



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**Μετά-ανάλυση προκλινικών μελετών για την αξιολόγηση της  
επίδρασης των β2-αδρενεργικών διεγερτών σε ποντικούς και  
αρουραίους με οξεία πνευμονική βλάβη**

Κουλιού Ολυμπία

Νοσηλεύτρια

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δρ. Σωτήριος Γ. Ζαρογιάννης, Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Δρ. Χατζόγλου Χρυσή, Καθηγήτρια Φυσιολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς  
Επιτροπής

Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης, Καθηγητής Πνευμονολογίας Τμήματος Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,  
Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2019



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ**  
**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ**  
**ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**  
**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΥΓΕΙΑΣ**



**Meta-analysis of data from preclinical studies to evaluate the effect of  $\beta$ 2-adrenergics to animal models with acute lung injury**

Δεν υπάρχει τίποτε αδύνατο γι' αυτόν που θα προσπαθήσει.

Μέγας Αλέξανδρος

Στη μνήμη των γονιών μου

Στους δασκάλους μου

Στον Κώστα, για το χρόνο που του στέρησα.

## Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά όλους όσους συνέβαλαν στην πραγματοποίησή της. Χωρίς εσάς, το εγχείρημα αυτό δε θα είχε γίνει πραγματικότητα.

Αρχικά θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη της τριμελούς συμβουλευτικής επιτροπής κ. Χρυσή Χατζόγλου, Καθηγήτρια Φυσιολογίας Π.Θ. και τον κ. Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη, Καθηγητή Πνευμονολογίας Π.Θ..

Στη συνέχεια θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέποντα καθηγητή μου κ. Ζαρογιάννη Σωτήριο, Αναπληρωτή Καθηγητή Φυσιολογίας Π.Θ., για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την ευκαιρία που μου έδωσε να ασχοληθώ με την έρευνα. Επιπροσθέτως, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω για όλα όσα μου δίδαξε αυτό το διάστημα.

Ξεχωριστή μνεία ανήκει στα μέλη της ερευνητικής ομάδας στην οποία συμμετέχω, Rajesh Jargirdar, Ελεάννα Πιταράκη, Ελευθέριο Παπάζογλου, Ερασμία Ρούκα, Στέφανο Γιαννόπουλο, Λυδία Γιαννακού και Σωτήρη Σίνη, για τη διαρκή ηθική και έμπρακτη υποστήριξη που μου παρείχαν. Λειτουργούσαν και συνεχίζουν να λειτουργούν ως έμπνευση, τόσο με το υψηλό επιστημονικό τους επίπεδο, όσο και με την ηθική τους. Ωστόσο, ένα επιπλέον ευχαριστώ ανήκει στον Raj, για την υποστήριξη, τις κατευθύνσεις και τη βοήθεια που μου έχει προσφέρει όλο αυτό το διάστημα.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ θα ήθελα να εκφράσω και στον σύντροφό μου, Κώστα Γουργιώτη, για την αγάπη, την ηθική συμπαράσταση και την υπομονή του.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου, τα αδέρφια μου και όλους τους αγαπημένους μου, για την κατανόηση, την υπομονή και την υποστήριξη που έδειξαν απέναντι μου όλο αυτό το διάστημα.

## **Περιεχόμενα**

Περίληψη στα ελληνικά

Περίληψη στα αγγλικά

### **1. Εισαγωγή**

## **Γενικό μέρος**

### **2. Οξεία Πνευμονική Βλάβη – Acute Lung Injury (A.L.I)**

2.1. Ορισμός

2.2. Επιδημιολογία

2.3. Παθοφυσιολογία

2.4. Θεραπεία

2.5. Έκβαση

### **3. Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας- Acute Respiratory Distress Syndrome (A.R.D.S)**

### **4. Αδρενεργικοί Υποδοχείς**

### **5. Ζωικά Μοντέλα στην οξεία πνευμονική βλάβη**

### **6. β2 αδρενεργικοί αγωνιστές**

6.1. Σαλβουταμόλη

6.2. Τερβουταλίνη

6.3. Σαλμετερόλη

6.4. Φορμοτερόλη

### **7. Μετα-ανάλυση**

7.1. Εισαγωγή στη μετα-ανάλυση

7.2. Μετα-ανάλυση σε προκλινικές μελέτες

## **Ειδικό Μέρος**

### **8. Σκοπός**

### **9. Πληθυσμός μελέτης και μέθοδος**

### **10. Στρατηγική αναζήτησης μελετών και καθορισμός κριτηρίων αποκλεισμού**

### **11. Έλεγχος Ποιότητας των επιμέρους μελετών**

### **12. Στατιστική Ανάλυση**

### **13. Αποτελέσματα**

13.1. Επιλογή Μελετών

13.2. Χαρακτηριστικά και ποιότητα των επιλεγμένων μελετών



#### 14. Μετα-ανάλυση

- 14.1. Αριθμός των συνολικών κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
- 14.2. Αριθμός μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
- 14.3. Αριθμός ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα
- 14.4. Κάθαρση κυψελιδικού υγρού
- 14.5. Λόγος υγρού βάρους/ξηρό βάρος των πνευμόνων

#### 15. Συζήτηση

#### 16. Βιβλιογραφία

#### 17. Παράρτημα

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Η οξεία πνευμονική βλάβη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας αποτελούν επιπλοκές πληθώρας νοσημάτων και παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα, χωρίς ωστόσο να διαθέτουμε ειδική θεραπεία για αυτά. Οι β2 αδρενεργικοί διεγέρτες, είναι φάρμακα τα οποία ενώ έχουν αναπτύξει υψηλές προσδοκίες για τη θεραπεία των συνδρόμων αυτών, υπάρχουν μελέτες οι οποίες θέτουν ερωτήματα για την ασφάλειά τους.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν ο προσδιορισμός της επίδρασης των β2 αδρενεργικών διεγερτών σε ζωικά μοντέλα με οξεία πνευμονική βλάβη.

**Πληθυσμός της μελέτης και μέθοδος:** Διενεργήθηκε αναζήτηση στις βιβλιογραφικές βάσεις δεδομένων MEDLINE και SCOPUS, χρησιμοποιώντας ως λέξεις κλειδιά τον εξής συνδυασμό: «salbutamol OR bitolterol OR fenoterol OR isoprenaline OR levosalbutamol OR orciprenaline OR pirbuterol OR procaterol OR ritodrine OR terbutaline OR arformoterol OR bambuterol OR clenbuterol OR formoterol OR salmeterol OR abediterol OR carmoterol OR indacaterol OR olodaterol OR isoxsuprine OR vilanterol OR mabuterol OR zilpaterol OR beta2-adrenergic OR beta2-adrenergics) AND ("acute lung injury" OR "lung injury" OR ARDS)». Οι μελέτες που επιλέχθηκαν είχαν δημοσιευτεί στα αγγλικά και είχαν ως ζωικά μοντέλα ποντίκια και αρουραίους. Η στατιστική ανάλυση έγινε με το στατιστικό πακέτο για μετα-αναλύσεις ReviewManager 5.3

**Αποτελέσματα:** Στη μετα-ανάλυση συμμετείχαν 8 μελέτες. Η χορήγηση β2 αδρενεργικών διεγερτών αύξησε κατά 13.53 (95% CI: 11.17, 15.90  $I^2$ : 87%,  $P < 0.00001$ ) την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού και μείωσε το λόγο του υγρού/ξηρό βάρος των πνευμόνων κατά 1.72 (95% CI: -2.31, -1.13,  $I^2$ : 88%,  $P < 0.00001$ ). Τέλος, μείωσε τον αριθμό των συνολικών κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα κατά 19.32 (95% CI: -26.77, -11.86  $I^2$ : 0%,  $P < 0.00001$ ).

**Συμπεράσματα:** Η παρούσα μελέτη έδειξε ότι οι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές αύξησαν την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού, μείωσαν τον συνολικό αριθμό κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα και μείωσαν το λόγο υγρού/ξηρό βάρος πνεύμονα. Συμπερασματικά, φαίνεται να βελτιώνουν τα τελικά σημεία στα οποία αξιολογήθηκαν. Απαιτείται η διενέργεια περαιτέρω μελετών για τον προσδιορισμό της ασφάλειας τους καθώς και της αύξησης ή μη της επιβίωσης.

**Λέξεις-κλειδιά:** Οξεία πνευμονική βλάβη, β2 αδρενεργικοί διεγέρτες, Μετα-ανάλυση, προκλινικές μελέτες, ARDS

## Abstract

**Introduction:** Acute lung injury and acute respiratory distress syndrome are complications of plentiful diseases. Although both of them present high morbidity and mortality, we don't have a special treatment for them. High expectations have been developed for  $\beta_2$  adrenergics, for the cure of these two syndromes. However, there are some questions about their safety.

**Aim:** The aim of this study was to identify the effect of  $\beta_2$  adrenergics to animal models with acute lung injury.

**Population Study and Method:** A search was held to the literature databases, MEDLINE and SCOPUS. The key words that we used were: «salbutamol OR bitolterol OR fenoterol OR isoprenaline OR levosalbutamol OR orciprenaline OR pirbuterol OR procaterol OR ritodrine OR terbutaline OR arformoterol OR bambuterol OR clenbuterol OR formoterol OR salmeterol OR abediterol OR carmoterol OR indacaterol OR olodaterol OR isoxsuprine OR vilanterol OR mabuterol OR zilpaterol OR beta2-adrenergic OR beta2-adrenergics) AND ("acute lung injury" OR "lung injury" OR ARDS)». The chosen studies were published in English and had as animal models mice and rats. The statistical package that we used was Review Manager 5.3.

**Results:** 8 studies participated to our meta-analysis. The administration of  $\beta_2$  adrenergics increased by 13.53 (95% CI: 11.17, 15.90  $I^2$ :87%,  $P<0.00001$ ) the alveolar fluid clearance, and it decreased the wet-to-dry ratio by 1.72 (95% CI: -2.31, -1.13,  $I^2$ :88%,  $P<0.00001$ ). Last but don't least,  $\beta_2$  adrenergics reduced the amount of total cells count in the alveolar fluid by 19.32 (95% CI: -26.77, -11.86,  $I^2$ :0%,  $P<0.00001$ ).

**Conclusions:** The present study showed that  $\beta_2$  adrenergics increased the alveolar fluid clearance, reduced the total cells count in the alveolar fluid and reduced the wet-to-dry ratio. In conclusion, they improve the end points that we analyzed. More studies need to be done, to determine the safety of these drugs and the improvement or not of survival.

**Keywords:** Acute Lung Injury,  $\beta_2$  adrenergics, meta-analysis, preclinical studies, Acute Respiratory Distress Syndrome

## 1.Εισαγωγή

Η οξεία πνευμονική βλάβη –και το οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, που είναι η πιο βαριά μορφή πνευμονικής βλάβης- αποτελούν οξέα κλινικά σύνδρομα τα οποία προσβάλλουν μεγάλο αριθμό ασθενών ετησίως. Παρά το μεγάλο αριθμό των μελετών που έχουν διενεργηθεί γύρω από αυτά τα σύνδρομα, η επιστημονική κοινότητα δεν έχει καταφέρει να χαράξει μία ξεκάθαρα ευεργετική φαρμακευτική στρατηγική για τη θεραπεία τους. Τα δύο αυτά σύνδρομα οδηγούν στην πρόκληση πνευμονικού οιδήματος -μη καρδιογενούς αιτιολογίας- γεγονός που διαταράσσει τη φυσιολογία των πνευμόνων και αυξάνει την πιθανότητα κατάληξης των ασθενών.

