972), $p=0.038$; Σχήμα 3β] κατά τη διάρκεια του ενός έτους συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Σχήμα 2. Επίδραση των στατινών στα επεισόδια παροξύνσεων της ΧΑΠ, κατά τη διάρκεια του ενός έτους συνεχούς παρακολούθησης σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν (▲) και όσοι δεν λάμβαναν (●) στατίνες.

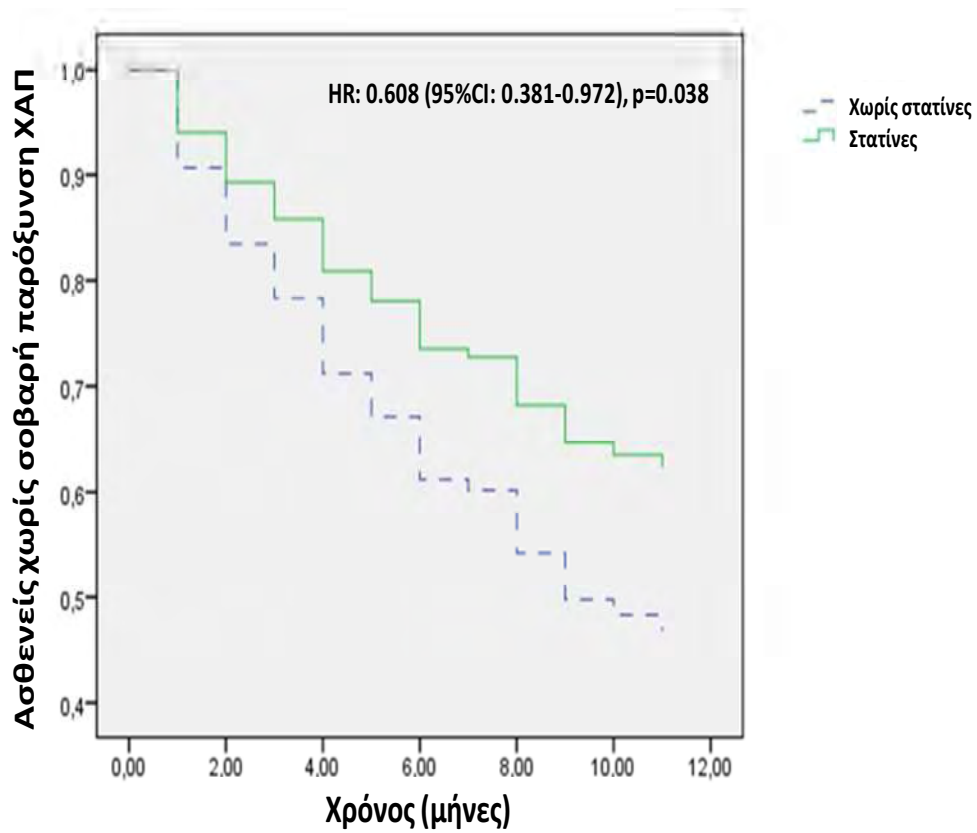


Σχήμα 3. Επίδραση των στατινών στον κίνδυνο α) απλής παρόξυνσης της ΧΑΠ και β) σοβαρής παρόξυνσης της ΧΑΠ. Η αναλογία κινδύνου [Hazard ratio (HR)] και οι γραφικές παραστάσεις αντικατοπτρίζουν τα αποτελέσματα της μονό-δυναμικής Cox παλινδρομικής ανάλυσης.

Σχήμα 3α



Σχήμα 3β



Επίδραση των παραγόντων συν-νοσηρότητας και της ταυτόχρονης φαρμακευτικής αγωγής

Προκειμένου να εξετάσουμε εάν η ταυτόχρονη χρήση των στατινών με τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, τους β2-αγωνιστές μακράς δράσης, το πιοτρόπιο, τους β-αναστολείς και τους Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης μπορεί να συνδεθεί με βελτίωση της επιβίωσης ή τον κίνδυνο για παρόξυνση της νόσου, εφαρμόσαμε εκ νέου το στατιστικό μας μοντέλο μας με την προαναφερθείσα φαρμακευτική αγωγή (χρήση μόνο στατίνης, και στατίνη σε συνδυασμό με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, β2-αγωνιστές μακράς δράσης, πιοτρόπιο, β-αναστολείς ή Αναστολείς του Μετατρεπτικού Ενζύμου της Αγγειοτενσίνης) και δεν παρατηρήσαμε καμία επιπρόσθετη επίδραση αυτών των φαρμάκων με στην δράση των στατινών. Επιπλέον, καμία σημαντική διαφορά δεν παρατηρήθηκε στις υποομάδες με και χωρίς καρδιαγγειακούς συνοδούς παράγοντες συν-νοσηρότητας.

Επίδραση των στατινών στην ποιότητα της ζωής των ασθενών

Η χρήση στατινών σχετίστηκε με καλύτερη βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους [συμπτώματα (symptoms), αντίκτυπο στην καθημερινότητα (impact), δραστηριότητα (activity)] και στο συνολικό αποτέλεσμα (total score) του ερωτηματολογίου του Saint George στους μήνες 2, 6 και 12 μετά από την έξοδό τους από το νοσοκομείο ($p < 0.001$) (Πίνακας 4 και Σχήματα 4 4-δ).

Πίνακας 4. Ποιότητα της ζωής των ασθενών που συμμετείχαν στη μελέτη, όπως αυτή εκτιμήθηκε με βάση το ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ), κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο και 2, 6 και 12 μήνες μετά.

Μεταβλητές		Χρονικοί Περίοδοι			
		Έξοδος από Νοσοκομείο	2 μήνες	6 μήνες	12 μήνες
Βαθμολόγηση	Στατίνες	43.7 (20.9)	26.3(20.8) [*]	26.1(20.3) [*]	16.7(17.3) [*]
Συμπτωμάτων	Μη στατίνες	58.3(21.1) [#]	40.2(21.8) ^{*,#}	44.9(22.6) ^{*,#}	42.9(20.2) ^{*,#}
Βαθμολόγηση	Στατίνες	60.3(20.8)	45.1(24.1) [‡]	39.8(22.9) [*]	28.9(17.9) [*]
Δραστηριότητας	Μη στατίνες	68.9(22.4) [†]	54.4(23.4) ^{*,†}	57.8(23.7) ^{*,#}	55.9(21.8) ^{*,#}
Βαθμολόγηση	Στατίνες	30.5(21.8)	27.1(21.0) [‡]	24.9(18.9) [‡]	15.5 (11.7) [*]
Αντίκτυπου στην καθημερινότητα	Μη στατίνες	49.7(22.3) [†]	38.2(22.5) ^{*,†}	40.6(21.9) ^{#,‡}	41.1(20.6) ^{#,‡}
Συνολική	Στατίνες	46.5(19.1)	32.5(20.7) [‡]	29.7(19.3) [*]	19.3(13.1) [*]
βαθμολόγηση	Μη στατίνες	56.9(19.9) [†]	43.2(20.6) ^{*,†}	46.3(20.7) ^{#,*}	45.8(19.1) ^{#,*}

p<0.001 συγκρινόμενα με ασθενείς που έπαιρναν στατίνες

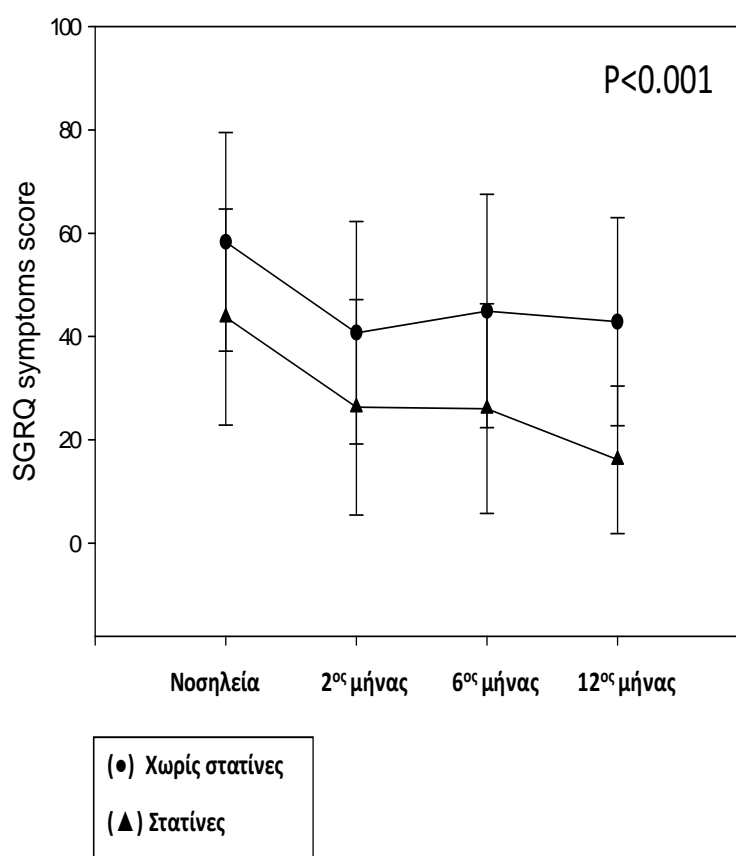
*p<0.001 συγκρινόμενα με τα αποτελέσματα (score) κατά τη νοσηλεία.

†p<0.05 συγκρινόμενα με ασθενείς που έπαιρναν στατίνες

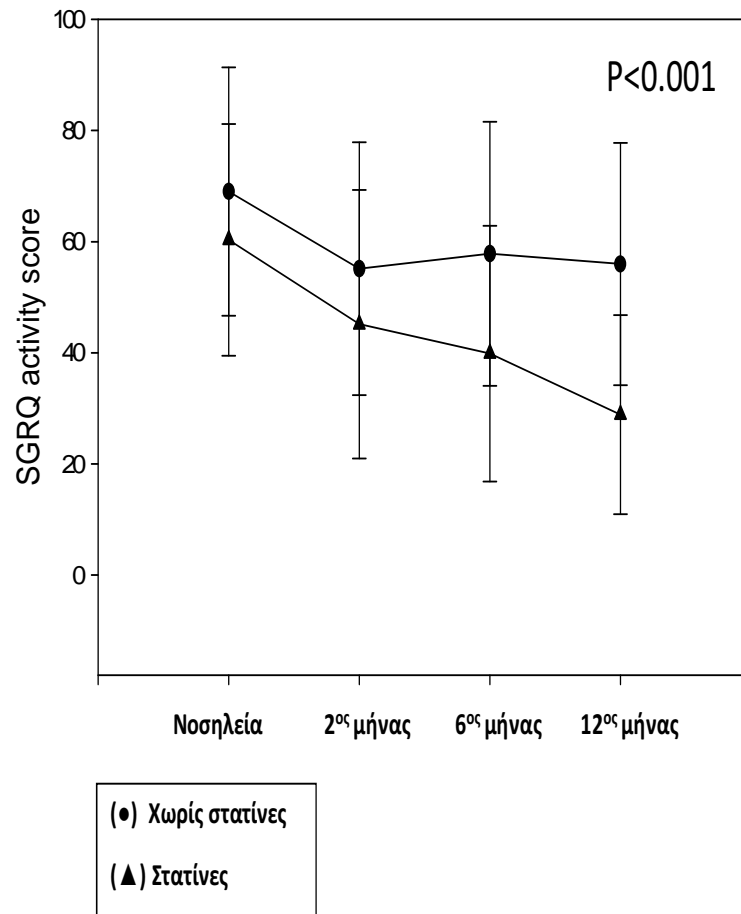
‡p<0.05 συγκρινόμενα με τα αποτελέσματα (score) κατά τη νοσηλεία .