Στην προσπάθεια εύρεσης θεραπείας για τα δύο αυτά σύνδρομα, οι ερευνητές άρχισαν να «κοιτάζουν» προς τη μεριά των  $\beta_2$  αδρενεργικών διεγερτών, φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π.). Τα συγκεκριμένα φάρμακα διαθέτουν την ικανότητα να προκαλούν αγγειοδιαστολή και να αναστέλλουν τη φλεγμονή. Ωστόσο, παρ' όλο που οι ερευνητές άρχισαν να «δοκιμάζουν» την ικανότητα των συγκεκριμένων φαρμάκων στη θεραπεία της πνευμονικής βλάβης, δεν έχουν καταλήξει ακόμη ούτε στην ασφάλειά τους –για τα συγκεκριμένα σύνδρομα- ούτε στο αν πραγματικά ωφελούν.

Η απόφαση για την επιλογή μιας νέας φαρμακευτικής αγωγής αποτελεί μία μεγάλη πρόκληση, και απαιτεί την ύπαρξη πληθώρας ερευνητικών δεδομένων που να υποστηρίζουν τα οφέλη της ως θεραπεία. Η συμβολή των προκλινικών μελετών, στην επιλογή της καλύτερης δυνατής φαρμακολογικής θεραπείας, είναι μεγάλη. Οι προκλινικές μελέτες -μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε ζωικά μοντέλα- διαθέτουν τα εξής πλεονεκτήματα: μπορούν να αξιολογήσουν παρεμβάσεις οι οποίες έχουν πραγματοποιηθεί σε μικρές ομάδες ζωικών μοντέλων και είναι πιο εύκολο να διενεργηθούν καθώς δεν απαιτούν τη συμμετοχή ανθρώπων, όπως οι κλινικές μελέτες.

Η μετα-ανάλυση ανήκει στην κατηγορία μελετών που επιφέρει τα πιο «ισχυρά» αποτελέσματα, δεδομένου ότι συγκρίνει τα αποτελέσματα άλλων ήδη διενεργηθέντων μελετών. Επιπροσθέτως, τα αποτελέσματά της είναι πιο αντικειμενικά, καθώς διενεργούνται πολλαπλοί έλεγχοι για την αποφυγή της ύπαρξης προκατάληψης κατά τη διάρκεια της εκπόνησής της.

Σύμφωνα με όλα τα προαναφερθέντα, γίνεται ξεκάθαρη η ανάγκη διενέργειας μίας μετα-ανάλυσης, ώστε να αναδειχθεί η αποτελεσματικότητα ή μη των  $\beta_2$  αδρενεργικών διεγερτών στα επιμέρους στοιχεία της οξείας πνευμονικής βλάβης. Η πραγματοποίηση μιας τέτοιας μετα-ανάλυσης θα αξιοποιήσει όλα τα διαθέσιμα δεδομένα των προκλινικών μελετών -γεγονός που δεν έχει συμβεί μέχρι στιγμής- ώστε να έρθουμε ένα βήμα πιο κοντά στην εύρεση της θεραπείας της οξείας πνευμονικής βλάβης.

## ***Γενικό Μέρος***

Οι πνεύμονες αποτελούν τη μοναδική επαφή του εσωτερικού του σώματος με το περιβάλλον. Οι κυψελίδες αποτελούν τη μικρότερη λειτουργική δομή του πνεύμονα, στην οποία επιτελείται η ανταλλαγή αερίων. Η επιφάνεια των κυψελίδων είναι αρκετά μεγάλη -περίπου 75 τετραγωνικά μέτρα-και διαθέτει μόνο ένα πολύ μικρό φράγμα -της τάξεως των 4-8μm- μεταξύ του «εναέριου» χώρου και του μικροαγγειακού χώρου. Η διαμόρφωση αυτή του πνεύμονα, ευνοεί πολύ την ανταλλαγή αερίων, ωστόσο τον καθιστά πιο ευάλωτο σε επιβλαβή ερεθίσματα του περιβάλλοντος (1). Προκειμένου να είναι σε θέση να αμυνθεί έναντι των «απειλών» αυτών, ο πνεύμονας διαθέτει την ικανότητα να επάγει έντονες αντιδράσεις. Μέσα στις αντιδράσεις αυτές, περιλαμβάνεται η οξεία φλεγμονώδης απόκριση, η οποία ως αποτέλεσμα αυξάνει τοπικά τη διαπερατότητα των αγγείων ως αποτέλεσμα του οποίου προκαλείται, μία πρόωμη εισροή των ουδετερόφιλων και ακόλουθη διήθηση μονοπύρηνων κυττάρων (1).

Η οξεία πνευμονική βλάβη (Acute Lung Injury) είναι ένα σοβαρό, οξύ κλινικό σύνδρομο που παρουσιάζει μεγάλα ποσοστά νοσηρότητας και θνησιμότητας (2,3,4). Χαρακτηρίζεται από αυξημένη αγγειακή διαπερατότητα που οδηγεί σε πνευμονικό οίδημα, διάμεση πνευμονική ίνωση και φλεγμονή (3). Το πνευμονικό οίδημα, αποτελεί μία απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία συχνά οδηγεί σε οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια. Από τη σκοπιά της φυσιολογίας το πνευμονικό οίδημα αναπτύσσεται είτε ως αποτέλεσμα της αύξησης της πίεσης που ασκείται στα αγγεία των πνευμόνων, είτε λόγω της αύξησης της διαπερατότητας των αγγείων αυτών (5). Υπάρχουν στοιχεία που υποδεικνύουν ότι η χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών, δύναται να επηρεάσει μια παρατεταμένης διάρκειας διέγερση της επαναρρόφησης του κυψελιδικού υγρού. Ως αποτέλεσμα διευκολύνεται η ανάρρωση μετά από πειραματικό πνευμονικό οίδημα(5).

Ως αποτέλεσμα της οξείας πνευμονικής βλάβης, επέρχεται διαταραχή της φυσιολογικής ανταλλαγής αερίων και μπορεί να οδηγήσει σε αναπνευστική ανεπάρκεια και κρίσιμη νόσο (3). Το ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome) αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή οξείας πνευμονικής βλάβης. (2,6).

## 2.1 Ορισμός Οξείας πνευμονικής βλάβης

Το σύνδρομο της οξείας πνευμονικής βλάβης (acute lung injury – A.L.I.), είναι ένα κλινικό σύνδρομο που προκαλεί βλάβες φλεγμονώδους αιτιολογίας, ως αποτέλεσμα διαφόρων παραγόντων (7). Είναι δηλαδή, μία φλεγμονώδης πνευμονοπάθεια η οποία χαρακτηρίζεται από πνευμονικό οίδημα (μη καρδιογενές) ενδοθηλιακή, επιθηλιακή βλάβη και διήθηση ουδετερόφιλων (8). Ως απάντηση, τα ουδετερόφιλα μεταναστεύουν με μεγάλη ταχύτητα στο σημείο της φλεγμονής. Το βασικό πρώιμο στάδιο της οξείας πνευμονικής βλάβης είναι η διείσδυση και η ενεργοποίηση των ουδετερόφιλων στον πνεύμονα (8).

Σύμφωνα με τον Kaminsky 2011, ο ορισμός αυτός περιλαμβάνει 4 στοιχεία: οξεία έναρξη συμπτωμάτων, κυψελιδικά ινίδια αμφοτερόπλευρα στην ακτινογραφία θώρακα, αναλογία PaO<sub>2</sub> (μερική πίεση οξυγόνου) / FiO<sub>2</sub> (κλάσμα εισπνεόμενου οξυγόνου) μικρότερη από 300 (<200 σοβαρό ARDS) και δεν υπάρχουν ενδείξεις αριστερής κολπικής υπέρτασης. Ιστολογικά, ανευρίσκεται διάχυτη κυψελιδική βλάβη. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που υποβάλλονται σε βιοψία πνευμόνων κατά τη διάρκεια της κλινικής αυτής κατάστασης, είναι μικρό (9).

## 2.2 Επιδημιολογία

Ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο μόνο στις ΗΠΑ με οξύ πνευμονική βλάβη ανέρχονται στους 200.000(9,10). Ως αποτέλεσμα της αύξησης του επιπολασμού των παραγόντων κινδύνου, αναμένεται στα επόμενα χρόνια να σημειωθεί αύξηση των ασθενών που διαγιγνώσκονται με αυτό.

Οι πιο συχνοί παράγοντες κινδύνου της οξείας πνευμονικής βλάβης είναι το τραύμα, η σηψαιμία, η πνευμονία, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, η παγκρεατίτιδα και η μετάγγιση αίματος. Ωστόσο, υπάρχουν και επιπλέον παράγοντες οι οποίοι επηρεάζουν την εμφάνιση της A.L.I., όπως η κατανάλωση αλκοόλ, ο διαβήτης, η οξεία νεφρική βλάβη, η παχυσαρκία, η ηλικία, το φύλο, η εθνικότητα και η γενετική. Η οξεία πνευμονική βλάβη είναι ένα σύνδρομο υπολειτουργίας των πνευμόνων, ωστόσο η εκδήλωση του επεκτείνεται και σε άλλα συστήματα, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε πολυοργανική ανεπάρκεια, αυξάνοντας έτσι περαιτέρω νοσηρότητα και τη θνησιμότητα(9).

## 2.3 Παθοφυσιολογία

Το βασικότερο χαρακτηριστικό της οξείας πνευμονικής βλάβης είναι η αύξηση της διαπερατότητας των κυψελίδων. Το εκκλυτικό γεγονός μπορεί να είναι είτε άμεσο (π.χ. εισρόφηση) είτε έμμεσο (π.χ. σήψη, μη πνευμονικό τραύμα), ωστόσο το σημείο κατάληξης είναι η απελευθέρωση διαμεσολαβητών της φλεγμονής και η ενεργοποίηση τόσο του ενδοθηλίου όσο και τη διήθηση των ουδετερόφιλων. Έπεται η εγκατάσταση βλάβης στη μεμβράνη των κυψελίδων, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την είσοδο πρωτεϊνών στο χώρο των κυψελίδων, γεγονός που εμποδίζει τη μεταφορά οξυγόνου και οδηγεί σε μείωση της ενδοτικότητας των πνευμόνων. Το κυψελιδικό επιθήλιο, όντας «τραυματισμένο» αδυνατεί να επαναρροφήσει το κυψελιδικό υγρό, με αποτέλεσμα την περαιτέρω συσσώρευσή του.

Ο συνδυασμός της εισόδου υγρού με αυξημένη συγκέντρωση οξειδωτικών παραγόντων με τη βλάβη στο επιθήλιο των κυψελίδων (πιο συγκεκριμένα στα κύτταρα τύπου 2), επηρεάζει τη λειτουργία των επιφανειοδραστικών ουσιών. Η αλληλουχία αυτών των γεγονότων οδηγεί σε περαιτέρω κατάρρευση των κυψελίδων και σε μείωση της ενδοτικότητας του πνεύμονα. Σε ορισμένους ασθενείς η βλάβη αυτοπεριορίζεται και η κυψελιδική μεμβράνη μπορεί να «επισκευαστεί». Ωστόσο άλλοι ασθενείς οδηγούνται σε φλεγμονώδη βλάβη των πνευμόνων (9).

Η υψηλή συχνότητα εμφάνισης της οξείας πνευμονική βλάβης, φαίνεται να οφείλεται συχνά σε μικροβιακά αίτια, όπως τα gram αρνητικά βακτήρια (7). Ένας άλλος συχνός παράγοντας πρόκλησης ARDS, είναι οι θεραπείες που λαμβάνουν οι ασθενείς στις Μονάδων Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.), όπως ο μηχανικός αερισμός (11).

Το 1988, ο Murray και οι συνεργάτες του, πρότειναν έναν ορισμό για το ARDS, αρκετά εκτεταμένο, ο οποίος λάμβανε υπ' όψιν του τα διάφορα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά του εν λόγω κλινικού συνδρόμου. Το σύστημα βαθμολογίας του περιλάμβανε τέσσερα κριτήρια για την ανάπτυξη ALI/ARDS:

- Μία βαθμολόγηση της υποξαιμίας
- Μία βαθμολόγηση της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος
- Τα ακτινολογικά ευρήματα στο θώρακα και τέλος
- Του επιπέδου της τελοεκπνευστικής πίεσης.