Σχήμα 4. Χρονικοί περίοδοι που διενεργήθηκε το ερωτηματολόγιο του Saint George (SGRQ), σε ασθενείς οι οποίοι λάμβαναν (▲) και οι οποίοι δεν λάμβαναν (●) στατίνες: (α) βαθμολόγηση συμπτωμάτων (symptoms score); (β) βαθμολόγηση δραστηριότητας (activity score); (γ) αντίκτυπο στην καθημερινότητα (impact score); (δ) συνολική βαθμολόγηση (total score).

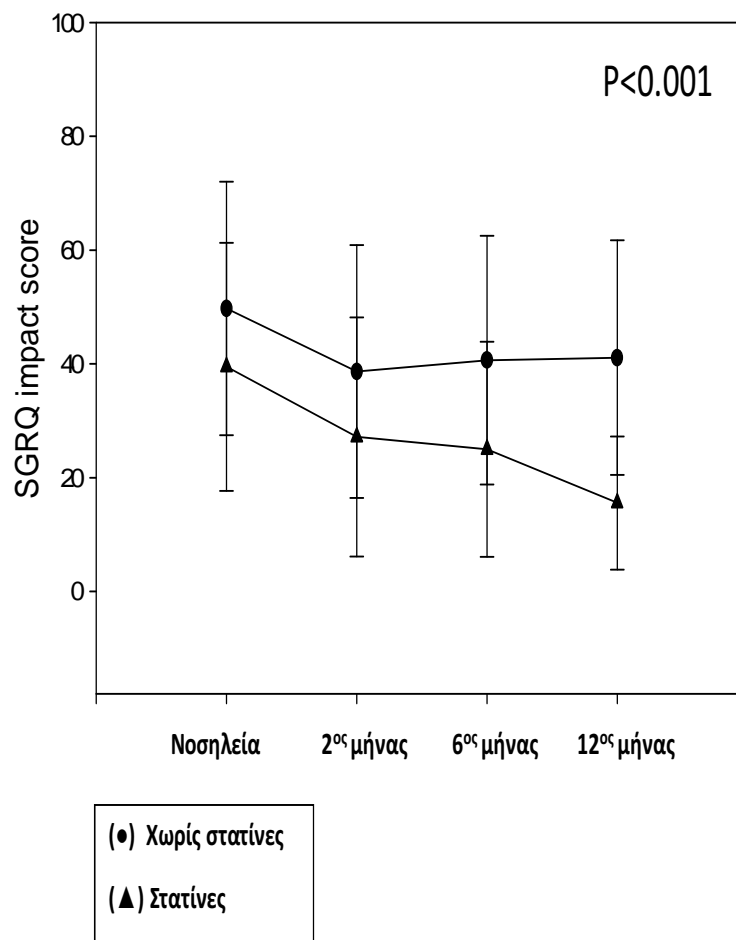
Σχήμα 4α



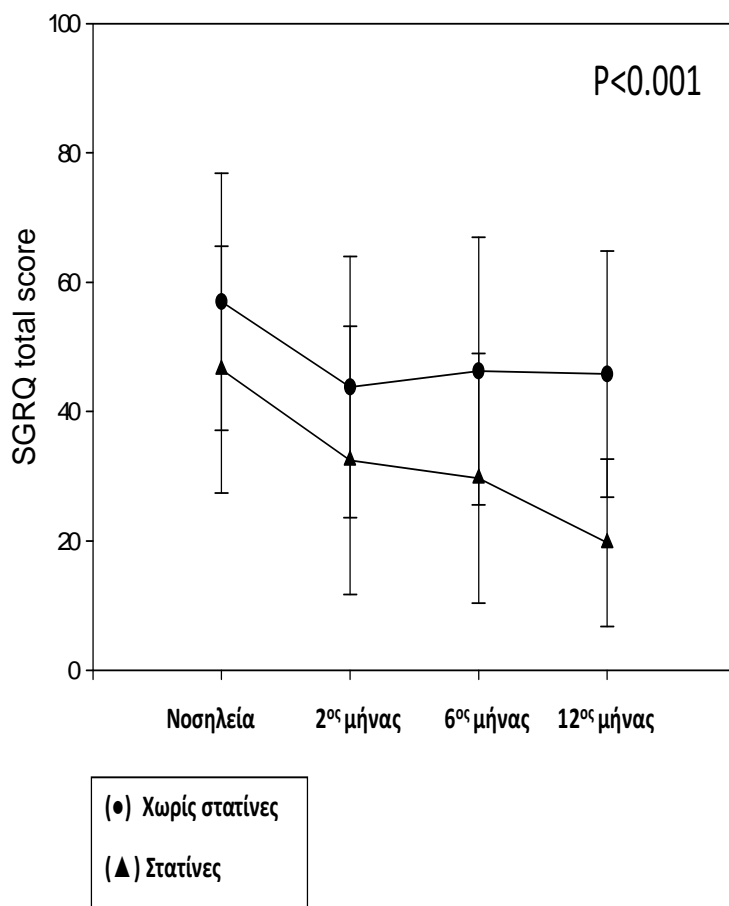
Σχήμα 4β



Σχήμα 4γ



Σχήμα 4δ



Συζήτηση

Στην παρούσα διαχρονική μελέτη παρατήρησης, δείξαμε ότι η θνητότητα των ασθενών σε 30-ημέρες και σε ένα έτος μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, όπου και νοσηλεύονταν λόγω παρόξυνση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας δεν διέφερε μεταξύ των 2 ομάδων. Δηλαδή εκείνων που λάμβαναν και εκείνων που δεν λαμβάνουν στατίνες. Εντούτοις, οι ασθενείς που λάμβαναν τα φάρμακα αυτά φάνηκε ότι είχαν έναν χαμηλότερο συνολικό αριθμό παροξύνσεων της νόσου και ταυτόχρονα η χρήση τους παράτεινε το χρόνο μέχρι το επόμενο επεισόδιο απλής ή σοβαρής παρόξυνσης της ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα παρέμειναν τα ίδια, ακόμη και μετά από τις κατάλληλες ρυθμίσεις ως προς τους κυριότερους συγχυτικούς παράγοντες. Τέλος, η χρήση των στατινών σχετίστηκε με μια καλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών τους μήνες 2, 6 και 12 μετά από την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Πρόσφατες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η χρήση των στατινών από ασθενείς με ΧΑΠ συνδέεται με μείωση της θνητότητας (160) (159) (180) και του αριθμού των παροξύνσεων της (173). Στην παρούσα μελέτη, αν και καμία διαφορά δεν βρέθηκε ως προς τη θνητότητα, οι ασθενείς που έλαβαν στατίνες παρουσίασαν λιγότερες παροξύνσεις της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της ενός έτους διαρκούς παρακολούθησης, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που δεν λαμβάνουν στατίνες. Επίσης στην ίδια ομάδα ασθενών (χρήστες στατινών) επιμηκύνθηκε το χρονικό διάστημα έως το επόμενο επεισόδιο απλής ή σοβαρής παρόξυνσης της νόσου. Ο προοπτικός σχεδιασμός της μελέτης μας, σε αντίθεση με τις έως τώρα αναδρομικές, μπορεί να δικαιολογεί αυτή τη διαφορά στις εκβάσεις επιβίωσης που παρατηρήθηκαν. Παρόλα αυτά,

τα αποτελέσματά μας-κατάλληλα προσαρμοσμένα ως προς τους κυριότερους συγχυτικούς παράγοντες-δείχνουν μια μείωση των παροξύνσεων της νόσου στους ασθενείς που λάμβαναν στατίνες, ανεξάρτητα από την παρουσία καρδιαγγειακών συν-νοσηροτήτων.

Όπως προαναφέρθηκε ήδη παραπάνω οι παροξύνσεις της ΧΑΠ αποτελούν ένα σημαντικό χαρακτηριστικό γνώρισμα στη φυσική ιστορία της νόσου. Είναι ευρέως γνωστό ότι ποικίλοι παράγοντες κινδύνου σχετίζονται με τα επεισόδια των παροξύνσεων, οι σημαντικότεροι των οποίων είναι το ιστορικό των νοσηλειών λόγω παρόξυνσης στο νοσοκομείο, οι διάφοροι παράγοντες συν-νοσηρότητας, η ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών (181), το προχωρημένο στάδιο της νόσου (62) και η βακτηριδιακή αποίκιση των κατώτερων αεραγωγών (78). Οι παροξύνσεις επιδρούν αρνητικά στους ασθενείς με ΧΑΠ, η οποία αντανακλάται σε μία δραματική επιδείνωση της ποιότητας ζωής των ατόμων αυτών (182). Συγκεκριμένα έχει αποδειχθεί ότι όσοι εμφανίζουν συχνότερες παροξύνσεις, έχουν μια σημαντικά μεγαλύτερη πτώση του FEV1 (183) και παρουσιάζουν υψηλότερο κίνδυνο θνητότητας σε σχέση με εκείνους με λιγότερα επεισόδια. Τα πράγματα είναι ακόμη χειρότερα για εκείνους με σοβαρότερα επεισόδια παροξύνσεων τα οποία απαιτούν εισαγωγή σε νοσοκομείο (184). Οι καρδιαγγειακοί παράγοντες συν-νοσηρότητας ευθύνονται κατά ένα μεγάλο μέρος για τη θνητότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ (185), και στη μελέτη μας 48% των ασθενών είχαν τέτοιους παράγοντες, με τους ασθενείς που λάμβαναν στατίνες το ποσοστό αυτό να αυξάνεται μέχρι 63%. Μια εύλογη εξήγηση για τη μείωση της νοσηρότητας μπορεί εύκολα να αποδοθεί στην ευεργετική επίδραση των στατινών στους καρδιαγγειακούς παράγοντες συν-νοσηρότητας. Εντούτοις, το γεγονός ότι τα

αποτελέσματα που παρουσιάζονται στη μελέτη μας έχουν ρυθμιστεί κατάλληλα για τις συνυπάρχουσες νοσηρότητες, είναι δυνατόν να δικαιολογήσει έναν επιπρόσθετο ευεργετικό ρόλο των στατινών στις εκβάσεις των ασθενών με ΧΑΠ.