Κάθε κριτήριο βαθμολογείται από 0 έως 4, σύμφωνα με τη σοβαρότητα της πάθησης. Η μηδενική βαθμολογία, μεταφράζεται ως τη μη ύπαρξη πνευμονικής βλάβης, η βαθμολογία από 1-2.5 υποδεικνύει την ύπαρξη ήπιας έως μέτρια πνευμονικής βλάβης και ένα αποτέλεσμα μεγαλύτερο του 2,5 μας υποδεικνύει την παρουσία ARDS(12).



## 2.4Θεραπεία

Η έρευνα σχετικά με την αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής βλάβης είναι μακρά, ωστόσο δεν έχει καταφέρει να οδηγήσει στην εύρεση κάποιας φαρμακευτικής παρέμβασης η οποία θα μπορούσε να βελτιώσει τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα. Η αδυναμία εύρεσης θεραπείας, πιθανόν να οφείλεται στην ετερογένεια του πληθυσμού που παρουσιάζει το εν λόγω σύνδρομο (9). Παρόλη την αδυναμία εύρεσης αποτελεσματικής φαρμακευτικής αγωγής, έχουν βρεθεί ορισμένες παρεμβάσεις οι οποίες συμβάλλουν στη μείωση της θνησιμότητας.

Η σημαντικότερη παρέμβαση για τη μείωση της θνησιμότητας από την οξεία πνευμονική βλάβη, είναι ο αερισμός με μικρούς όγκους και επαρκή θετική τελοεκπνευστική πίεση (PEEP). Ο ρυθμός θνητότητας μπορεί να μειωθεί από 40% σε 31% με τη χρήση εισπνεόμενου όγκου 6ml/kg σωματικού βάρους και μέγιστη πίεση 30cm H<sub>2</sub>O, σύμφωνα με μία μείζονος σημασίας μελέτη που δημοσιεύτηκε από το δίκτυο κλινικών δοκιμών του Διεθνούς Ινστιτούτου Υγείας του ARDS. Επιπροσθέτως, οι λοιμώξεις σχετιζόμενες με χώρους παροχής υπηρεσιών υγείας, φαίνεται να είναι μία σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με A.L.I., οπότε κρίνεται απαραίτητη η τήρηση ορθών πρακτικών πρόληψης λοιμώξεων στην καθημερινή φροντίδα των ασθενών αυτών. Η ανύψωση της κεφαλής του ασθενούς σε γωνία μεγαλύτερη των 40°, φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της συχνότητας της εμφάνισης πνευμονίας σχετιζόμενη με τον αναπνευστήρα (VAP), μία πνευμονία η οποία αποτελεί κοινή αιτία θανάτου σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη (9).

Η καλύτερη στρατηγική για τη διαχείριση του κυψελιδικού υγρού σε ασθενείς με ALI/ARDS, μέχρι πρόσφατα δεν ήταν σαφής. Με την αύξηση των υδροστατικών πιέσεων, προκαλείται αύξηση του πνευμονικού οιδήματος, ακόμη και εάν είναι μη καρδιογενούς αιτιολογίας. Ορισμένες πειραματικές μελέτες έδειξαν, πως μία μέτρια μείωση της πίεσης των πνευμονικών αγγείων, θα μπορούσε να μειώσει την ποσότητα του πνευμονικού οιδήματος. Η μεγάλη ποσότητα εξωαγγειακού πνευμονικού υγρού, έχει συσχετιστεί με κακή πρόγνωση σε ασθενείς με ARDS. Αντιστοίχως, η μείωση της πίεσης των πνευμονικών τριχοειδών, έχει συσχετιστεί με αυξημένη επιβίωση στους ίδιους ασθενείς(13).

Η θεραπεία εκλογής τόσο για την οξεία πνευμονική βλάβη (A.L.I.) όσο και με το οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (A.R.D.S.) είναι υποστηρικτική (4).

## 2.5 Εκβαση

Όταν περιγράφηκε για πρώτη φορά το εν λόγω σύνδρομο, η θνησιμότητα των ασθενών από αυτό ανερχόταν στο 60%. Στις μέρες μας το ποσοστό έχει μειωθεί και πλέον ανέρχεται –κάποιες φορές ξεπερνάει-περίπου στο 30-40%(8,9) .

Λόγω των προαναφερθέντων, η ανάγκη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών στρατηγικών και φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη θεραπεία της οξείας πνευμονικής βλάβης, κρίνεται επιτακτική (8).

## 3.Σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (Acute Respiratory Distress Syndrome- ARDS)

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) αποτελεί μία οξεία φλεγμονώδη διαδικασία που μειώνει την ικανότητα των πνευμόνων να λαμβάνουν οξυγόνο, οδηγεί σε αναπνευστική ανεπάρκεια,(14) παρουσιάζει υψηλή θνησιμότητα (15,16,17) και μεγάλο οικονομικό κόστος (16,18). Υπολογίζεται ότι η θνησιμότητα ανέρχεται στο 30-40% (19,20).Το ARDS, αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή της οξείας πνευμονικής βλάβης (A.L.I). (6).

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ευθύνεται για το 10,4% του συνόλου των εισαγωγών σε Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (Μ.Ε.Θ.), παγκοσμίως (17,20,21,22,23). Υπολογίζεται πως στις ΗΠΑ, 79 στους 100.000 ανθρώπους το χρόνο νοσούν από αυτό. Ο ετήσιος αριθμός θανάτων από ARDS ανέρχεται στους 74.500 ανθρώπους (16). Ωστόσο, επειδή υποδιαγιγνώσκεται, υπολογίζεται ότι μόνο το 60,2% των περιστατικών αναγνωρίζεται από τους κλινικούς ιατρούς, ποσοστό το οποίο αυξάνει στο 78,5% για σοβαρό ARDS. (16). Η θνησιμότητα των ασθενών με ARDS στις 28 ημέρες, ανέρχεται στο 34,8% (22).

Ένα από τα βασικά αναπάντητα ερωτήματα στο ARDS, είναι ο λόγος για τον οποίο το 25-50% των ασθενών με αυτό δε θα ανακάμψουν. Στο σημείο αυτό είναι σημαντικό να αναφερθεί πως στους ασθενείς που καταλήγουν συνυπάρχει πολυοργανική ανεπάρκεια(11).

Η πρώτη περιγραφή του οξέος συνδρόμου αναπνευστικής δυσχέρειας έγινε από τον Ashbaugh και τους συνεργάτες του το 1967, όπου το όρισαν ως ένα κλινικό μοντέλο που περιλαμβάνει «σοβαρή ταχύπνοια, κυάνωση ανθεκτική στην οξυγονοθεραπεία, απώλεια ενδοτικότητας των πνευμόνων και τέλος διάχυτη κυψελιδική διήθηση που παρατηρείται στην ακτινογραφία θώρακος. Στα ευρήματα της αυτοψίας των ασθενών που κατέληξαν, τα οποία ήταν εντυπωσιακά, παρατηρήθηκε η παρουσία υαλικών μεμβρανών, διάχυτης διάμεσης φλεγμονής, διάμεσο και ενδοκυψελιδικό οίδημα και αιμορραγία. Τόσο η οξεία πνευμονική βλάβη (A.L.I.) όσο και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (A.R.D.S.),

χαρακτηρίζονται από ταχεία εκδήλωση αναπνευστικής ανεπάρκειας, μέσα από μια ποικιλία άμεσων και έμμεσων προσβολών του πνευμονικού παρεγχύματος και του αγγειακού συστήματος των πνευμόνων (12).

Το ARDS ταξινομείται –σύμφωνα με τον ορισμό του Βερολίνου- σε:

- Οξείας εμφάνισης πνευμονική βλάβη, εντός μίας εβδομάδας από την εμφανή κλινική προσβολή και με εξέλιξη αναπνευστικών συστημάτων
- Αμφοτερόπλευρες διηθήσεις στην ακτινογραφία θώρακος, οι οποίες δεν εξηγούνται από άλλη αιτία (π.χ. υπεζωκοτικές συλλογές.)
- Αναπνευστική ανεπάρκεια μη καρδιογενούς αιτιολογίας ή υπερφόρτωση όγκου) (24)
- Μείωση αρτηριακού λόγου  $PO_2/FiO_2$ :
  - Ήπιο ARDS: ο λόγος είναι 201-300mmHg ( $\leq 39.9$ kPa)
  - Μέτριο ARDS: ο λόγος είναι 101-200mmHg ( $\leq 26.6$ kPa)
  - Σοβαρό ARDS:  $\leq 100$ mmHg ( $\leq 13.3$ kPa)(24,25)

Το ARDS σχετίζεται με σημαντική νοσηρότητα, επιφέρει συχνά το θάνατο και αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας (25). Η διαχείριση του, είναι υψίστης σημασίας στις μονάδες εντατικής θεραπείας, αν αναλογιστούμε ότι στην Ευρώπη οι ασθενείς με ARDS αποτελούν το 25-50% των νοσηλευόμενων στις Μ.Ε.Θ. (24). Παρά τη χρονικά μακρά μελέτη σχετικά με το εν λόγω σύνδρομο, δεν έχουμε αναπτύξει ειδική φαρμακευτική θεραπεία (16,17,25,26).

#### 4.Αδρενεργικοί Υποδοχείς

Ο ρόλος του περιφερικού νευρικού συστήματος είναι να μεταφέρει πληροφορίες μεταξύ του κεντρικού συστήματος και του υπόλοιπου σώματος. Τα ερεθίσματα είναι αλλαγές οι οποίες ανιχνεύονται από το σώμα. Ως ερέθισμα μπορεί να λειτουργήσει η θερμότητα, το φως, ο ήχος και χημικές μεταβολές. Οι νευρώνες φέρουν υποδοχείς στις περιφερειακές τους απολήξεις. Κάθε τύπος υποδοχέα διαθέτει εξειδίκευση, ώστε να αναγνωρίζει ένα συγκεκριμένο είδος ερεθίσματος. Οι υποδοχείς στον οφθαλμό εμφανίζουν ευαισθησία στο φως, του ωτός στα ηχητικά κύματα κλπ. (27).

Υπάρχουν τρεις τύποι β αδρενεργικών υποδοχέων, οι β1, οι β2 και οι β3, οι οποίοι βρίσκονται παντού στο ανθρώπινο σώμα. Στις κυψελίδες των ανθρώπινων πνευμόνων, βρίσκεται πάνω από το 90% του συνόλου των β-αδρενεργικών υποδοχέων. Ο υπότυπος β2 κυριαρχεί –στο 70%- παρόλο που οι υπότυποι β1 και β2 συνυπάρχουν.(28).

Η διέγερση ενός υποδοχέα οδηγεί σε μία αλληλουχία γεγονότων η οποία ξεκινάει μεταβάλλοντας τη διαπερατότητα της μεμβράνης, συνήθως ανοίγοντας κανάλια που επιτρέπουν την έξοδο κατιόντων νατρίου από το κύτταρο. (27).

Οι υποδοχείς άλφα (α) και βήτα (β) αποτελούν τις κύριες κατηγορίες αδρενεργικών υποδοχέων. Οι εν λόγω υποδοχείς υποκατηγοριοποιούνται σε α1 και α2 και β1 και β2, αντίστοιχα. Οι α1 υποδοχείς είναι παρόντες στους περισσότερους συμπαθητικούς ιστούς-στόχους. Οι α2 υποδοχείς ανευρίσκονται κυρίως στα όργανα του πεπτικού συστήματος. Οι β1 υποδοχείς ανευρίσκονται στην καρδιά και οι β2 στις λείους μύες των αρτηριολίων και των βρογχιολίων. Οι διαφορετικοί τύποι υποδοχέων έχουν διαφορετική συγγένεια με την επινεφρίνη και την νορεπινεφρίνη. (27,29).