Οι καρδιαγγειακές συν-νοσηρότητες είναι συχνές στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η συσχέτιση μεταξύ ΧΑΠ, της συστηματικής φλεγμονής και της καρδιαγγειακής θνησιμότητας είναι πολύ σημαντική δεδομένου ότι περισσότερους από τους μισούς ασθενείς με ΧΑΠ πεθαίνουν εξαιτίας καρδιαγγειακών επιπλοκών και η λειτουργικότητα των πνευμόνων αποτελεί παράγοντα πρόβλεψης όλων των αιτιών θνητότητας, ακόμη και όταν αυτή οφείλεται σε καρδιακό αίτιο (186). Είναι ευρέως γνωστό ότι η ΧΑΠ αυξάνει τον κίνδυνο καρδιαγγειακής πάθησης (δηλ. αθηροσκλήρωσης, ισχαιμικής καρδιοπάθειας, εμφράγματος του μυοκαρδίου και ξαφνικού καρδιακού θανάτου) κατά δύο έως τρεις φορές και ακόμη έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η επίμονη συστηματική φλεγμονή που πυροδοτείται στη ΧΑΠ μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια των καρδιαγγειακών επιπλοκών που παρατηρούνται στους ασθενείς με αποφρακτική πνευμονοπάθεια (187) (188). Σε μια μεγάλη μελέτη ασθενών μαρτύρων (case-control study), ο Mancini και οι συνεργάτες του (159) έδειξαν μία ευεργετική δράση των στατινών στις εισαγωγές στο νοσοκομείο εξαιτίας της ΧΑΠ και στη θνητότητα, η οποία ήταν εμφανής ακόμη και στους ασθενείς με χαμηλό καρδιαγγειακό κίνδυνο, και η οποία φάνηκε ακόμη περισσότερο όταν οι στατίνες συνδυάστηκαν με τους αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης και τους αναστολείς των υποδοχέων της αγγειοτενσίνης. Το γεγονός αυτό κατέδειξε μια πιθανή προστασία του κάρδιο-αναπνευστικού συστήματος η οποία

επάγεται από τα φάρμακα αυτά. Επιπλέον, σε μια άλλη πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η θεραπεία με στατίνες σχετίστηκε με βελτίωση της επιβίωσης μετά από παρόξυνση της νόσου, ενώ η συν-χορήγηση με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (ΕΚΣ) έδειξε να αυξάνει το όφελος επιβίωσης (160). Μελέτες σε ζώα έχουν δείξει ότι η χρήση σιμβαστατίνης είχε κατασταλτική δράση στην εξέλιξη της φλεγμονής η οποία προκλήθηκε από τον καπνό των τσιγάρων (171), προτείνοντας με αυτόν τον τρόπο ότι η ευεργετική δράση των στατινών μπορεί να είναι απώτερο αποτέλεσμα του αντιφλεγμονώδους τρόπου δράσης τους στους πνεύμονες και στους αεραγωγούς. Εν προκειμένω, έχει προταθεί ότι η θεραπεία με στατίνες μπορεί να αυξήσει την αντιφλεγμονώδη δράση των ΕΚΣ (159) (160). Εντούτοις, στη μελέτη μας η ταυτόχρονη χορήγηση στατινών και ΕΚΣ δεν είχε κανένα επιπρόσθετο όφελος στη βραχυπρόθεσμη ή μακροπρόθεσμη θνησιμότητα των ασθενών, το οποίο έρχεται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης TORCH στην οποία δεν παρατηρήθηκε οποιαδήποτε όφελος από τη χρήση των ΕΚΣ στη θνησιμότητα ασθενών με ΧΑΠ (185).

Η ΧΑΠ συνδέεται αφενός με φλεγμονή των αεραγωγών και αφετέρου με συστηματική φλεγμονή (189). Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η συστηματική φλεγμονή είναι παρούσα σε σταθερή κατάσταση της νόσου και ότι η ένταση της φλεγμονώδους αυτής διαδικασίας σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ΧΑΠ (190). Τα τελευταία έτη, έχει διατυπωθεί η άποψη ότι η χρόνια φλεγμονή που επιπολάζει στους ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να υποχωρήσει με τη χορήγηση στατινών μέσω ποικίλων διαφορετικών μηχανισμών όπως η μείωση της έκφρασης των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών (όπως ο TNF- α , IFN- γ , και MMP-2, -9, και -12), ως επίσης και διαμέσου της

μείωσης του αριθμού των ουδετερόφιλων στο βρόγχο-κυψελιδικό έκπλυμα και την επιτάχυνση της 'λύσης' της ουδετεροφιλικής φλεγμονής (175) (191). Παρά το γεγονός ότι η μελέτη μας δεν παρέχει στοιχεία για τον αντιφλεγμονώδη τρόπο δράσης των στατινών, είναι πιθανόν ότι αυτήν η ιδιότητα των στατινών είναι ο κύριος μηχανισμός που οδήγησε στη μείωση του αριθμού των παροξύνσεων κατά τη διάρκεια του ενός έτους συνεχούς παρακολούθησης.

Στους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο της νόσου, η αξιολόγηση της ποιότητας της ζωής τους, αντικατοπτρίζει τον αντίκτυπο της ΧΑΠ και της διαχείρισής της, σε συνδυασμό με τους υπάρχοντες παράγοντες συννοσηρότητας, στη δυνατότητα των ασθενών να πραγματοποιούν ή να απολαμβάνουν τις συνήθεις καθημερινές τους δραστηριότητες (192). Τα ερωτηματολόγια εκτίμησης της κατάστασης υγείας έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της επίδρασης διαφόρων παρεμβάσεων στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, σε πολλές προοπτικές κλινικές μελέτες (185) (193). Η συσχέτιση της χρήσης στατινών με μια καλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής μπορεί να έχει άμεση σχέση με τη μείωση των απλών και σοβαρών παροξύνσεων της ΧΑΠ, δεδομένου ότι προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει μία στενή σχέση μεταξύ του αριθμού των παροξύνσεων και της ποιότητας ζωής (68). Μπορεί ακόμη να υποδηλώνει τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις των στατινών οι οποίες να συνδέονται με μια μείωση των συμπτωμάτων στη ΧΑΠ. Έχει αποδειχθεί ότι η ελάχιστη κλινικά σημαντική διαφορά στο ερωτηματολόγιο της ποιότητας ζωής που συσχετίζεται με μια κλινικά σημαντική μείωση των συμπτωμάτων και τον αντίκτυπο της νόσου στην καθημερινότητα των ασθενών, είναι μια αλλαγή της τάξεως των 4 μονάδων (194). Είναι εντυπωσιακό ότι στην παρούσα μελέτη, η διαφορά αυτή

μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών σε οποιαδήποτε χρονικά στιγμή ήταν πάνω από 10 μονάδες για όλες τις παραμέτρους του ερωτηματολογίου, συμπεριλαμβανομένου και του συνολικού αποτελέσματος, παρά το γεγονός ότι η ομάδα που έπαιρνε στατινούχα σκευάσματα παρουσίαζε έναν μεγαλύτερο αριθμό παραγόντων συν-νοσηρότητας. Είναι δυνατόν αυτή η διαφορά να απεικονίζει τις συστηματικές ευεργετικές ιδιότητες των στατινών στην κατάσταση της υγείας των ασθενών με ΧΑΠ.

Προηγούμενες μελέτες, *in vitro* και *in vivo*, υποστηρίζουν ότι οι διάφοροι τύποι των στατινών εκλύουν διαφορετικές προ φλεγμονώδους τρόπους δράσης, ανάλογα με τη λιποφιλικότητά τους (195), και ακόμη ότι έχουν δόσο-εξαρτώμενες διαφορές ως προς την αποτελεσματικότητά τους (196). Στην παρούσα μελέτη δεν παρουσιάστηκαν διαφορές μεταξύ των διαφόρων τύπων στατίνης ως προς τη θνητότητα στο ένα έτος και το χρονικό διάστημα ως την επόμενη παρόξυνση (απλή ή σοβαρή). Παρόλα αυτά, ο μικρός αριθμός των ασθενών που έπαιρνε τον κάθε τύπο στατίνης δε μας επιτρέπει να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα. Επιπλέον, παρά το γεγονός ότι προηγούμενες μελέτες παρατήρησης έδειξαν ότι η ταυτόχρονη χορήγηση AMEA (174) ή β-αναστολέων (197) μπορεί να επηρεάζουν σημαντικά τη θνητότητα και/ή τις παροξύνσεις της νόσου, κανένα επιπρόσθετο όφελος των φαρμάκων αυτών στο τρόπο δράσης των στατινών δε φάνηκε στην εν λόγω μελέτη. Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί η παρούσα μελέτη δεν ήταν σχεδιασμένη ούτε και διέθετε τα στοιχεία που απαιτούνται για να απαντηθούν τα παραπάνω ερωτήματα και μόνο προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες μαρτύρων μπορούν να βοηθήσουν προς αυτήν την κατεύθυνση.

Το βασικότερο μειονέκτημα της εργασίας μας είναι το γεγονός ότι είναι μελέτη παρατήρησης, δεδομένου ότι δεν χορηγήσαμε στους ασθενείς μας στατίνες. Εντούτοις, η προσεκτική επιλογή των ασθενών με μια τεκμηριωμένη και αποδεδειγμένη διάγνωση της ΧΑΠ, τις κατάλληλες ρυθμίσεις-προσαρμογές ως προς τους διαφόρους συγχυτικούς παράγοντες, και ο προοπτικός σχεδιασμός αυτής της διαχρονικής μελέτης προσθέτουν κύρος και εγκυρότητα στα αποτελέσματά μας συγκριτικά με εκείνα των προϋπαρχόντων αναδρομικών μελετών. Ένα άλλο μειονέκτημα αποτελεί το μικρό χρονικό διάστημα της συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών, ο οποίος μπορεί να έχει συμβάλει στην άμβλυνση των αποτελεσμάτων μας ως προς την επιβίωση. Οι ενός έτους μελέτες ενδέχεται να μην είναι κατάλληλες για την αξιολόγηση της θνητότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ, και αυτό υποστηρίζεται από τη χαμηλή αναλογία θνητότητας στον πληθυσμό μας για αυτήν την χρονική περίοδο. Η δυναμική ανάλυση (power analysis) που πραγματοποιήσαμε βασιζόμενοι στα στοιχεία από τον Soyseth και τους συνεργάτες του (160) έδειξε ότι το δείγμα της μελέτης μας ήταν επαρκές. Επιπλέον, εξακολουθούμε να παρακολουθούμε την κοόρτη μας και ελπίζουμε να μπορέσουμε σύντομα να δημοσιεύσουμε τα αποτελέσματα μιας τριετούς μελέτης επιβίωσης.