Η διέγερση των β1 και β2 υποδοχέων ενεργοποιεί την κυκλική μονοφωσφορική αδενοσίνη (cAMP), επιφέροντας έτσι την απάντηση των κυττάρων στόχων. Η απάντηση του οργάνου στόχου διαφέρει ανάλογα με τον τύπο του υποδοχέα που διεγείρεται. Όταν ενεργοποιούνται οι α1 υποδοχείς συνήθως διεγείρεται το όργανο στόχος. Κλασσικό παράδειγμα διέγερσης των εν λόγω υποδοχέων είναι η συστολή των αιμοφόρων αγγείων. Η ενεργοποίηση των α2 υποδοχέων δε διεγείρει αλλά αναστέλλει την απόκριση του οργάνου-στόχου, όπως η μείωση της συστολή των λείων μυϊκών ινών του πεπτικού συστήματος. Η ενεργοποίηση των β1 υποδοχέων –οι οποίοι βρίσκονται μόνο στην καρδιά- προκαλεί διεγερτική απόκριση, άρα και αύξηση του ρυθμού και της έντασης της συστολής της καρδιάς. Τέλος, η απόκριση όταν ενεργοποιούνται οι β2 υποδοχείς, είναι ανασταλτική. Η ενεργοποίηση οδηγεί σε διαστολή των βρογχιολίων ως αποτέλεσμα της χάλασης των λείων μυϊκών ινών των τοιχωμάτων(27).

Στο συμπαθητικό νευρικό σύστημα διακρίνονται φαρμακολογικά αρκετές κατηγορίες αδρενεργικών υποδοχέων, των  $\alpha$  και των  $\beta$ , οι οποίοι διακρίνονται μεταξύ τους με βάση τις διαφορετικές αποκρίσεις τους στους αδρενεργικούς αγωνιστές επινεφρίνη, νορεπινεφρίνη και ισοπροτερενόλη.

Η διέγερση των  $\beta_2$  αδρενεργικών υποδοχέων προκαλεί αγγειοδιαστολή, ελαφριά μείωση της περιφερικής αντίστασης, βρογχοδιαστολή, αύξηση της μυϊκής και ηπατικής γλυκογονόλυσης, αύξηση της έκκρισης γλυκαγόνης και χάλαση των λείων μυϊκών ινών της μήτρας (30).

## 5.β2- αδρενεργικοί διεγέρτες

Οι β2-αδρενεργικοί διεγέρτες (ή απλώς β διεγέρτες) αποτελούν μία κύρια κατηγορία συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων, τα οποία χρησιμοποιούνται ως κύρια θεραπεία για ορισμένα αναπνευστικά νοσήματα, όπως η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Χ.Α.Π.) και το βρογχικό άσθμα (31). Τα εν λόγω φάρμακα έχουν βρογχοδιασταλτική δράση και χρησιμοποιούνται ως θεραπεία εκλογής για την οξεία βρογχοσυστολή (32).

Οι β2 αδρενεργικοί υποδοχείς, υπάρχουν σε ολόκληρο τον πνεύμονα. Η συμβολή τους στην ενεργή μεταφορά νατρίου στον εναέριο χώρο των κυψελίδων, είναι μεγάλη. Η μεταφορά νατρίου είναι απαραίτητη για την κάθαρσή της περίσσειας του κυψελιδικού υγρού (28).

Υπάρχουν δύο κατηγορίες β2-αγωνιστών, οι βραχείας (SABA) και οι μακράς δράσης (LABAs). Τα LABA χρησιμοποιούνται εδώ και χρόνια ως ασφαλής φαρμακευτική αγωγή για τη διαχείριση του άσθματος (33).

Η οξυγόνωση των πνευμόνων σε πνευμονικό οίδημα, μπορεί να βελτιωθεί με τη χορήγηση ενός β2 αδρενεργικού αγωνιστή, σύμφωνα με μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε αρουραίους (34). Σύμφωνα με τον Matthay και συν. υπήρξε σημαντική αύξηση της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού με τη χορήγηση ισοπροτερενόλης ή ντοπαμίνης (β2 αδρενεργικοί αγωνιστές). Τα εν λόγω φάρμακα χορηγήθηκαν με σκοπό τη θεραπεία οξείας πνευμονικής βλάβης σε αρουραίους. Από τους ίδιους συγγραφείς αναφέρεται, πως η χορήγηση σαλμετερόλης, μείωσε το πνευμονικό οίδημα, ως αποτέλεσμα περιορισμού της οξείας πνευμονικής βλάβης καθώς και της αύξησης της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού.(34).

Στην πλειονότητα των ενήλικων θηλαστικών, κάθαρση κυψελιδικού υγρού αυξάνει με τη διέγερση των β2 αδρενεργικών υποδοχέων. Η διέγερση αυτή επιτυγχάνεται μέσω της χορήγησης σαλμετερόλης, τερβουταλίνης ή επινεφρίνης. Η διέγερση επιτυγχάνεται άμεσα έπειτα από ενδοφλέβια χορήγηση επινεφρίνης ή την ενστάλλαξη της τερβουταλίνης στο χώρο των κυψελίδων.

Μελέτες που διενεργήθηκαν σε ανθρώπινο πνεύμονα για τον προσδιορισμό της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού, έδειξαν ότι η κάθαρση αυξάνεται με τη χορήγηση αδρενεργικών αγωνιστών, ενώ παρεμποδίζεται με την παρουσία προπρανολόλης ή αμιλοριδής (34).

Η παρουσία πνευμονικού οιδήματος, σχετίζεται με την οξεία αναπνευστική βλάβη (A.L.I.), το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS) (35). Η υψηλή θνησιμότητα των ασθενειών αυτών οφείλεται στην πρόκληση του πνευμονικού οιδήματος. Η μείωση της παροχής οξυγόνου στον πνεύμονα, προσβάλλει την ικανότητα του να απομακρύνει την περίσσεια κυψελιδικού υγρού. Η μείωση αυτή

προκύπτει ως αποτέλεσμα της αναστολής της δραστηριότητας και της έκφρασης των διαύλων αντλίας Na/K- ATPάσης, στο επιθήλιο των κυψελίδων. Η κάθαρση της περίσσειας του κυψελιδικού υγρού βελτιώνεται με τη διέγερση των  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών. Αποτελέσματα από τον Dumasius και συν. υποδεικνύουν τη σημασία της διέγερσης των  $\beta_2$  αδρενεργικών υποδοχέων για την ισορροπία των υγρών στο πνεύμονα. Με βάση τα ευρήματα αυτά, προτάθηκε τόσο η κυψελιδική όσο και η συστηματική χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών, ως θεραπεία του πνευμονικού οιδήματος. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα των κλινικών δοκιμών είναι αμφιλεγόμενα. Το οίδημα των κυψελίδων μειώνει την παροχή οξυγόνου στο επιθήλιο τους προκαλώντας έτσι βλάβη στον  $\beta_2$  αδρενεργικό υποδοχέα και την κυψελιδική επαναπρόσληψη (35).

Οι  $\beta$  διεγέρτες δρουν σε υποδοχείς βήτα 1 -οι οποίοι βρίσκονται στην καρδιά- ή σε υποδοχείς  $\beta_2$ , οι οποίοι βρίσκονται στις λείες μυϊκές ίνες των πνευμόνων, της μήτρας και άλλων οργάνων (32). Εκλεκτικά φάρμακα ονομάζονται οι  $\beta$  αγωνιστές που δρουν μόνο στους  $\beta_2$  υποδοχείς, ενώ τα φάρμακα που δρουν και στους δύο ( $\beta_1$  και  $\beta_2$ ) υποδοχείς ονομάζονται μη εκλεκτικά βρογχοδιασταλτικά. Πλέον χρησιμοποιούνται με μεγαλύτερη συχνότητα οι εκλεκτικοί ( $\beta_2$ ) αγωνιστές, καθώς έχουν λιγότερες παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα. Τα εν λόγω φάρμακα ταξινομούνται ανάλογα με το χρόνο δράσης τους σε βραχείας και ταχείας δράσης (32,36). Η δράση των φαρμάκων αυτών επιτυγχάνεται όταν χορηγούνται σε μορφή εισπνεόμενων (30).

Η έρευνα στη χορήγηση των εν λόγω φαρμάκων, αυξήθηκε τα τελευταία δέκα χρόνια. Σε ασθενείς που χορηγήθηκαν  $\beta_2$  αγωνιστές, παρατηρήθηκε βελτίωση της δύσπνοιας, της λειτουργίας των πνευμόνων και της ποιότητας ζωής (36). Τα πρώτα δεδομένα υποδεικνύουν πως η χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών διεγερτών έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην οξεία αναπνευστική βλάβη, ενισχύοντας την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού (10). Υπάρχουν στοιχεία ότι οι νευροδιαβιβαστές του αυτόνομου νευρικού συστήματος δρουν ως καταστολείς της φλεγμονής, απελευθερώνοντας προφλεγμονώδεις μεσολαβητές από τα μακροφάγα.

Οι βραχείας δράσης  $\beta_2$ αδρενεργικοί αγωνιστές είναι η αλβουτερολη –σε συστηματική και εισπνεόμενη χορήγηση-, η λεβαλβουτερόλη η μεταπροτερενόλη και η πιρβουτερόλη (σε εισπνεόμενη χορήγηση) και η τερβουταλίνη σε συστηματική χορήγηση. Οι μακράς διάρκειας δράσης  $\beta_2$  αδρενεργικοί αγωνιστές περιλαμβάνουν τη φορμοτερόλη και τη σαλμετερόλη σε εισπνεόμενη μορφή (37).

Ωστόσο, οι βραχείας δράσης  $\beta$ -αγωνιστές (SABA) σε πρώιμες μελέτες, έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο θανάτου -που σχετίζεται με το άσθμα- (38). Έχουν διενεργηθεί πολλές μετα-αναλύσεις για την πιθανή συσχέτιση μεταξύ της χορήγησης LABA και των θανάτων που σχετίζονται με το άσθμα και έχουν

καταλήξει πως η χορήγηση LABA συσχετίζεται με υψηλότερο ρίσκο θανάτου σε σχέση με τη χορήγηση διαφορετικής φαρμακευτική αγωγής (38).

Οι ιδιότητες των β2 αδρενεργικών αγωνιστών θα μπορούσαν να φανούν ευεργετικοί στους ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη (39).

	Μέση δόση		Έναρξη	Διάρκεια	β1/β2 εκλεκτικότητα	β2-αδρενεργική	
	Άπαξ	Ημερήσια	δράσης λεπτά	ώρες		Ισχύς	Ενδογενής δραστικότητα
<b>SABA</b>							
Σαλβουταμόλη MDI/Νεφ.	200µg/2.5mg	x3-x4	2-3	4-6	1/1375	+	+
Τερβουταλίνη MDI	0.5mg	x3-x4	2-4	4-6	-	-	-
<b>LABA</b>							
Σαλμετερόλη DPI/MDI	50µg/42µg	x2	30	>12	1/85000	+++	++
Φορμοτερόλη DPI/MDI	12µg/9µg	x2	2-3	>12	1/120	++++	++++
Ινδακατερόλη DPI	150-300µg	x1	5	>24	1/24	++	+++

:- πληροφορία μη διαθέσιμη

SABA: βραχείας διάρκειας δράσης β<sub>2</sub>-διεγέρτες, LABA: μακράς διάρκειας δράσης β<sub>2</sub>-διεγέρτες

MDI: συσκευή εισπνοής με δοσομετρητή, DPI: συσκευή εισπνοής ξηράς σκόνης, Νεφ: νεφελοποιητής

Πίνακας 1: Λουκέρη, 2013(40)

### 5.1 Σαλβουταμόλη (Αλβουτερόλη)

Η αλβουτερόλη είναι ο πιο συχνά χρησιμοποιούμενος β αδρενεργικός αγωνιστής. Σκοπός της χρήσης της είναι η θεραπεία της απόφραξης των αεραγωγών που προκαλείται από αναστρέψιμα αίτια. Η αλβουτερόλη αποτελείται από ένα μίγμα 2 εναντιομερών, του S και του R(41,42). Το εναντιομερές S προκαλεί βρογχοσυστολή και διαθέτει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Το εναντιομερές S, μεταβολίζεται 12 φορές βραδύτερα από το R ισομερές (42).