Συμπεράσματα

Συμπερασματικά, στην παρούσα προοπτική διαχρονική μελέτη φάνηκε ότι η χρήση των στατινών δεν σχετίστηκε με βελτίωση της βραχυπρόθεσμης (30 ημέρες) ούτε και της μακροπρόθεσμης (1 χρόνος) επιβίωσης, μετά από ένα επεισόδιο νοσηλείας στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, αλλά

ταυτόχρονα συνδέθηκε με μια μείωση του συνολικού αριθμού των παροξύνσεων, επιμήκυνση του χρόνου έως το επόμενο επεισόδιο παρόξυνσης (απλής και σοβαρής) ως επίσης και με μια καλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που τα λάμβαναν. Ένας επιπρόσθετος θετικός τρόπος δράσης στην ποιότητα ζωής δικαιολογεί ένα μελλοντικό ρόλο αυτών των ουσιών στη διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ. Όλα τα παραπάνω στοιχεία υποστηρίζουν έναν πιθανό ευεργετικό ρόλο για αυτά τα φάρμακα στη ΧΑΠ και πρέπει να αξιολογηθούν σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των στατινών στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Μία τέτοια μελέτη βρίσκεται αυτή τη στιγμή σε εξέλιξη και ερευνά το ρόλο της σιμβαστατίνης στις παροξύνσεις της ΧΑΠ σε ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή νόσο. Πρόκειται για τη μεγαλύτερη έως τώρα προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη με εικονικό φάρμακο η οποία ξεκίνησε το Μάρτιο του 2010, υπό την αιγίδα του National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI) και αναμένεται να ολοκληρωθεί τον Απρίλιο του 2013. Στόχος είναι η στρατολόγηση 1126 ασθενών με ΧΑΠ οι οποίοι θα παρακολουθηθούν συνολικά για 36 μήνες και οι οποίοι θα λαμβάνουν 40 mg σιμβαστατίνης ημερησίως για τουλάχιστον 12 μήνες.

Πρωταρχικός στόχος της εν λόγω έρευνας αποτελεί η αξιολόγηση της συχνότητας, της σοβαρότητας και του ρυθμού των παροξύνσεων της ΧΑΠ των ασθενών που θα λαμβάνουν το παραπάνω θεραπευτικό σχήμα με σιμβαστατίνη, σε σχέση με εκείνους που θα λαμβάνουν κάποιο εικονικό φάρμακο. Στους δευτερεύοντες στόχους συγκαταλέγονται το χρονικό διάστημα έως το επόμενο πρώτο επεισόδιο παρόξυνσης, ο αριθμός των παροξύνσεων, οι νοσηλείες εξαιτίας παρόξυνσης, ο ρυθμός των

καρδιοαγγειακών συμβαμάτων και η εκτίμηση της λειτουργικής ικανότητας των πνευμόνων, του βαθμού της δύσπνοιας και της σχετικής με την ποιότητα ζωής των ασθενών. Ακόμη θα πραγματοποιηθεί μέτρηση των συστηματικών αλλά και των ειδικών για τους πνεύμονες βιοδεικτών της φλεγμονής, αλλά και της προ-πηκτικής δραστηριότητας δεδομένου ότι οι στατίνες ενδέχεται να επηρεάζουν την πρόγνωση της ΧΑΠ μέσω της αντιφλεγμονώδους τρόπου δράσης τους. Η εκτίμηση της σχέσης κόστους – αποτελεσματικότητας αποτελεί έναν επιπλέον στόχο της μελέτης καθώς και η επίδραση της παρούσας καπνιστικής συνήθειας στα επίπεδα των βιοδεικτών της φλεγμονής και πως αυτά ανταποκρίνονται στην αγωγή με σιμβαστατίνη.

Επιπρόσθετα το Εθνικό Εβραϊκό Σύστημα Υγείας σε συνεργασία με το NHLBI από τον Απρίλιο του 2008 μελετά το ρόλο μίας άλλης στατίνης, της λοβαστατίνης, ως πιθανό ρυθμιστή της απόπτωσης στα πνευμονικά μακροφάγα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Πρόκειται για μία διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη με στόχο τους 44 ασθενείς (πρώην καπνιστές), στους οποίους θα χορηγηθεί το εν λόγω φάρμακο για 16 εβδομάδες. Η επίδραση της λοβαστατίνης στη διαδικασία της κάθαρσης των αποπτωτικών κυττάρων θα προσδιοριστεί μέσω της μέτρησης διαφόρων δεικτών της φλεγμονής των αεραγωγών, ενώ θα εκτιμηθεί και η επίδρασή της στην πνευμονική λειτουργία των ασθενών με ΧΑΠ, στην ποιότητα της ζωής τους, στην άσκηση και στην συνολική κλινική τους κατάσταση.

Η ανεύρεση νέων, αποτελεσματικών και χωρίς παρενέργειες θεραπευτικών σχημάτων για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ αποτελεί ένα τεράστιο πεδίο έρευνας στον τομέα της σύγχρονης Πνευμονολογίας. Οι στατίνες, μέσω ποικίλων τρόπων δράσης, φαίνεται ότι διαδραματίζουν κάποιο

ρόλο στην εξέλιξη της νόσου επηρεάζοντας θετικά την πορεία των παροξύνσεων και βελτιώνοντας σημαντικά την ποιότητα της ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σε συνδυασμό με εκείνα που πρόκειται να προκύψουν από τις προαναφερθείσες, υπό εξέλιξη έρευνες, πιθανός να βοηθήσουν στο αναπάντητο μέχρι στιγμής ερώτημα: “Έχουν οι στατίνες θέση στη θεραπεία των παροξύνσεων της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας;”

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, Vol. 176, 6, pp. 532-555.
2. American Thoracic Society. Chronic bronchitis, asthma and pulmonary emphysema: statement by the Committee on Diagnostic Standards for Non tuberculous Respiratory Diseases. *Am Rev Respir Dis.* 1962, Vol. 85, pp. 762–768.
3. Snider GL, Kleinerman J, Thurlbeck WM, Bengali ZK. The definition of emphysema: report of a National Heart, Lung and Blood Institute, Division of Lung Diseases, Workshop. *Am Rev Respir Dis.* 1985, Vol. 132, 1, pp. 182–185.
4. Feenstra TL, van Genugten MLL, Hoogenveen RT, Wouters EF, Rutten-van MölkenMPMH. The impact of aging and smoking on the future burden of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 164, 4, pp. 590–596.
5. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, et al. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *Eur Respir J.* 2007, Vol. 30, 5, pp. 993-1013.
6. Celli BR, MacNee W. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J.* 2004, Vol. 23, 6, pp. 932-946.
7. Bousquet J, Dahl R, Khaltaev N. Global Alliance against Chronic Respiratory Diseases. *Eur Respir J.* 2007, Vol. 29, 2, pp. 233-239.

8. Pauwels R, Buist A, Calverley P, Jenkins C, Hurd S. Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 5, pp. 1256–1276.
9. Mannino DM, Homa DM, Akinbami LJ, Ford ES, Redd SC. Chronic obstructive pulmonary disease surveillance – United States, 1971–2000. *MMWR.* 2002, Vol. 51, pp. 1–16.
10. Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E. Obstructive lung disease and lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988–1994. *Arch Intern Med.* 2000, Vol. 160, 11, pp. 1683–1689.
11. Vestbo J, Prescott E, Lange P, and the Copenhagen City Heart Study Group. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and COPD morbidity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, Vol. 153, 5, pp. 1530–1535.
12. Prescott E, Vestbo J. Socioeconomic status and chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999, Vol. 54, 8, pp. 737–741.
13. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997, Vol. 349, 9064, pp. 1498–1504.
14. Sullivan SD, Ramsey SD, Lee TA. The economic burden of COPD. *Chest* 2000, Vol. 117, 2 Suppl, pp. 5S–9S.
15. Viegi G, Pedreschi M, Baldacci S, Chiaffi L, Pistelli F, Modena P, Vellutini M, Di Pede F, Carrozzi L. Prevalence rates of respiratory symptoms and

diseases in general population samples of North and Central Italy. *Int J Tuberc Lung Dis.* 1999, Vol. 3, 11, pp. 1034-42.

16. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1999, Vol. 54, 7, pp. 581-586.

17. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, et al. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005, Vol. 128, 4, pp. 2099-2107.

18. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J.* 2005, Vol. 26, 2, pp. 319-338.

19. Ferrer M, Alonso J, Morera J, et al. Chronic obstructive pulmonary disease and health related quality of life. *Ann Int Med.* 1997, Vol. 127, 12, pp. 1072–1079.

20. Friedman M, Serby C, Menjoge S, Wilson J, Hilleman D, Witek T. Pharmacoeconomic evaluation of a combination of ipratropium plus albuterol compared with ipratropium alone and albuterol alone in COPD. *Chest* 1999, Vol. 115, 3, pp. 635–641.

21. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000, Vol. 320, 7245, pp. 1297-1303.

22. Dewan N, Rafique S, Kanwar B, et al. Acute exacerbation of COPD. Factors associated with poor treatment outcome. *Chest* 2000, Vol. 117, 3, pp. 662–671.

23. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE, the IPPB Trial Group. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis.* 1986, Vol. 133, 1, pp. 14–20.
24. Celli B, Halbert R, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J.* 2003, Vol. 22, 2, pp. 268–273.
25. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, Vol. 157, 6 Pt 1, pp. 1791–1797.
26. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, Vol. 160, 6, pp. 1856–1861.
27. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. *Chest* 2002, Vol. 121, 5, pp. 1434–1440.
28. Silverman EK, Speizer FE. Risk factors for the development of chronic obstructive pulmonary disease. *Med Clin North Am.* 1996, Vol. 80, 3, pp. 501–522.
29. Prescott E. Tobacco-related diseases: the role of gender. *Dan Med Bull.* 2000, Vol. 47, 2, pp. 115–131.
30. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2001, Vol. 17, 5, pp. 982–994.
31. Rijcken B, Scouten JP, Xu X, Rosner B, Weiss ST. Airway hyperresponsiveness to histamine associated with accelerated decline in FEV1. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Vol. 151, 5, pp. 1377–1382.

32. Lange P, Parner J, Vestbo J, Jensen G, Schnohr P. A 15-year follow-up of ventilatory function in adults with asthma. *N Engl J Med.* 1998, Vol. 339, 17, pp. 1194–1200.
33. Sandford AJ, Weir TD, Pare P. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 1997, Vol. 10, 6, pp. 1380–1391.
34. Inoue K, Takano H, Yoshikawa T. Protease-antiprotease imbalance in inflammatory diseases in the lung. *Chest* 2005, Vol. 128, 2, p. 1069.
35. Repine JE, Bast A, Lankhorst I. Oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. Oxidative Stress Study Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997, Vol. 156, 2 Pt 1, pp. 341-357.
36. Sauleda J, García-Palmer FJ, González G, Palou A, Agustí AG. The activity of cytochrome oxidase is increased in circulating lymphocytes of patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and chronic arthritis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 161, 1, pp. 32-35.
37. Pettersen CA, Adler KB. Airways inflammation and COPD: epithelial-neutrophil interactions. *Chest* 2002, Vol. 121, 5 Suppl, pp. 142S-150S.
38. Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med.* 2000, Vol. 343, 4, pp. 269-280.
39. Aaron S, Angel J, Dales R. Granulocyte Inflammatory Markers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 2, pp. 349-355.
40. Selby C, Drost E, Gillooly M, Cameron E, Lamb D, MacNee W. Neutrophil sequestration in lungs removed at surgery. The effect of microscopic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Vol. 149, 6, pp. 1526-1533.