Η σαλβουταμόλη αποτελεί έναν εξαιρετικά εκλεκτικό β2 αγωνιστή -η εκλεκτικότητα του οποίου αυξάνεται ακόμη περισσότερο όταν χορηγείται σε εισπνεόμενη μορφή-, με τη χορήγηση του οποίου οι παρενέργειες είναι λιγότερο εμφανείς. Με τη χορήγηση της σαλβουταμόλης -σε εισπνεόμενη μορφή- επιτυγχάνεται βρογχοδιαστολή εντός πέντε λεπτών. Η βρογχοδιαστολή διαρκεί από δύο μέχρι τέσσερις



ώρες. Ως αποτέλεσμα των παραπάνω η χρήση της εστιάζεται στην αντιμετώπιση –και όχι στην πρόληψη– κρίσεων άσθματος. Η per os χορήγηση της σαλβουταμόλης επιφέρει δράση διάρκειας 4-6 ωρών (30).

## 5.2 Τερβουταλίνη

Η τερβουταλίνη είναι ένας β<sub>2</sub> εκλεκτικό αδρενεργικό αγωνιστής, βραχείας διάρκειας, παρόμοιος με τη σαλβουταμόλη, (43) ο οποίος προκαλεί χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών και ως αποτέλεσμα αυξάνει τη ροή του αέρα στου πνεύμονες (43,44). Η τερβουταλίνη έχει δύο εναντιομερή, ένα R-ισομερές και ένα S-ισομερές. Το R ενεργοποιεί τον β<sub>2</sub>-αδρενεργικό υποδοχέα, ενώ το S, δεν παρουσιάζει καμία συγγένεια με τον εν λόγω υποδοχέα(44).

Οι ιδιότητες και οι χρήσεις της τερβουταλίνης είναι παρόμοιες με αυτές της σαλβουταμόλης. Χορηγείται σε δοσολογικό σχήμα των 5mg per os, 0,25 mg s.c και 250μg σε εισπνεόμενη μορφή. Αποτελεί ένα από τα πιο διαδεδομένα (μαζί με τη σαλβουταμόλη) για την αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου . Ωστόσο, ύστερα από μακροχρόνια χρήση των συγκεκριμένων φαρμάκων μπορεί να παρατηρηθεί υπερδραστηριότητα των βρόγχων (30).

### **5.3 Σαλμετερόλη**

Η σαλμετερόλη είναι ένας από τους πρώτους β2 εκλεκτικούς διεγέρτες μακράς δράσης. Η σαλμετερόλη είναι πιο εκλεκτική από τη σαλβουταμόλη (30).

Η σαλμετερόλη είναι ένας β2 αδρενεργικός αγωνιστής, με μακρά δράση. Η συνήθης χορήγηση σαλμετερόλης αφορά τη θεραπεία χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π.) (45). Η σαλμετερόλη παρουσιάζει ικανότητα αναστολής της ενεργοποίησης της φλεγμονής. Σύμφωνα με τον Sharma και τους συνεργάτες του το 2017, σε διενεργηθείσες μελέτες έχει φανεί πως η σαλμετερόλη μπορεί να παρουσιάσει αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις. (45).

Η ξινοφοϊκή σαλμετερόλη έχει αναπτυχθεί ως ένας ισχυρός αγωνιστής β2-αδρενοϋποδοχέα. Επιφέρει το επιθυμητό φαρμακολογικό προφίλ ενός φαρμάκου που προκαλεί βρογχοδιαστολή μακράς δράσης (LABA), το οποίο χρησιμοποιείται ως φάρμακο εκλογής για τη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π.). Η σαλμετερόλη, όπως και οι υπόλοιποι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές, προκαλούν χαλάρωση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, μέσω της διέγερσης των αντίστοιχων υποδοχέων (46).

Η σαλμετερόλη εμφανίζει μικρή διαλυτότητα στο νερό, είναι ογκώδης ως μόριο, λιπόφιλο και εμφανίζει υψηλή εκλεκτικότητα έναντι του β2 αδρενεργικού υποδοχέα (47).

### **7.4 Φορμοτερόλη**

Η φορμοτερόλη είναι επίσης μακράς δράσης εκλεκτικός β2- διεγέρτης, ο οποίος παρουσιάζει ταχύτερη δράση σε σχέση με τη σαλμετερόλη. Χορηγείται σταθερά πρωί-βράδυ, ώστε να προσφέρει βρογχοδιαστολή επί εικοσιτετραώρου βάσεως. Το δοσολογικό σχήμα διαμορφώνεται με τη χορήγηση 12-24μg με χορήγηση 2 φορές την ημέρα (30).

## 6.Ζωικά μοντέλα στην οξεία πνευμονική βλάβη

Η ανθρώπινη βιολογία αποτελεί αντικείμενο προβληματισμού και έρευνας. Για την κατανόησή της χρησιμοποιούνται ζωικά μοντέλα, όργανα και κυτταροκαλλιέργειες. Η χρήση των μοντέλων αυτών είναι κρίσιμη για την εξερεύνηση μηχανισμών τόσο στην υγεία όσο και στην παθογένεια των ασθενειών και είναι απαραίτητες για την ανάπτυξη νέων φαρμάκων (11).

Οι μελέτες σε ανθρώπους μας έχουν δώσει πληθώρα πληροφοριών σχετικά με την εμφάνιση και την εξέλιξη μιας φυσιολογικής και μιας λοιμώδους φλεγμονής στους πνεύμονες. Οι εν λόγω πληροφορίες, έχουν οδηγήσει στη δημιουργία πληθώρας ερευνητικών υποθέσεων. Ωστόσο, λόγω της πληθώρας των μεταβλητών που επηρεάζουν την κατάσταση των βαρέως πασχόντων ασθενών, είναι δύσκολο να δοκιμαστούν οι υποθέσεις αυτές σε ανθρώπους. Την ανάγκη αυτή –της δοκιμής των εν λόγω υποθέσεων– έρχονται να καλύψουν τα ζωικά μοντέλα, χωρίς την ύπαρξη των οποίων δε θα υπήρχε τρόπος να δοκιμαστούν (6).

Η διενέργεια μελετών σε ζωικά μοντέλα, είναι ιδιαιτέρως χρήσιμη, εφόσον τα χαρακτηριστικά του μοντέλου προσομοιάζουν τα ανθρώπινα. Ωστόσο, οι μελέτες αυτές παραμένουν πολύτιμες, ακόμη και αν δεν είναι ξεκάθαρη η συνάφειά του με τον άνθρωπο (6).

Το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας είναι ένα σύνδρομο το οποίο προκαλείται από πληθώρα αιτιών όπως η πνευμονία, η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, η σηψαιμία ή από τραύμα. Σύμφωνα με τις οδηγίες της American Thoracic Society, τα ζωικά μοντέλα θα πρέπει να πληρούν τρία από τα τέσσερα ακόλουθα κριτήρια:

- Ιστολογικά επιβεβαιωμένη ιστική βλάβη,
- Αλλοίωση του κυψελιδοτριχοειδικού φραγμού
- Φλεγμονώδη απόκριση και
- Δυσλειτουργία της φυσιολογικής λειτουργίας

Ο εν λόγω ορισμός, στηρίζεται στον ισχυρισμό ότι το πρόβλημα στο ARDS είναι η οξεία ενεργοποίηση της φλεγμονώδους διεργασίας, που προκαλείται ως αποτέλεσμα της ενδοθηλιακής και επιθηλιακής διαπερατότητας (11).

Ιδανικά, τα ζωικά μοντέλα στην οξεία πνευμονική βλάβη, θα πρέπει να είναι σε θέση να μπορούν να αναπαράγουν τόσο τους μηχανισμούς πρόκλησης της, όσο και τις συνέπειές της στους ανθρώπους – συμπεριλαμβανομένων των ιολογικών και των παθολογικών αλλαγών που εμφανίζονται. Η οξεία πνευμονική βλάβη, προκύπτει ως αποτέλεσμα πληθώρας αιτιολογικών παραγόντων. Οι ποντικοί

χρησιμοποιούνται ευρέως ως μοντέλα ανθρώπινης νόσου, και βοηθούν στην κατανόηση πολύπλοκων διαδικασιών όπως η οξεία πνευμονική βλάβη. Ωστόσο, όταν εξάγονται ευρήματα που αφορούν ανθρώπινες ασθένειες σε μοντέλα ποντικών, είναι σημαντικό να θυμόμαστε πως ποντίκια και άνθρωποι έχουν εξελιχθεί κάτω από διαφορετικές εξελικτικές πιέσεις. (6).

Σύμφωνα με τα παραπάνω, οι μελέτες που διενεργούνται σε ζωικά μοντέλα, είναι απαραίτητες ώστε να κατανοήσουμε την παθοφυσιολογία της οξείας πνευμονικής βλάβης. Ως συνέπεια, θα οδηγηθούμε στην ανάπτυξη νέων θεραπευτικών στρατηγικών για την οξεία πνευμονική βλάβη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας. (6).

## **7.Μετα-ανάλυση**

Η συστηματική ανασκόπηση και η μετα-ανάλυση αποτελούν εργαλεία της στατιστικής επιστήμης (48,49), τα οποία συμμετέχουν στην ανασκόπηση ερευνών που διεξάγονται γύρω από ένα ορισμένο θέμα (49). Οι μελέτες αυτές πλέον είναι ιδιαίτερες σημαντικές στην υγειονομική περίθαλψη. Χρησιμοποιούνται για να μας ενημερώνουν για νέα δεδομένα στα πεδία της ιατρικής και δρουν ως σημείο εκκίνησης για τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών της κλινικής πρακτικής(50).Από τις μελέτες αυτές, εξάγεται συλλογικό αποτέλεσμα με τη στατιστική ανάλυση των δεδομένων όλων των μελετών που έχουν διεξαχθεί σχετικά με το θέμα το μελετάται. Η ιατρική αποτελεί ένα συνεχώς εξελισσόμενο τομέα, στον οποίο εκδίδονται πληθώρα νέων δεδομένων κάθε χρόνο. Σύμφωνα με την Cochrane, η μετα-ανάλυση, αποτελεί ένα εργαλείο της στατιστικής που εκτιμά τον μέσο όρο και τη διακύμανση των υποκείμενων πληθυσμιακών επιδράσεων (49).

Η συστηματική ανασκόπηση είναι ένας τύπος βιβλιογραφικής ανασκόπησης, η οποία έχει ως σκοπό τον προσδιορισμό όλων των μελετών στο υπό μελέτη ερευνητικό ερώτημα. Συχνά οι εν λόγω μελέτες χρησιμοποιούνται σε μετά-ανάλυση. Καίριας σημασίας ήταν η συνεργασία της Cochrane για την παροχή υπηρεσιών υγείας βάση ενδείξεων (51).

Η μετά-ανάλυση αποτελεί έναν ποσοτικό, επιδημιολογικό σχεδιασμό μελέτης η οποία έχει ως σκοπό τη συστηματική αξιολόγηση ήδη υπάρχοντων ερευνητικών μελετών. Τα αποτελέσματα μιας μετά-ανάλυσης περιλαμβάνουν μία ακριβέστερη εκτίμηση της επίδρασης μιας θεραπείας ή ενός παράγοντα κινδύνου για μία ασθένεια. Μπορεί επίσης να εξάγει και άλλα αποτελέσματα από οποιαδήποτε μελέτη (52).