41. Pesci A, Balbi B, Majori M, Cacciani G, Bertacco S, Alciato P, Donner CF. Inflammatory cells and mediators in bronchial lavage of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 1998, Vol. 12, 2, pp. 380-386.
42. Keatings VM, Barnes PJ. Granulocyte activation markers in induced sputum: comparison between chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, Vol. 155, 2, pp. 449-453 .
43. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Mapp CE, Maestrelli P, Ciaccia A, Fabbri LM. CD8+ T-lymphocytes in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998, Vol. 157, 3 Pt 1, pp. 822-826.
44. Papi A, Romagnoli M, Baraldo S, Braccioni F, Guzzinati I, Saetta M, Ciaccia A, Fabbri LM. Partial reversibility of airflow limitation and increased exhaled NO and sputum eosinophilia in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000, Vol. 162, 5, pp. 1773-1777.
45. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J*. 2000, Vol. 15, 2, pp. 274-280.
46. Montuschi P, Kharitonov SA, Ciabattini G, Barnes PJ. Exhaled leukotrienes and prostaglandins in COPD. *Thorax* 2003, Vol. 58, 7, pp. 585-588.
47. Saetta M, Turato G, Facchini FM et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997, Vol. 156, 5, pp. 1633-1639.

48. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, Vol. 153, 2, pp. 530-534.
49. Finkelstein R, Ma HD, Ghezzo H, Whittaker K, Fraser RS, Cosio MG. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995, Vol. 152, 1, pp. 267-276.
50. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, Vol. 158, 4, pp. 1277-1278.
51. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M, Melillo G. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, Vol. 160, 5 Pt 1, pp. 1486-1492.
52. Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 164, 10 Pt 2, pp. 576-580.
53. Sommerhoff CP, Nadel JA, Basbaum CB, Caughey GH. Neutrophil elastase and cathepsin G stimulate secretion from cultured bovine airway gland serous cells. *J Clin Invest.* 1990, Vol. 85, 3, pp. 682–689.
54. Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, et al. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive

pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996, Vol. 154, 3 Pt 1, pp. 813–816.

55. Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled markers of pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 7, pp. 1693-1722.

56. Ichinose M, Sugiura H, Yamagata S, Koarai A, Shirato K. Increase in reactive nitrogen species production in chronic obstructive pulmonary disease airways. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 162, 2 Pt 1, pp. 701-706.

57. Cho HY, Reddy SP, Kleeberger SR. Nrf2 defends the lung from oxidative stress. *Antioxid Redox Signal.* 2006, Vol. 8, 1-2, pp. 76–87.

58. MacNee W, Rahman I. Is oxidative stress central to the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease? *Trends Mol Med.* 2000, Vol. 7, 2, pp. 55–62.

59. Hill A, Gompertz S, Stockley R. Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000, Vol. 55, 11, pp. 970-977.

60. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 164, 9, pp. 1618-162.

61. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med.* 1987, Vol. 106, 2, pp. 196-204.

62. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of

ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration* 2000, Vol. 67, 5, pp. 495-501.

63. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 1, pp. 122-128.

64. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000, Vol. 117, 5 Suppl 2, pp. 398S-401S.

65. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha J. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 161, 5, pp. 1608-1613.

66. Makris D, Moschandreas J, Damianaki A, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: New insights in current and ex-smokers. *Respir Med.* 2007, Vol. 101, 6, pp. 1305-1312.

67. Miravittles M, Mayordomo C, Arte's M, et al. Treatment of chronic obstructive pulmonary disease and its exacerbations in general practice. *Respir Med.* 1999, Vol. 93, 3, pp. 173–179.

68. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, Vol. 157, 5 Pt 1, pp. 1418-1422.

69. Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 164, 3, pp. 358-364.

70. Koutsokera A, Kiropoulos TS, Nikoulis DJ, Daniil ZD, Tsolaki V, Tanou K, Papaioannou AI, Germenis A, Gourgoulianis KI, Kostikas K. Clinical, functional and biochemical changes during recovery from COPD exacerbations. *Respir Med.* 2009, Vol. 103, 6, pp. 919-926.
71. Balcells E, Antó JM, Gea J, Gómez FP, Rodríguez E, Marin A, Ferrer A, de Batlle J, Farrero E, Benet M, Orozco-Levi M, Ferrer J, Agustí AG, Gáldiz JB, Belda J, Garcia-Aymerich J and Group, PAC-COPD Study. Characteristics of patients admitted for the first time for COPD exacerbation. *Respir Med.* 2009, Vol. 103, 9, pp. 1293-1302.
72. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J.* 1977, Vol. 25, 1, pp. 1645-1648.
73. Ball P, Harris JM, Lowson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995, Vol. 88, 1, pp. 61-68.
74. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J.* 2001, Vol. 17, 5, pp. 928-933.
75. Tsimogianni AM, Papiris SA, Stathopoulos GT, Manali ED, Roussos C, Kotanidou A. Predictors of outcome after exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *J Gen Intern Med.* 2009, Vol. 24, 9, pp. 1043-1048.
76. Connolly MJ, Lowe D, Anstey K, Hosker HS, Pearson MG, Roberts CM and (CEEu), British Thoracic Society and the Royal College of Physicians Clinical Effectiveness Evaluation Unit. Admissions to hospital with exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Effect of age related factors and service organisation. *Thorax* 2006, Vol. 61, 10, pp. 843-848.

77. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999, Vol. 159, 1, pp. 158-164.
78. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002, Vol. 57, 9, pp. 753-754.
79. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J.* 2001, Vol. 17, 6, pp. 1112-1119.
80. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Kyriakou D, Siafakas NM. Changes in sputum T-lymphocyte subpopulations at the onset of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med.* 2005, Vol. 99, 5, pp. 572-579.
81. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest* 1998, Vol. 113, 4 Suppl, pp. 242S-248S.
82. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000, Vol. 162, 4 Pt 1, pp. 1239-1245.
83. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994, Vol. 150, 5 Pt 1, pp. 1453-1455.

84. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, Vol. 157, 6 Pt 1, pp. 1791-1797.
85. Perera WR, Hurst JR, Wilkinson TM, Sapsford RJ, Müllerova H, Donaldson GC, Wedzicha JA. Inflammatory changes, recovery and recurrence at COPD exacerbation. *Eur Respir J.* 2007, Vol. 29, 3, pp. 527-534.
86. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000, Vol. 55, 2, pp. 114-120.
87. Haughney J, Partridge MR, Vogelmeier C, Larsson T, Kessler R, Ståhl E, Brice R, Löfdahl CG. Exacerbations of COPD: quantifying the patient's perspective using discrete choice modelling. *Eur Respir J.* 2005, Vol. 26, 4, pp. 623-629.
88. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis.* 1992, Vol. 145, 6, pp. 1321-1327.
89. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P et al. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001, Vol. 163, 1, pp. 122-128.
90. Ståhl E, Lindberg A, Jansson SA, Rönmark E, Svensson K, Andersson F, Löfdahl CG, Lundbäck B. Health-related quality of life is related to COPD disease severity. *Health Qual Life Outcomes* 2005, Vol. 3, p 56.

91. Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996, Vol. 51, 1, pp. 39-43.
92. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Izumi T. Physiologic factors that determine the health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1996, Vol. 110, 4, pp. 896-903.
93. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J.* 2008, Vol. 31, 1, pp. 204-212.
94. Rana JS, Mittleman MA, Sheikh J, Hu FB, Manson JE, Colditz GA, Speizer FE, Barr RG, Camargo CA Jr. Chronic obstructive pulmonary disease, asthma, and risk of type 2 diabetes in women. *Diabetes Care.* 2004, Vol. 27, 10, pp. 2478-2484.
95. Bernard S, LeBlanc P, Whittom F, Carrier G, Jobin J, Belleau R, Maltais F. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998, Vol. 158, 2, pp. 629-634.
96. Bolton CE, Ionescu AA, Shiels KM, Pettit RJ, Edwards PH, Stone MD, Nixon LS, Evans WD, Griffiths TL, Shale DJ. Associated loss of fat-free mass and bone mineral density in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004, Vol. 170, 12, pp. 1286-1293.
97. Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005, Vol. 2, 1, pp. 44-49.
98. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005, Vol. 128, 4, pp. 2099-2107.

99. Harvey MG, Hancox RJ. Elevation of cardiac troponins in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Em Med Aus.* 2004, Vol. 16, 3, pp. 212-215.
100. Sidney S, Sorel M, Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD. COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005, Vol. 128, 4, pp. 2068-2075.
101. Berry CE, Wise RA. Mortality in COPD: causes, risk factors, and prevention. *COPD* 2010, Vol. 7, 5, pp. 375-382.
102. Pedersen TR. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994, Vol. 344, 8934, pp. 1383–1389.
103. LaRosa JC, He J, Vupputuri S. Effect of statins on risk of coronary disease. A meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 1999, Vol. 282, 24, pp. 2340–2346.
104. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolaemia. West of Scotland Coronary Prevention Group. *N Engl J Med.* 1995, Vol. 333, 20, pp. 1301–1307.
105. Bonetti PO, Lerman LO, Napoli C, Lerman A. Statin effects beyond lipid lowering--are they clinically relevant? *Eur Heart J.* 2003, Vol. 24, 3, pp. 225-248.
106. Hothersall E, McSharry C, Thomson NC. Potential therapeutic role for statins in respiratory disease. *Thorax* 2006, Vol. 61, 8, pp. 729–734.

107. Ehrenstein MR, Jury EC, Mauri C. Statins for atherosclerosis – as good as it gets? *N Engl J Med*. 2005, Vol. 352, 1, pp. 73–75.
108. Nath N, Giri S, Prasad R, et al. Potential targets of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor for multiple sclerosis therapy. *J Immunol*. 2004, Vol. 172, 2, pp. 1273–1286.
109. Kwak B, Mulhaupt F, Myit S, et al. Statins as a newly recognized type of immunomodulator. *Nat Med*. 2000, Vol. 6, 12, pp. 1399–1402.
110. Mach F. Statins as novel immunomodulators: from cell to potential clinical benefit. *Thromb Haemost*. 2003, Vol. 90, 4, pp. 607–610.
111. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, et al. Statins enhance clearance of apoptotic cells through modulation of Rho-GTPases. *Proc Am Thorac Soc*. 2006, Vol. 3, 6, pp. 516-517.
112. Morimoto K, Janssen WJ, Fessler MB, McPhillips KA, Borges VM, Bowler RP, Xiao YQ, Kench JA, Henson PM, Vandivier RW. Lovastatin enhances clearance of apoptotic cells (efferocytosis) with implications for chronic obstructive pulmonary disease. *J Immunol*. 2006, Vol. 176, 12, pp. 7657-7665.
113. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, et al. Trial of atorvastatin in rheumatoid arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2004, Vol. 363, 9426, pp. 2015–2021.
114. Giguere JF, Tremblay MJ. Statin compounds reduce human immunodeficiency virus type 1 replication by preventing the interaction between virion-associated host intercellular adhesion molecule 1 and its natural cell surface ligand LFA-1. *J Virol*. 2004, Vol. 78, 120, pp. 62–65.