**Figure 1:** Hierarchy of evidence.

*Εικ.1. Ιεραρχία των μελετών (Haidich, 2010)(52)*

Οι μετά-αναλύσεις είναι πιο διαδεδομένες από τις συστηματικές ανασκοπήσεις. Η μετά-ανάλυση αποτελεί μία στατιστική μέθοδο, η οποία συνδυάζει και συνεκτιμά τα αποτελέσματα δύο ή περισσότερων ανεξάρτητων μελετών. Η εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των ιατρικών παρεμβάσεων, αποτελεί τον κύριο σκοπό των μετά-αναλύσεων (53). Πολλές τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες δεν είναι ικανές να δείξουν με στατιστικό τρόπο τις σημαντικές διαφορές που υπάρχουν ανάμεσα στην ομάδα παρέμβασης και στην ομάδα μαρτύρων. Η αδυναμία αυτή, προκύπτει κυρίως λόγω του μικρού μεγέθους του δείγματός τους. Οι μελέτες αυτές έχουν μικρή ισχύ, ενώ με τη διενέργεια μετά-αναλύσεων, είναι εφικτή η εκτίμηση -με μεγαλύτερη ακρίβεια- του μεγέθους του αποτελέσματος (53).

## 7.2 Μετα-ανάλυση σε προκλινικές μελέτες

Οι μετά-αναλύσεις σε μελέτες που έχουν γίνει σε ανθρώπους, αποτελούν ανεκτίμητη πηγή δεδομένων για τις βιοεπιστήμες και διαθέτουμε καλά τεκμηριωμένες μεθόδους για τη διεξαγωγή τους. Με τον ίδιο τρόπο η διεξαγωγή μετά-αναλύσεων από μελέτες που έχουν διεξαχθεί έχοντας ως δείγμα ζωικά μοντέλα, είναι πολύτιμες. Οι προκλινικές μελέτες συχνά είναι μικρές σε μέγεθος και παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια μεταξύ τους. Υπάρχει συγκεκριμένη διαδικασία για τη διενέργεια μετά-αναλύσεων σε προκλινικές μελέτες (51).

Οι συστηματικές ανασκοπήσεις σε προκλινικές μελέτες, παρουσιάζουν μεγάλη σημασία. Ωστόσο, παρόλη τη σημασία τους δε στερούνται προκαταλήψεων και για το λόγο αυτό οφείλουν να τις περιορίσουν καθορίζοντας διαφανείς στόχους, σκοπούς και μεθοδολογία. Η εν λόγω μεθοδολογία, βοηθά στο να δοθεί απάντηση σε μία συγκεκριμένη ερευνητική ερώτηση. Μέσω των συστηματικών ανασκοπήσεων μπορούμε να λάβουμε απαντήσεις για την αποτελεσματικότητα ή μη παρεμβάσεων. Τέλος, μας δίνει τη δυνατότητα να αξιολογήσουμε το βαθμό εγκυρότητας και μεροληψίας της κάθε μελέτης (51).

Μεταξύ μετά-αναλύσεων σε κλινικές και προκλινικές μελέτες υπάρχουν θεμελιώδεις διαφορές οι οποίες αφορούν τους σκοπούς, το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή τους. Οι μετά-αναλύσεις κλινικών μελετών, έχουν ως στόχο την παροχή αποδεικτικών στοιχείων, ώστε οι επαγγελματίες υγείας να είναι σε θέση να λάβουν ενημερωμένες αποφάσεις σχετικά με την παροχή υγειονομικής περίθαλψης. Επειδή ενέχει ο κίνδυνος μεροληψίας στα εξαγόμενα αποτελέσματα, οι μελέτες που συμμετέχουν σε αυτή οφείλουν να πληρούν ένα συγκεκριμένο όριο εγκυρότητας, ώστε να είναι ασφαλή τα αποτελέσματα. Στον αντίποδα, οι προκλινικές μελέτες είναι συνήθως διερευνητικές. (51). Στη μετα-ανάλυση προκλινικών μελετών περιλαμβάνονται όλα τα διαθέσιμα δεδομένα, καθώς η συνοπτική εκτίμηση της αποτελεσματικότητας από μόνη της, δε δίνει ιδιαίτερα χρήσιμες πληροφορίες. Με τον τρόπο αυτό, είναι εύκολο να ανιχνευτούν πιθανά κενά στα δεδομένα των μελετών (51).

## **8.Μεθοδολογία μετα-ανάλυσης σε προκλινικές μελέτες**

### **8.1Ερευνητικό Πρωτόκολλο**

Όπως σε κάθε επιστημονική έρευνα, έτσι και στη μετα-ανάλυση- το πρώτο βήμα αφορά τη δημιουργία ενός λεπτομερούς πρωτοκόλλου, στο οποίο περιγράφεται βήμα-βήμα όσων θα γίνουν καθώς και ο λόγος. Μέσω του πρωτοκόλλου, πρέπει να καθορίζεται ο σκοπός, οι στόχοι, η υπόθεση και τα βήματα που πρέπει να ληφθούν προκειμένου να επιτευχθούν οι στόχοι. Οφείλει να περιλαμβάνει τα εξής:

- Τη στρατηγική αναζήτησης που χρησιμοποιείται στον προσδιορισμό της σχετικής βιβλιογραφίας
- Τα κριτήρια για τη συμμετοχή ή για τον αποκλεισμό των δημοσιεύσεων
- Τα δεδομένα που θα εξαχθούν και τέλος το
- Κύριο μέτρο έκβασης
- Μέσω του πρωτοκόλλου θα πρέπει να ορίζεται η μεθοδολογική προσέγγιση η οποία θα χρησιμοποιηθεί για τον υπολογισμό των επιμέρους αποτελεσμάτων για κάθε σύγκριση,
- Τον υπολογισμό των μεγεθών της συνολικής επίδρασης.
- Εάν πρόκειται να γίνει αξιολόγηση της ετερογένειας και αν ναι, ποια χαρακτηριστικά πρόκειται να αξιολογηθούν και με ποιο τρόπο και
- Τη μέθοδο με την οποία θα αξιολογηθεί η εσωτερική εγκυρότητα (δηλαδή μέτρα που θα ληφθούν για την αποφυγή προκαταλήψεων) (51).

### **8.2Άντληση δεδομένων**

Η άντληση των δεδομένων θα πρέπει να γίνει από δύο ερευνητές, οι οποίοι θα πρέπει να εξάγουν τον τίτλο κάθε μελέτης, την περίληψη και κατά περίπτωση το πλήρες κείμενο. Αν πληροί τα κριτήρια ένταξης, τότε η μελέτη συγκαταλέγεται στη μετα-ανάλυση, αν όχι αποκλείεται. Οι διαφωνίες μεταξύ των δύο ερευνητών, επιλύονται από έναν τρίτο ερευνητή. Η βιβλιογραφία που απορρίφθηκε μέσω της εν λόγω διαδικασίας, μπορεί να παρουσιαστεί εύκολα με ένα διάγραμμα ροής (flow diagram) (51).

Στη συνέχεια από τις μελέτες που πληρούν τα κριτήρια ένταξης θα πρέπει να εξαχθούν δύο τύποι πληροφοριών: τα προκαθορισμένα χαρακτηριστικά της μελέτης και τα αποτελέσματα (συμπεριλαμβανομένου του μέτρου έκβασης που χρησιμοποιήθηκε, του αριθμού των ζωικών μοντέλων τα οποία εκτιμήθηκαν, η συνολική τιμή του αποτελέσματος –δηλαδή ο μέσος όρος-, η διάμεσος και κατά περίπτωση η διακύμανση της ομάδας) (51).

### 8.3Μετα-ανάλυση

Η μετα-ανάλυση προχωρά με τον υπολογισμό διάφορων δεδομένων τα οποία είναι απαραίτητα για την εξέλιξη της, όπως είναι ο «διορθωμένος» αριθμός των ζωικών μοντέλων, η τυπική απόκλιση των ομάδων -είτε ελέγχου είτε θεραπείας- (εφ' όσον αυτά δεν αναφέρονται από τους μελετητές της εν λόγω μελέτης). Οι οδηγίες του υπολογισμού των δεδομένων αυτών δίνονται αναλυτικά από τους Vesterinen και συν. 2014, όπως φαίνεται στην παρακάτω εικόνα (εικόνα 2).(51).



Εικόνα 2...: Εξισώσεις για τον υπολογισμό των απαραίτητων μεγεθών της μετα-ανάλυσης προκλινικών μελετών(51)



## **Ειδικό Μέρος**

## 9.Σκοπός

Η οξεία πνευμονική βλάβη (A.L.I) και εν συνεχεία το οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (A.R.D.S.) είναι κλινικά σύνδρομα που παρουσιάζουν υψηλή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Ένας στους δέκα ασθενείς που εισάγονται στις Μ.Ε.Θ., έχουν ως αιτία εισαγωγής τους το A.R.D.S. Υπολογίζεται πως περίπου 4 στους 10 ασθενείς που θα εμφανίσουν A.R.D.S., θα καταλήξουν. Τα εν λόγω σύνδρομα είναι απότοκα πληθώρας ασθενειών όπως η πνευμονία, η σήψη, το σοβαρό τραύμα, η εισρόφιση κλπ. Παρά τη μακρά ενασχόληση της επιστημονικής κοινότητας με τα εν λόγω σύνδρομα και ενώ τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας τους, δεν έχει αναπτυχθεί ακόμη ειδική θεραπεία. Τα δύο αυτά σύνδρομα προκαλούν διαταραχή της μετακίνησης υγρών και πρωτεϊνών στον πνεύμονα, με αποτέλεσμα την αύξηση του υγρού στο διάμεσο χώρο και στις κυψελίδες (πνευμονικό οίδημα). Ως αποτέλεσμα, διαταράσσεται η ανταλλαγή αερίων και αυξάνεται η πνευμονική πίεση και οι αντιστάσεις των αεραγωγών.

Οι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές, είναι μία κατηγορία φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του άσθματος και της χρόνια αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (Χ.Α.Π.). Χορηγούνται είτε συστηματικά είτε ως εισπνεόμενα (τοπικώς δρώντα) και χωρίζονται σε βραδείας και μακράς δράσης. Τα εν λόγω φάρμακα, προκαλούν βρογχοδιαστολή και έχουν συνδεθεί με αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι η σαλβουταμόλη (ρακεμική αλβουτερόλη) και η τερβουταλίνη.

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν μελέτες οι οποίες χρησιμοποιούν τους β2 αδρενεργικούς αγωνιστές σε ζωικά μοντέλα με A.L.I. Ωστόσο, μέχρι στιγμής δεν έχει αποδειχθεί το όφελος ή η αποτελεσματικότητα από τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών στην θεραπεία της A.L.I. και του A.R.D.S. Η διενέργεια μετα-αναλύσεων –σε μελέτες που ασχολούνται με τη χορήγηση των φαρμάκων αυτών- μπορεί να δώσει απαντήσεις σε τέτοιου είδους ερευνητικές υποθέσεις.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση του ρόλου των β2 αδρενεργικών αγωνιστών σε ζωικά μοντέλα (ποντικών και αρουραίων) με οξεία πνευμονική βλάβη. Για το σκοπό αυτό πραγματοποιήθηκε μετα-ανάλυση του συνόλου των μελετών που έχουν διενεργηθεί στο εν λόγω πεδίο. Συγκεκριμένα διερευνήθηκε η επίδραση της χορήγησης β2 αδρενεργικών διεγερτών στον αριθμό κυττάρων που υπάρχουν στο κυψελιδικό υγρό (συνολικά κύτταρα, μακροφάγα και ουδετερόφιλα), στο wet-to-dry ratio (λόγος υγρού βάρους/ξηρού βάρους των πνευμόνων), και στην κάθαρση του κυψελιδικού υγρού.