115. Winn M, Reilly EB, Liu G, et al. Discovery of novel p-arylthio cinnamides as antagonists of leucocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1 interaction. 4. Structure-activity relationship of substituents on the benzene ring of the cinnamide. *J Med Chem.* 2001, Vol. 44, 4, pp. 393–403.
116. Kimura M, Kurose I, Russel J, et al. Effects of fluvastatin on leucocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997, Vol. 17, 8, pp. 1521-1526.
117. Scalia R, Gooszen ME, Jones SP, et al. Simvastatin exerts both anti-inflammatory and cardioprotective effects on apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2001, Vol. 103, 21, pp. 2598–2603.
118. Almog Y, Shefer A, Novack V, Maimon N, Barski L, Eizinger M, et al. Prior statin therapy is associated with a decreased rate of severe sepsis. *Circulation* 2004, Vol. 110, 7, pp. 880-885.
119. Wang HR, Li JJ, Huang CX, Jiang H. Fluvastatin inhibits the expression of tumor necrosis factor α and activation of nuclear factor- κ B in human endothelial cells stimulated by C-reactive protein. *Clin Chim Acta.* 2005, Vol. 353, 1-2, pp. 53-60.
120. Romano M, Diomedede L, Sironi M, Massimiliano L, Sottocorno M, Polentarutti N, et al. Inhibition of monocyte chemoattractant protein-1 synthase by statins. *Lab Invest.* 2000, Vol. 80, 7, pp. 1095-1100.
121. Kothe H, Dalhoff K, Rupp J, Muller A, Kreuzer J, Maass M, et al. Hydroxymethylglutaryl coenzyme A reductase inhibitors modify the inflammatory response of human macrophages and endothelial cells infected with *Chlamydia pneumoniae*. *Circulation* 2000, Vol. 101, 15, pp. 1760-1763.

122. Lin RY, Astiz ME, Saxon JC, Rackow EC. Altered leukocyte immunophenotypes in septic shock. Studies of HLA-DR, CD11b, CD14 and IL-2R expression. *Chest* 1993, Vol. 104, 3, pp. 847–853.
123. Fukumoto Y, Libby P, Rabkin E, et al. Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of Watanabe heritable hyperlipidemic rabbits. *Circulation* 2001, Vol. 103, 7, pp. 993–999.
124. Bellocchia S, Via D, Canavesi P, et al. HMG-CoA reductase inhibitors reduce MMP-9 secretion by macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998, Vol. 18, 11, pp. 1671–1678.
125. Grip O, Janciauskiene S, Lindgren S. Atorvastatin activates PPAR- and attenuates the inflammatory response in human monocytes. *Inflamm Res.* 2002, Vol. 51, 2, pp. 58–62.
126. Ikeda U, Shimpo M, Ohki R, et al. Fluvastatin inhibits matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Hypertension* 2000, Vol. 36, 3, pp. 325–329.
127. Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, et al. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation* 2001, Vol. 103, 2, pp. 276–283.
128. Lazzerini PE, Capecchi PL, Nerucci F, et al. Simvastatin reduces MMP-3 level in interleukin-1 β stimulated human chondrocyte culture. *Ann Rheum Dis.* 2004, Vol. 63, 7, pp. 867–869.
129. Takeda N, Kume H, Ito S, et al. Rho is involved in the inhibitory effects of simvastatin on proliferation of human airway smooth muscle cells. *Eur Respir J.* 2005, Vol. 26, Suppl 49, p. 223s.

130. Luo F. Simvastatin induces eosinophil apoptosis in vitro. *Chest* 2004, Vol. 126, 7, p. 21S.
131. Bureau F, Seumois G, Jaspar F. et al. CD40 engagements enhances eosinophil survival through induction of cellular inhibitor of apoptosis protein 2 expression: possible involvement in allergic inflammation. *J Allergy Clin Immunol.* 2002 , Vol. 110, 3, pp. 443–449.
132. Fessler M B, Young S K, Jeyaseelan S. et al. A role for hydroxy methylglutaryl coenzyme A reductase in pulmonary inflammation and host defense. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005, Vol. 171, 6, pp. 606–615.
133. Morimoto K, Janssen W J, Fessler M B. et al. HMG CoA reductase inhibitors (statins) enhance clearance of apoptotic cells in vitro and in vivo. *Proc Am Thor Soc.* 2005, Vol. 2A, p. 902.
134. Hansen G, Berry G, DeKruyff RH, et al. Allergen-specific Th1 cells fail to counterbalance Th2 cell-induced airway hyperreactivity but cause severe airway inflammation. *J Clin Invest.* 1999, Vol. 103, 2, pp. 175–183.
135. Randolph DA, Carruthers CJ, Szabo SJ, et al. Modulation of airway inflammation by passive transfer of allergen-specific Th1 and Th2 cells in a mouse model of asthma. *J Immunol.* 1999, Vol. 162, 4, pp. 2375–2383.
136. McKay A, Leung BP, McInnes IB, et al. A novel anti-inflammatory role of simvastatin in a murine model of allergic asthma. *J Immunol.* 2004, Vol. 172, 5, pp. 2903–2908.
137. Takeda N, Kondo M, Ito S, Ito Y, Shimokata K, Kume H. Role of RhoA inactivation in reduced cell proliferation of human airway smooth muscle by simvastatin. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2006, Vol. 35, 6, pp. 722-729.

138. Ridker P M, Cannon C P, Morrow D. et al. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 352, 1, pp. 20–28.
139. Albert M A, Danielson E, Rifai N. et al PRINCE Investigators. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation. A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001, Vol. 286, 1, pp. 64–70.
140. Nissen S E, Tuzcu E M, Schoenhagen P. et al. Statin therapy, LDL cholesterol, C-reactive protein, and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2005, Vol. 352, 1, pp. 29–38.
141. Ikeda U, Shimada K. Statins and monocytes. *Lancet* 1999, Vol. 353, 9169, p. 2070.
142. Heinrich PC, Castell JV, Andus T. Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochem J.* 1990, Vol. 265, 3, pp. 621–636.
143. Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007, Vol. 175, 3, pp. 250–255.
144. Montuschi P, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled carbon monoxide and nitric oxide in COPD. *Chest* 2001, Vol. 120, 2, pp. 496-501.
145. Brindicci C, Ito K, Resta O, Pride NB, Barnes PJ, Kharitonov SA. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur Respir J.* 2005, Vol. 26, 1, pp. 52-59.
146. Ricciardolo FL, Caramori G, Ito K, Capelli A, Brun P, Abatangelo G, Papi A, Chung KF, Adcock I, Barnes PJ, Donner CF, Rossi A, Di Stefano A.

Nitrosative stress in the bronchial mucosa of severe chronic obstructive pulmonary disease. *J Allergy Clin Immun.* 2005, Vol. 116, 5, pp. 1028-1035.

147. Huang KC, Chen CW, Chen JC, Lin WW. HMG-CoA reductase inhibitors inhibit inducible nitric oxide synthase gene expression in macrophages. *J Biomed Sci.* 2003, Vol. 10, 4, pp. 396-405.

148. Wagner A H, Kohler T, Ruckschloss U. et al. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000, Vol. 20, 1, pp. 61-69.

149. Barnes PJ, Chowdhury B, Kharitonov SA, Magnussen H, Page CP, Postma D, Saetta M. Pulmonary biomarkers in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006, Vol. 174, 1, pp. 6-14.

150. Wassmann S, Laufs U, Muller K, et al. Cellular antioxidant effects of atorvastatin in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002, Vol. 22, 2, pp. 300–305.

151. Wassmann S, Laugs U, Baumer AT, Muller K, Konkol C, Sauer H, et al. Inhibition of geranylgeranylation reduces angiotensin II mediated free radical production in vascular smooth muscle cells: involvement of angiotensin AT-1 receptor expression and Rac-1 GTPase. *Mol Pharmacol.* 2001, Vol. 59, 3, pp. 646-654.

152. Wilson SH, Simari RD, Best PJM et al. Simvastatin preserves coronary endothelial function in hypercholesterolemia in the absence of lipid lowering. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001, Vol. 21, 1, pp. 122–128.

153. Yamamoto A, Hoshi K, Ichihara K. Fluvastatin, an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase, scavenges free radicals and inhibits lipid

peroxidation in rat liver microsomes. *Eur J Pharmacol.* 1998, Vol. 361, 1, pp. 143–149.

154. Rikitake Y, Kawashima S, Takeshita S et al. Anti-oxidative properties of fluvastatin, an HMG-CoA reductase inhibitor, contribute to prevention of atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits. *Atherosclerosis* 2001, Vol. 154, 1, pp. 87–96.

155. Giroux LM, Davignon J, Naruszewicz M. Simvastatin inhibits the oxidation of low-density lipoproteins by activated human monocyte-derived macrophages. *Biochim Biophys Acta* 1993, Vol. 1165, 3, pp. 335–338.

156. Wassmann S, Laufs U, Baümer AT et al. HMG-CoA reductase inhibitors improve endothelial dysfunction in normocholesterolemic hypertension via reduced production of reactive oxygen species. *Hypertension* 2001, Vol. 37, 6, pp. 1450–1457.

157. Girona J, La Ville AE, Sola R, et al. Simvastatin decreases aldehyde production derived from lipoprotein oxidation. *Am J Cardiol.* 1999, Vol. 83, 6, pp. 846–851.

158. Aviram M, Hussein O, Rosenblat M et al. Interactions of platelets, macrophages, and lipoproteins in hypercholesterolemia: antiatherogenic effects of HMG-CoA reductase inhibitor therapy. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998, Vol. 31, 1, pp. 39-45.

159. Mancini GB, Etminan M, Zhang B, Levesque LE, FitzGerald JM, Brophy JM. Reduction of morbidity and mortality by statins, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006, Vol. 47, 12, pp. 2554–2560.

160. Soyseth V, Brekke PH, Smith P, Omland T. Statin use is associated with reduced mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2006, Vol. 29, 2, pp. 279–283.
161. Keddissi JI, Younis WG, Chbeir EA, Daher NN, Dernaika TA, Kinasewitz GT. The use of statins and lung function in current and former smokers. *Chest* 2007, Vol. 132, 6, pp. 1764–1771.
162. Liao JK, Laufs U. Pleiotropic effects of statins. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2005, Vol. 45, pp. 89–118.
163. Hodge S, Hodge G, Scicchitano R, Reynolds PN, Holmes M. Alveolar macrophages from subjects with chronic obstructive pulmonary disease are deficient in their ability to phagocytose apoptotic airway epithelial cells. *Immunol Cell Biol*. 2003, Vol. 81, 4, pp. 289–296.
164. Kimura M, Kurose I, Russel J. et al. Effects of fluvastatin on leucocyte-endothelial cell adhesion in hypercholesterolemic mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997, Vol. 17, 8, pp. 1521–1526.
165. Remels AH, Gosker HR, Schrauwen P, Langen RC, Schols AM. Peroxisome proliferator-activated receptors: a therapeutic target in COPD? *Eur Respir J*. 2008, Vol. 31, 3, pp. 502–508.
166. Straus DS, Glass CK. Anti-inflammatory actions of PPAR ligands: new insights on cellular and molecular mechanisms. *Trends Immunol*. 2007, Vol. 28, 12, pp. 551–558.
167. Rajendrasozhan S, Chung S, Sundar IK, Yao H, Rahman I. Targeted disruption of NF- κ B1 (p50) augments cigarette smoke-induced lung inflammation and emphysema in mice: a critical role of p50 in chromatin

remodeling. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010, Vol. 298, 2, pp. 197-209.

168. Zhang X, Jin J, Peng X, Ramgolam VS, Markovic-Plese S. Simvastatin inhibits IL-17 secretion by targeting multiple IL-17–regulatory cytokines and by inhibiting the expression of IL-17 transcription factor RORC in CD4+ lymphocytes. *J Immunol*. 2008, Vol. 180, 10, pp. 6988-6996.