## 10.Πληθυσμός μελέτης και Μέθοδος (Materials and Methods)

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε προϊόν μετα-ανάλυσης προκλινικών μελετών, η οποία δημιουργήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του CAMARADES (Collaborative Approach to Meta-Analysis and Review of Animal Data from Experimental Studies). Η συστηματική σύνθεση δεδομένων στις βασικές επιστήμες είναι μία σχετικά καινούρια διαδικασία. Το CAMARADES ιδρύθηκε το 2004 με σκοπό να προωθήσει και να υποστηρίξει τη χρήση παρόμοιων προσεγγίσεων που χρησιμοποιεί η Cochrane Collaboration, σε μελέτες που έχουν διενεργηθεί σε ζωικά μοντέλα. Οι διαφορές μεταξύ των μετα-αναλύσεων σε προκλινικές μελέτες και των συμβατικών μετα-αναλύσεων είναι θεμελιώδεις.

Ο πληθυσμός της μετα-ανάλυσης αφορούσε μελέτες οι οποίες προέκυψαν ως αποτέλεσμα αναζήτησης της βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων medline και scopus. Η διαδικασία επιλογής των μελετών παρουσιάζεται στο διάγραμμα ροής της δήλωσης PRISMA, παρακάτω. Ο σκοπός του PRISMA είναι η διασφάλιση μιας σαφούς παρουσίασης και της τυποποίησης των βημάτων που είναι απαραίτητο Πρόκειται για μία λίστα αποτελείται από 27 προαπαιτούμενα στοιχεία και ένα διάγραμμα ροής 4 φάσεων, τα οποία καθοδηγούν του ερευνητές, με σκοπό τη διασφάλιση της ακεραιότητας της έρευνας (50).

## 13.Στρατηγική αναζήτησης μελετών και καθορισμός κριτηρίων αποκλεισμού

Η μέθοδος αναζήτησης της βιβλιογραφίας και τα κριτήρια αποκλεισμού των μελετών είχαν ήδη καθοριστεί, κατά τη δημιουργία του πρωτοκόλλου. Πραγματοποιήθηκε εκτενής αναζήτηση στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PUBMED και SCOPUS, από την ίδρυση των βάσεων έως το Φεβρουάριο του 2018. Χρησιμοποιήθηκαν οι ακόλουθες λέξεις κλειδιά –με τον παρόν συνδυασμό- για την αναζήτηση σε όλες τις βάσεις: «salbutamol OR bitolterol OR fenoterol OR isoprenaline OR levosalbutamol OR orciprenaline OR pirbuterol OR procaterol OR ritodrine OR terbutaline OR arformoterol OR bambuterol OR clenbuterol OR formoterol OR salmeterol OR abediterol OR carmoterol OR indacaterol OR olodaterol OR isoxsuprine OR vilanterol OR mabuterol OR zilpaterol OR beta2-adrenergic OR beta2-adrenergics) AND ("acute lung injury" OR "lung injury" ORARDS)». Επιπροσθέτως χρησιμοποιήθηκαν τα φίλτρα “Animal Model” και η αγγλική γλώσσα δημοσίευσης της μελέτης.

Στην αρχική αναζήτηση συμπεριλήφθηκαν όλες οι μελέτες που προέκυψαν από την αναζήτηση στις προαναφερθείσες βάσεις δεδομένων. Στη συνέχεια οι μελέτες αξιολογήθηκαν με βάση τον τίτλο, την περίληψη και τέλος όλο το κείμενο (η αξιολόγησή τους έγινε σε τρία διαφορετικά στάδια). Ως κριτήρια αποκλεισμού των μελετών καθορίστηκαν η χρήση διαφορετικού ζωικού μοντέλου από ποντικούς ή αρουραίους.

## 11.Τελική επιλογή μελετών και εξαγωγή δεδομένων

Η τελική επιλογή των μελετών έγινε από δύο ερευνητές, τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια και τον επιβλέποντα καθηγητή.

Η εξαγωγή των δεδομένων έγινε από τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια –χειροκίνητα- και στη συνέχεια εξετάστηκε η ορθότητά τους από τον επιβλέποντα καθηγητή. Από κάθε μελέτη εξήχθησαν τα εξής δεδομένα: το όνομα του πρώτου συγγραφέα και το έτος διεξαγωγής, ο αριθμός, το βάρος, το φύλο, το είδος και η μη-νοσηρότητα του ζωικού μοντέλου (σε όσες μελέτες αυτά προσδιορίζονται), οι ομάδες στις οποίες χωρίστηκαν τα ζωικά μοντέλα (ομάδα ελέγχου, ομάδες θεραπείας) στις οποίες προσδιορίστηκε το είδος αλλά και η δόση στην οποία χορηγήθηκε το κάθε φάρμακο. Τέλος, εξήχθησαν δεδομένα –οι μέσες τιμές- των καταληκτικών σημείων. Τα καταληκτικά σημεία που καταγράφηκαν στην εν λόγω μελέτη ήταν τα εξής: η μέτρηση του αριθμού των συνολικών κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, ο λόγος του υγρού βάρους προς το ξηρό βάρος του πνεύμονα, η κάθαρση του κυψελιδικού υγρού, η αντίσταση των αεραγωγών, οι μεσολαβητές της φλεγμονής και η διαπερατότητα των πνευμόνων.

Τα δεδομένα αυτά οργανώθηκαν χρησιμοποιώντας το υπολογιστικό φύλλο του Microsoft excel και συγκεκριμένα την έκδοσή του 2007. Αφού καταγράφηκαν τα δεδομένα που εξήχθησαν στο υπολογιστικό φύλλο του excel, δημιουργήθηκε ένα συγκριτικό φύλλο όπου περιείχε τα κοινά καταληκτικά σημεία των μελετών. Για κάθε καταληκτικό σημείο (end point), συγκεντρώθηκαν ξεχωριστά τα δεδομένα γύρω από αυτό αφορούσαν από κάθε μελέτη. Στη συνέχεια από τα εν λόγω δεδομένα δημιουργήθηκαν γραφήματα στο PRISM, χρησιμοποιώντας τις μέσες τιμές (mean values), το τυπικό σφάλμα των μέσων τιμών (SEM) και το N.

Τα τελικά σημεία (για τα οποία υπήρχαν αρκετά δεδομένα στις μελέτες) ήταν τα εξής:

1. ο αριθμός των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (συνολικός αριθμός, αριθμός μακροφάγων και ουδετερόφιλων)
2. ο λόγος υγρού προς ξηρού βάρους του πνεύμονα και
3. ο ρυθμός κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού

Σε κάθε μελέτη, καταγράφηκαν η μέση τιμή του καταληκτικού σημείου, η τυπική απόκλιση (η τυπικό σφάλμα, ανάλογα με τι είχε υπολογιστεί σε κάθε μελέτη) και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν σε κάθε ομάδα. Στις μελέτες όπου δεν είχε υπολογιστεί η τυπική απόκλιση –αλλά αναφερόταν το τυπικό σφάλμα-, υπολογίστηκε στο Microsoft excel, χρησιμοποιώντας τις εξισώσεις που δίνονται από τις οδηγίες του CAMARADES για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης σε προκλινικές μελέτες.

## 12. Έλεγχος ποιότητας των επιμέρους μελετών

Για την αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών εφαρμόστηκε η λίστα των 10 παραμέτρων του CAMARADES (10-item checklist) -παρουσιάζεται στο παράρτημα-. Κάθε μελέτη βαθμολογήθηκε από δύο διαφορετικούς ερευνητές (τον επιβλέποντα καθηγητή και τη μεταπτυχιακή φοιτήτρια), σύμφωνα με τη λίστα αυτή. Στα ερωτήματα της λίστας, δόθηκε θετική ή αρνητική, για κάθε μελέτη. Σε κάθε κριτήριο που η απάντηση ήταν θετική η μελέτη βαθμολογούταν με ένα βαθμό, ενώ σε περίπτωση που η απάντηση ήταν αρνητική η μελέτη δεν έπαιρνε βαθμό. Η μέγιστη βαθμολογία που μπορεί να πάρει κάθε μελέτη είναι 10.

## 13. Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου ReviewManager 5.3 (RevMan). Καταχωρήθηκαν τα τρία αποτελέσματα –που προέκυψαν από τη σύγκριση των μελετών-: ο αριθμός των κυττάρων στο κυψελιδικό υγρό (ολικός αριθμός, αριθμός μακροφάγων και ο αριθμός των ουδετερόφιλων), ο λόγος υγρού προς ξηρό βάρος πνεύμονα και η κάθαρση του κυψελιδικού υγρού. Αφού καταχωρήθηκαν ως αποτελέσματα των μελετών, στη συνέχεια εισήχθησαν οι μελέτες που αφορούσαν το κάθε καταληκτικό σημείο. Για κάθε μελέτη, σε κάθε καταληκτικό σημείο, εισήχθησαν οι μέσες τιμές των αποτελεσμάτων, η τυπική απόκλιση –σε όσες μελέτες αναφερόταν το τυπικό σφάλμα, υπολογιζόταν η τυπική απόκλιση μέσω των εξισώσεων του CAMARADES, στο Microsoft excel- και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στη συγκεκριμένη ομάδα.

Σε όσες μελέτες, υπήρχαν δεδομένα μόνο μέσω των γραφικών παραστάσεων και δεν αναφέρονταν οι ακριβείς τιμές μέσα στο κείμενο της μελέτης, έγινε προσπάθεια επικοινωνίας με τον υπεύθυνο συγγραφέα, ώστε να εξασφαλιστούν οι ακριβείς τιμές. Οι μελέτες των οποίων οι συγγραφείς δεν ανταποκρίθηκαν –και ως εκ τούτου δεν υπήρχαν ακριβή δεδομένα-, δε συμπεριλήφθηκαν στη μετα-ανάλυση.

Πολύ σημαντικό κομμάτι στη μετα-ανάλυση των μελετών αποτελεί η αξιολόγηση της ετερογένειας των μελετών για κάθε καταληκτικό σημείο. Ο υπολογισμός της ετερογένειας, διενεργήθηκε με τον υπολογισμό του στατιστικού δείκτη  $I^2$ . Ο δείκτης αυτός εκτιμά το ποσοστό της συνολικής διακύμανσης η οποία οφείλεται σε πραγματική ετερογένεια. Οι τιμές του  $I^2$  υποδεικνύουν τα εξής: η τιμή 25%

υποδεικνύει χαμηλή ετερογένεια, 50% μέτρια ετερογένεια και 75% υψηλή ετερογένεια. Ωστόσο, η ερμηνεία του δείκτη εξαρτάται από πληθώρα παραγόντων.

Προκειμένου να υπολογιστεί η ύπαρξη σφάλματος δημοσίευσης, αξιολογείται το «διάγραμμα-χωνί» (funnel plot), το οποίο δημιουργείται μέσα από το στατιστικό πακέτο RevMan. Τέλος, μέσα από το ίδιο στατιστικό πακέτο προκύπτει το διάγραμμα «δάσος» (forest plot) το οποίο αναδεικνύει τα αποτελέσματα της μετα-ανάλυσης των μελετών για κάθε καταληκτικό σημείο.