169. Barnes PJ. Immunology of asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Nat Rev Immunol*. 2008, Vol. 8, 3, pp. 183–192.

170. Murphy DM, Forrest IA, Corris PA, Johnson GE, Small T, Jones D, Fisher AJ, Egan JJ, Cawston TE, Ward C, et al. Simvastatin attenuates release of neutrophilic and remodeling factors from primary bronchial epithelial cells derived from stable lung transplant recipients. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008, Vol. 294, 3, pp. 592–599.

171. Lee JH, Lee DS, Kim EK, Choe KH, Oh YM, Shim TS, Kim SE, Lee YS, Lee SD. Simvastatin inhibits cigarette smoking-induced emphysema and pulmonary hypertension in rat lungs. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005, Vol. 172, 8, pp. 987–993.

172. Takahashi S, Nakamura H, Seki M, Shiraishi Y, Yamamoto M, Furuuchi M, Nakajima T, Tsujimura S, Shirahata T, Nakamura M, et al. Reversal of elastase-induced pulmonary emphysema and promotion of alveolar epithelial cell proliferation by simvastatin in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2008, Vol. 294, 5, pp. L882–890.

173. Blamoun AI, Batty GN, Debari VA, Rashid AO, Sheikh M, Khan MA. Statins may reduce episodes of exacerbation and the requirement for

intubation in patients with COPD: evidence from a retrospective cohort study. *Int J Clin Pract.* 2008, Vol. 62, 9, pp. 1373–1378.

174. Mortensen EM, Copeland LA, Pugh MJ, Restrepo MI, de Molina RM, Nakashima B, Anzueto A. Impact of statins and ACE inhibitors on mortality after COPD exacerbations. *Respir Res.* 2009, Vol. 3, 10, p. 45.

175. Barnes PJ. Future treatments for chronic obstructive pulmonary disease and its comorbidities. *Proc Am Thorac Soc.* 2008, Vol. 5, 8, pp. 857-864.

176. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1997, Vol. 52, 1, pp. 67-71.

177. Dupont WD, Plummer WD, Jr. Power and sample size calculations. A review and computer program. *Control Clin Trials.* 1990, Vol. 11, 2, pp. 116-128.

178. McGhan R, Radcliff T, Fish R, Sutherland ER, Welsh C, Make B. Predictors of rehospitalization and death after a severe exacerbation of COPD. *Chest* 2007, Vol. 132, 6, pp. 1748-1755.

179. Frost FJ, Petersen H, Tollestrup K, Skipper B. Influenza and COPD mortality protection as pleiotropic, dose-dependent effects of statins. *Chest* 2007, Vol. 131, 1, pp. 1006-1012.

180. Ishida W, Kajiwara T, Ishii M, Fujiwara F, Taneichi H, Takebe N, Takahashi K, Kaneko Y, Segawa I, Inoue H, Satoh J. Decrease in mortality rate of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) with statin use: a population-based analysis in Japan. *Tohoku J Exp Med.* 2007, Vol. 212, 3, pp. 265-273.

181. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echaguen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, Garau J. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest* 2002, Vol. 121, 5, pp. 1441-1448.
182. Aaron SD, Vandemheen KL, Clinch JJ, Ahuja J, Brison RJ, Dickinson G, Hebert PC. Measurement of short-term changes in dyspnea and disease-specific quality of life following an acute COPD exacerbation. *Chest* 2002, Vol. 121, 3, pp. 688-696.
183. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002, Vol. 57, 10, pp. 847-852.
184. 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, Vol. 60, 11, pp. 925-931.
185. 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, Vol. 356, 8, pp. 775-789.
186. Gan WQ, Man SF, Senthilselvan A, Sin DD. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and a meta-analysis. *Thorax* 2004, Vol. 59, 7, pp. 574-580.
187. 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, Vol. 107, 11, pp. 1514-1519.

188. Hunninghake DB. Cardiovascular disease in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2005, Vol. 2, 1, pp. 44-49.
189. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, Bhowmik A, Wilkinson TM, Hurst JR, Maccallum PK, Wedzicha JA. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005, Vol. 128, 4, pp. 1995-2004.
190. Sin DD. Inhaled corticosteroids and mortality in COPD. *Thorax* 2006, Vol. 61, 10, p. 918.
191. Schonbeck U, Libby P. Inflammation, immunity, and HMG-CoA reductase inhibitors: statins as antiinflammatory agents? *Circulation* 2004, Vol. 109, 21 Suppl 1, pp. II18-26.
192. Papaioannou AI, Loukides S, Gourgoulialis KI, Kostikas K. Global assessment of the COPD patient: time to look beyond FEV1? *Respir Med.* 2009, Vol. 103, 5, pp. 650-660.
193. 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, Vol. 359, 15, pp. 1543-1554.
194. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001, Vol. 56, 11, pp. 880-887.
195. Kiener PA, Davis PM, Murray JL, Youssef S, Rankin BM, Kowala M. Stimulation of inflammatory responses in vitro and in vivo by lipophilic HMG-CoA reductase inhibitors. *Int Immunopharmacol.* 2001, Vol. 1, 1, pp. 105-118.
196. Gray J, Edwards SJ, Lip GY. Comparison of sequential rosuvastatin doses in hypercholesterolaemia: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Curr Med Res Opin.* 2010, Vol. 26, 3, pp. 537-547.

197. Rutten FH, Zuithoff NP, Hak E, Grobbee DE, Hoes AW. Beta-blockers may reduce mortality and risk of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med.* 2010, Vol. 170, 10, pp. 880-887.

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί μια νοσολογική οντότητα η οποία χαρακτηρίζεται από απόφραξη των αεραγωγών η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη και παρουσιάζει προοδευτική επιδείνωση. Σχετίζεται δε με μία παθολογική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε βλαπτικά σωματίδια ή αέρια, η οποία προκαλείται κατά κύριο λόγο από το κάπνισμα. Το γεγονός ότι η ΧΑΠ αποτελεί μία φλεγμονώδη πάθηση του αναπνευστικού είναι σχεδόν επιβεβαιωμένο και έχει αποδειχθεί με την ανίχνευση διαφόρων δεικτών φλεγμονής κατά την εξέλιξη της νόσου.

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών, του παρεγχύματος και των πνευμονικών αγγείων. Το μέγεθος καθώς και τα κυτταρικά και μοριακά χαρακτηριστικά της φλεγμονής ποικίλουν καθώς η ίδια η νόσος εξελίσσεται. Επιπρόσθετα στη φλεγμονή, δύο άλλες διαδικασίες που ενδέχεται να είναι εξίσου σημαντικές στην παθογένεια της νόσου αποτελούν η διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεϊνάσεων και των αντιπρωτεϊνάσεων στους πνεύμονες και η παρουσία του οξειδωτικού stress.

Σαν παρόξυνση της ΧΑΠ ορίζεται ένα συμβάν στη φυσική ιστορία της νόσου που χαρακτηρίζεται από μια επιδείνωση της συνήθους δύσπνοιας, του βήχα ή/και της απόχρεμψης του ασθενούς πέρα από τη συνήθη καθημερινή μεταβολή των συμπτωμάτων αυτών, η οποία κατά κανόνα απαιτεί τροποποίηση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου. Οι παροξύνσεις έχουν σημαντικές επιπτώσεις στις ζωές των ατόμων με ΧΑΠ και αρνητικό αντίκτυπο στην επιβίωσή τους. Οι διάφοροι παράγοντες συν-νοσηρότητας μπορεί επιπλέον να επιβαρύνουν τη ΧΑΠ, οδηγώντας σε αύξηση του αριθμού των νοσηλειών, της θνητότητας και των εξόδων νοσηλείας και ως εκ τούτου

μελλοντικές θεραπείες που στοχεύουν σε αυτούς τους παράγοντες μπορεί να αποφέρουν σημαντικά οφέλη για τους ασθενείς με ΧΑΠ.

Οι στατίνες ανήκουν σε μία κατηγορία φαρμάκων τα οποία μειώνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στο αίμα και χρησιμοποιούνται ευρέως για τη θεραπεία της υπερχοληστερολαιμίας και των καρδιαγγειακών παθήσεων. Πρόσφατες μελέτες τόσο σε ζώα όσο και σε ανθρώπους έχουν δείξει ότι οι στατίνες έχουν επιπλέον ανοσοκαθαριστικές ιδιότητες οι οποίες είναι ικανές να περιχαρακώσουν την εξέλιξη της φλεγμονής στον πνεύμονα η οποία οφείλεται στο τσιγάρο. Οι πιθανές αντιφλεγμονώδεις δράσεις τους στη ΧΑΠ σχετίζονται με μείωση της ουδετεροφιλικής φλεγμονής, της παραγωγής κυτταροκινών, της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών και της κυτταρικής απόπτωσης. Αναδρομικές μελέτες των τελευταίων ετών δείχνουν ότι η χρήση των στατινών σχετίζεται με μείωση της θνητότητας στη ΧΑΠ ενώ μερικές από αυτές αναφέρουν επιπλέον μείωση του αριθμού των νοσηλειών λόγω ΧΑΠ από ασθενείς που λάμβαναν στατίνες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί προοπτικά η επίδραση της χρήσης των στατινών στις εκβάσεις ασθενών νοσηλευόμενων εξαιτίας παρόξυνσης της ΧΑΠ. Πρωταρχικός στόχος ήταν να εκτιμηθεί η συνολική θνητότητα (από οποιαδήποτε αιτία) των ασθενών που εισήχθησαν στο Νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης της ΧΑΠ, σε διάστημα εντός 30 ημερών από την ημέρα εισαγωγής τους και κατά τη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησης. Οι δευτερεύοντες στόχοι συμπεριλάμβαναν ένα σύνθετο δείκτη δυσμενών εκβάσεων της νόσου (θνητότητα ή ανάγκη για χρήση Μη Επεμβατικού ή Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού) το συνολικό αριθμό των απλών παροξύνσεων της νόσου στο ένα έτος παρακολούθησης (ανάγκη

προσθήκης στην υπάρχουσα θεραπεία αντιβιοτικών ή/και συστηματικών κορτικοστεροειδών), το συνολικό αριθμό των σοβαρών παροξύνσεων (ανάγκη χορήγησης συστηματικών κορτικοστεροειδών/εισαγωγή στο νοσοκομείο), το χρόνο έως το πρώτο επόμενο επεισόδιο παρόξυνσης, το συνολικό αριθμό των εισαγωγών σε νοσοκομείο εξαιτίας παρόξυνσης, και το χρόνο ως την επόμενη εισαγωγή σε νοσοκομείο λόγω ΧΑΠ.

Για την πραγματοποίηση του πρωτοκόλλου μελετήθηκε η έκβαση των παροξύνσεων σε 245 ασθενείς οι οποίοι εισήχθησαν σε Πνευμονολογικές Κλινικές δύο τριτοβάθμιων νοσοκομείων με διάγνωση οξεία παρόξυνση ΧΑΠ και οι οποίοι χωρίστηκαν σε δυο ομάδες ανάλογα με το εάν λάμβαναν ή όχι στατίνες. Όλοι οι συμμετέχοντες ήταν νυν ή πρώην καπνιστές, με ιστορικό καπνιστικής συνήθειας τουλάχιστον 20 πακέτα/έτη και με προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ η οποία είχε τεθεί από έναν Ειδικευμένο Πνευμονολόγο με βάση το σπιρομετρικό έλεγχο της αναπνοής κατά τα κριτήρια της GOLD. Ασθενείς με διάγνωση άλλης οξείας πάθησης του αναπνευστικού που θα μπορούσε να μιμηθεί την κλινική εικόνα της παρόξυνσης ή ιστορικό άλλης πνευμονικής πάθησης εκτός της ΧΑΠ, ασθενείς που δεν επιθυμούσαν ή δεν μπορούσαν να συνεργαστούν καθώς και ασθενείς στους οποίους δεν υπήρχαν διαθέσιμα σπιρομετρικά δεδομένα αποκλείστηκαν από τη μελέτη.

Οι ασθενείς αξιολογήθηκαν κατά την εισαγωγή και κατά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, καθώς επίσης και δύο, έξι και δώδεκα μήνες μετά από την έξοδό τους από αυτό. Επιπλέον τηλεφωνική επικοινωνία πραγματοποιούνταν μηνιαία για ένα χρόνο, καταγράφοντας την κατάσταση της υγείας κάθε ασθενούς, τον αριθμό και τη διάρκεια των νέων οξέων παροξύνσεων της ΧΑΠ καθώς και των νοσηλειών λόγω ΧΑΠ. Σε όλους τους ασθενείς καταγράφηκαν

τα δημογραφικά τους στοιχεία, περιλαμβάνοντας το δείκτης μάζας σώματος, την καπνιστική συνήθεια, ο βαθμό της δύσπνοιας, τα συνοδά νοσήματα, καθώς και η αναλυτική φαρμακευτική αγωγή πριν την εισαγωγή του στο νοσοκομείο και κατά τη διάρκεια της νοσηλείας του.

Η φαρμακευτική αγωγή των ασθενών, συμπεριλαμβανομένης της χρήσης στατινών επαναξιολογήθηκε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης μέσω μηνιαίας τηλεφωνικής επικοινωνίας. Οι ασθενείς επανεκτιμήθηκαν επιπλέον το 2ο, 6ο και 12ο μήνα, μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο, και σε αυτά τα ραντεβού η φαρμακευτική αγωγή τους ελέγχθηκε σχολαστικά στα προσωπικά τους αρχεία. Κανείς από τους συμμετέχοντες δε λάμβανε συστηματικά κορτικοστεροειδή ως κανονική θεραπεία της ΧΑΠ σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD.

Συμμετέχοντες των οποίων η θεραπεία με στατίνη διακόπηκε για οποιοδήποτε λόγο για διάστημα >30 ημερών κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, καθώς επίσης και οι ασθενείς που δεν λάμβαναν αρχικά στατίνες αλλά έλαβαν τέτοια φάρμακα για περίοδο >30 ημέρες κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης τους αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Αν και όλοι οι συμμετέχοντες είχαν πληροφορηθεί για το γεγονός ότι πρόκειται για μια μελέτη παρατήρησης εν τούτοις κανείς δε γνώριζε τον τύπο του φαρμάκου που βρισκόταν υπό έρευνα.

Από τη εν λόγω μελέτη προκύπτει ότι η επιβίωση εντός 30 ημερών μετά την έξοδο από το νοσοκομείο δε διέφερε μεταξύ των ασθενών που λάμβαναν και εκείνων που δεν λάμβαναν στατίνες, ενώ και ο σύνθετος δείκτης δυσμενής έκβασης της νόσου δεν διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων των ασθενών. Ακόμη η χρήση των στατινών δε φάνηκε να έχει καμία επίδραση

στη θνητότητα μετά από το ένα έτος συνεχούς παρακολούθησης των ασθενών εκείνων οι οποίοι επέζησαν από την αρχική παρόξυνση της ΧΑΠ, και είχαν εξέλθει από το νοσοκομείο. Αντιθέτως όσοι λάμβαναν στατίνες παρουσίασαν έναν χαμηλότερο συνολικό αριθμό παροξύνσεων και εμφάνισαν αφενός χαμηλότερο κίνδυνο απλών παροξύνσεων της ΧΑΠ και αφετέρου χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρών παροξύνσεων της νόσου κατά τη διάρκεια του ενός έτους συνεχούς παρακολούθησης μετά την έξοδό τους από το νοσοκομείο. Τέλος η χρήση των φαρμάκων αυτών σχετίστηκε με καλύτερη βελτίωση σε όλες τις παραμέτρους του ερωτηματολογίου του Saint George (συμπτώματα, αντίκτυπο στην καθημερινότητα, δραστηριότητα και συνολικό αποτέλεσμα) τους μήνες 2, 6 και 12 μετά από την έξοδό τους από το νοσοκομείο.

Συμπερασματικά, στην παρούσα προοπτική διαχρονική μελέτη δείξαμε ότι η χρήση των στατινών δεν σχετίστηκε με βελτίωση της βραχυπρόθεσμης (30 ημέρες) και μακροπρόθεσμης (1 χρόνος) επιβίωσης, μετά από ένα επεισόδιο νοσηλείας στο νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ, αλλά συνδέθηκε με μια μείωση του αριθμού των παροξύνσεων, επιμήκυνση του χρόνου έως το επόμενο επεισόδιο παρόξυνσης (απλής και σοβαρής) ως επίσης και με μια καλύτερη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών που τα λάμβαναν. Ένας επιπρόσθετος θετικός τρόπος δράσης στην ποιότητα ζωής δικαιολογεί ένα μελλοντικό ρόλο αυτών των ουσιών στη διαχείριση των ασθενών με ΧΑΠ. Όλα τα παραπάνω στοιχεία υποστηρίζουν έναν πιθανό ευεργετικό ρόλο για αυτά τα φάρμακα στη ΧΑΠ και πρέπει να αξιολογηθούν σε τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες των στατινών στους ασθενείς με ΧΑΠ.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is a disease state characterized by airflow limitation that is not fully reversible and is usually progressive. The airflow limitation is associated with an abnormal inflammatory response of the lungs to noxious particles or gases and is usually caused by cigarette smoking. The fact that COPD is an inflammatory airway disease is almost confirmed and has been proved by the detection of several inflammatory markers during the progression of the disease.

COPD is characterized by chronic inflammation throughout the airways, parenchyma, and pulmonary vasculature. The intensity and cellular and molecular characteristics of the inflammation vary as the disease progresses. In addition to inflammation, two other processes thought to be important in the pathogenesis of COPD are an imbalance of proteinases and antiproteinases in the lung, and oxidative stress.

An exacerbation of COPD (ECOPD) is defined as an event in the natural course of the disease characterized by a change in the patient's baseline dyspnea, cough, and/or sputum that is beyond normal day-to-day variations, is acute in onset, and may warrant a change in regular medication in a patient with underlying COPD. ECOPD have significant consequences in the lives of COPD patients and a negative impact in survival. Comorbidities may further complicate COPD, leading to increased hospitalizations, mortality and healthcare costs, and current therapies for comorbid diseases, such as statins, may provide unexpected benefits for COPD patients.

Statins are a class of cholesterol lowering drugs widely used for treatment of hypercholesteremia and cardiovascular diseases. Recent evidence from both human and animal studies has shown that statins have additional immunomodulatory effects which could attenuate the inflammatory effects of smoking on the lung. The anti-inflammatory effects of statins in COPD include reduction of neutrophil infiltration, cytokine production, matrix remodelling, epithelial and endothelial integrity and apoptosis. In the recent years several retrospective studies have shown that the use of statins is associated with reduced mortality in COPD and some of these studies have additionally reported reduction of COPD hospitalizations in patients receiving statins.

The aim of the present study was to evaluate prospectively the impact of the use of statins on the outcomes of patients hospitalized for exacerbation of COPD. Primary end-points were death from any cause, in patients admitted to hospital for exacerbations of COPD (ECOPD), within 30 days from admission and in 1-year of follow-up. Secondary end-points included a composite adverse outcomes index (death or need for mechanical – invasive or non-invasive – ventilation), the number of ECOPD (defined as the need for use of antibiotics and/or systemic corticosteroids), the number of severe ECOPD (defined as the need for systemic corticosteroids and/or hospitalization), the time to the first subsequent ECOPD, the number of hospitalizations for ECOPD, and the time to the next hospitalization of COPD.

In the presented study we followed-up prospectively 245 patients admitted to respiratory medicine departments in two tertiary hospitals with a diagnosis of ECOPD, and we stratified them into 2 groups by the use of

statins. All subjects were current or ex-smokers, with a smoking history of at least 20 pack years and a previous diagnosis of COPD established by a respiratory physician based in spirometry according to the GOLD guidelines. Patients with an alternative diagnosis of other acute respiratory condition or a history of respiratory disorders other than COPD, patients with inability or unwillingness to cooperate with the investigators, as well as patients in which spirometry data were not available were excluded.

Patients were evaluated on admission and at discharge from the hospital, as well as two, six and twelve months after admission. Additional communication by telephone was performed monthly for one year, recording the patients' vital status and the number and duration of new ECOPD and hospitalizations. Patients' demographics, including body-mass index, smoking habit, grade of dyspnea, co-morbidities, as well as prior and in-hospital treatment were recorded.

Patients' medication, including the use of statins was re-evaluated during follow-up through monthly telephone contacts. Patients were additionally evaluated at two, six and twelve months after discharge, and in these appointments the use of medication was meticulously checked in their personal patient records. None of our patients was receiving systemic corticosteroids as a regular treatment, according to the GOLD guidelines.

Patients whose therapy with statins was interrupted for any reason for >30 days during the follow up, as well as patients who were not receiving statins initially but received such drugs for a period >30 days during their follow-up were excluded from the study. Although patients were informed

about the observational type of the study they were not aware of the exact type of drug that was evaluated.

In the present longitudinal observational study we have shown that the 30-day mortality did not differ between patients receiving and those not receiving statins, and also the composite adverse outcomes index did not differ between the two groups of patients. Additionally, the use of statins had no effect on mortality after 1-year follow-up in the patients that survived the initial ECOPD and were discharged from the hospital. On the other hand, patients receiving statins presented a lower total number of ECOPD and a lower risk for ECOPD and a lower risk of severe ECOPD in the 1-year follow up after discharge from the hospital. Finally the use of these drugs was related to a better improvement to all the domains (symptoms, activity impact) and the total score of the Saint George Respiratory Questionnaire at 2, 6 and 12 months after discharge.

In conclusion, in the present prospective longitudinal study we have shown that the use of statins was not related to improvements in short (30 days) and long-term (1 year) survival after hospitalization for ECOPD, but was associated with a decrease in the number of ECOPD and a more prolonged time to the next ECOPD and severe ECOPD, as well with a greater improvement in health related quality of life (HRQoL). An additional positive effect of statins on HRQoL further supports a possible role of these agents in the management of COPD patients. These data support a possible beneficial role for these agents in COPD and need to be evaluated in randomized controlled trials of statins in patients with COPD.