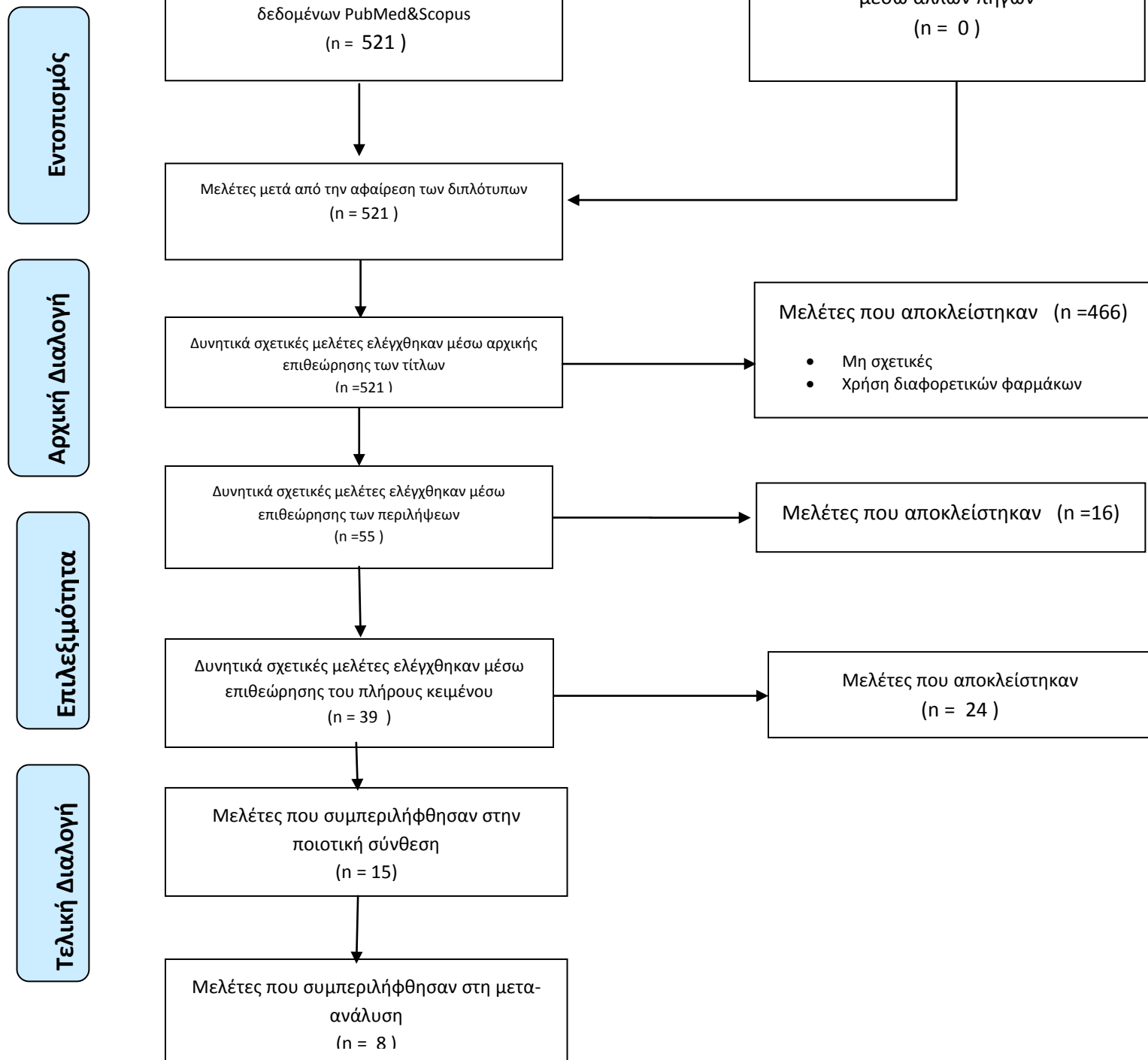
## **14.Αποτελέσματα**

### **14.1Επιλογή μελετών**

Από τις αρχικές 521 μελέτες, στη μετα-ανάλυση συμμετείχαν 8 μελέτες. Η έρευνα στις βάσεις δεδομένων (PUBMED και SCOPUS) ανέδειξε 521 μελέτες. Από τις αναζητήσεις αυτές δεν προέκυψαν διπλότυπα. Από αυτές τις μελέτες 466 αποκλείστηκαν κατά τον έλεγχο των τίτλων, 16 αποκλείστηκαν κατά τον έλεγχο των περιλήψεων και 24 κατά τη μελέτη ολόκληρων των μελετών. Οι μελέτες που αποκλείστηκαν –σε όλα τα στάδια- παρουσίαζαν εμφανή απόκλιση από τα κριτήρια ένταξης της μετα-ανάλυσής μας. Από το σύνολο των 15 μελετών που πέρασαν στο τελικό στάδιο, στη μετα-ανάλυση συμμετείχαν οι 8. Η στρατηγική αναζήτησης και επιλεξιμότητας των μελετών, περιγράφεται σχηματικά στο διάγραμμα ροής, το οποίο δημιουργήθηκε σύμφωνα με τις οδηγίες του PRISMA, που παρουσιάζεται παρακάτω (εικόνα 3).



## PRISMA 2009 FlowDiagram



**Διάγραμμα 1:** Διάγραμμα ροής επιλογής μελετών (flow diagram)



## 14.2 Χαρακτηριστικά και ποιότητα των επιλεγμένων μελετών

Η ποιότητα των επιλεγμένων μελετών αξιολογήθηκε από δύο ερευνητές (του επιβλέποντα καθηγητή και της μεταπτυχιακής φοιτήτριας) με τη χρήση της αντίστοιχης λίστας του CAMARADES (10-item checklist). Η λίστα αποτελείται από 10 κριτήρια και εφαρμόστηκε σε κάθε μελέτη ξεχωριστά. Εφόσον η μελέτη ικανοποιεί ένα κριτήριο, η μελέτη λαμβάνει 1 βαθμό. Η μέγιστη βαθμολογία που έλαβαν οι μελέτες μας ήταν 6 και η ελάχιστη ήταν 3. Όσο μεγαλύτερη βαθμολογία λαμβάνει μία μελέτη, τόσο πιο «ποιοτική» θεωρείται. Στον πίνακα 2 παρουσιάζονται αναλυτικά οι μελέτες με τη βαθμολογία τους. Οι δύο ερευνητές δεν παρουσίασαν αποκλίσεις στη βαθμολόγησή τους. Από αυτές τις μελέτες, 8 συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση, οι οποίες φαίνονται αναλυτικά -με τη βαθμολογία τους στον πίνακα 3.

Μελέτη (Συγγραφέας, έτος)	Βαθμολογία
Robriquet, 2011	5
Maron, 2006	5
Zhang, 2010	4
Davis, 2007	4
Zhang, 2014	5
Forkuo, 2016	6
Multu, 2004	4
Lagente, 2004	3
Marris, 2004	4
Traylor, 2010	3
Chen, 2006	4
Takashima, 2005	4
Chamorro-Marin, 2008	6
McAuley & Frank, 2004	5
Bosmann & Grailer, 2012	3

**Πίνακας 2:** Βαθμολόγηση όλων των μελετών με την κλίμακα αξιολόγησης των 10 κριτηρίων (10 item checklist)

Μελέτη (Συγγραφέας, έτος)	Βαθμολογία
Lagente, 2004	3
Maris, 2004	4
Zhang, 2010	4
Takashima, 2005	4
Chamorro-Marin, 2007	6
McAuley & Frank, 2004	5
Maron, 2006	5
Davis, 2007	4

**Πίνακας 3:** Βαθμολόγηση των μελετών που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση σύμφωνα με την κλίμακα αξιολόγησης των 10 κριτηρίων(10 item checklist)

## **15.Μετα-ανάλυση**

Η ανάλυση των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου ReviewManager (RevMan) 5.3. Από τις μελέτες χρησιμοποιήθηκαν: η διαφορά των μέσων τιμών (mean difference, MD), η τυπική απόκλιση (standard deviation, SD) και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στην αντίστοιχη ομάδα. Τα δεδομένα που απουσίαζαν υπολογίστηκαν με τη χρήση των εξισώσεων που δίνονται στις οδηγίες του CAMARADES για τη διενέργεια μετα-ανάλυσης σε προκλινικές μελέτες.

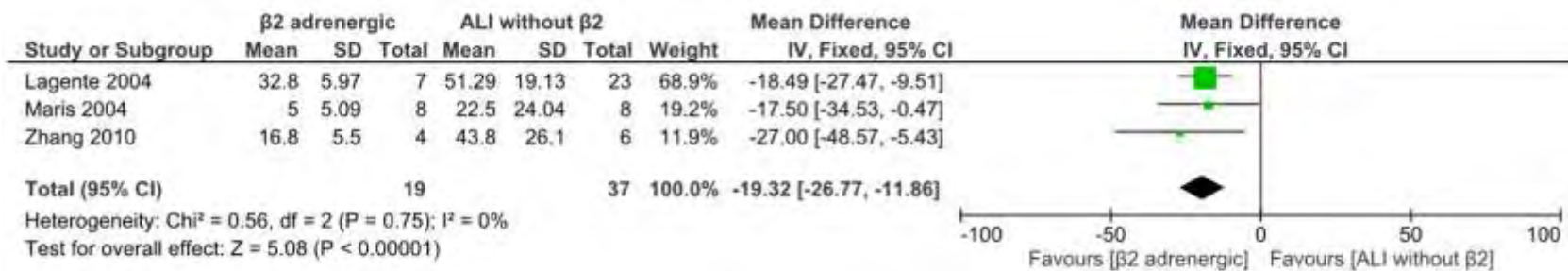
### **15.1Αριθμός των λευκοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα**

Από τις 8 μελέτες που συμπεριλήφθησαν στη μετα-ανάλυση, 4 από αυτές πραγματοποίησαν μετρήσεις των λευκοκυττάρων που υπήρχαν στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Ωστόσο, η μία από αυτές δεν παρουσίαζε αναλυτικά τις μετρήσεις, των κυττάρων –τα δεδομένα παρουσιάζονταν μόνο μέσω γραφικών παραστάσεων-. Οι συγγραφείς δεν ανταποκρίθηκαν στο αίτημά μας για την παροχή των ακριβών μετρήσεων, οπότε η μελέτη δεν ήταν εφικτό να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση

Οι μετρήσεις που εξήχθησαν από τις μελέτες, ήταν οι μέσες τιμές, το τυπικό σφάλμα, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πείραμα. Σε όσες μελέτες δεν αναφερόταν η τυπική απόκλιση, μετρήθηκε από την αντίστοιχη εξίσωση που δίνονταν στο τυπολόγιο του CAMARADES. Τα αποτελέσματα κάθε μελέτης για τη συγκεκριμένη μέτρηση φαίνονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 4**).

Μελέτη	Μέση τιμή (μέτρησης του συνολικού αριθμού των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπικό σφάλμα (μέτρησης του συνολικού αριθμού των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπική Απόκλιση (μέτρησης συνολικού αριθμού των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Αριθμός Ζωικών μοντέλων (n=)
<b>Lagente και συν. 2004</b>	51.29 (ομάδα ελέγχου)	3.99 (ομάδα ελέγχου)	19.13 (ομάδα ελέγχου)	n=23
	32.8 (ομάδα θεραπείας)	2.26 (ομάδα θεραπείας)	5.97 (ομάδα θεραπείας)	n=7
<b>Maris και συν. 2004</b>	22.5 (ομάδα ελέγχου)	8.5 (ομάδα ελέγχου)	24.04 (ομάδα ελέγχου)	n=8
	5 (ομάδα θεραπείας)	1.8 (ομάδα θεραπείας)	5.09 (ομάδα θεραπείας)	n=8
<b>Zhang και συν. 2014</b>	43.8 (ομάδα ελέγχου)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	26.1 (ομάδα ελέγχου)	n=6
	16.8 (ομάδα θεραπείας)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	5.5 (ομάδα θεραπείας)	n=4
*λόγω της ύπαρξης πολλών ομάδων θεραπείας , επιλέχτηκε η ομάδα που έλαβε τη μεγαλύτερη δόση (και εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά, έναντι της μη χορήγησης β2 αδρενεργικού αγωνιστή)				

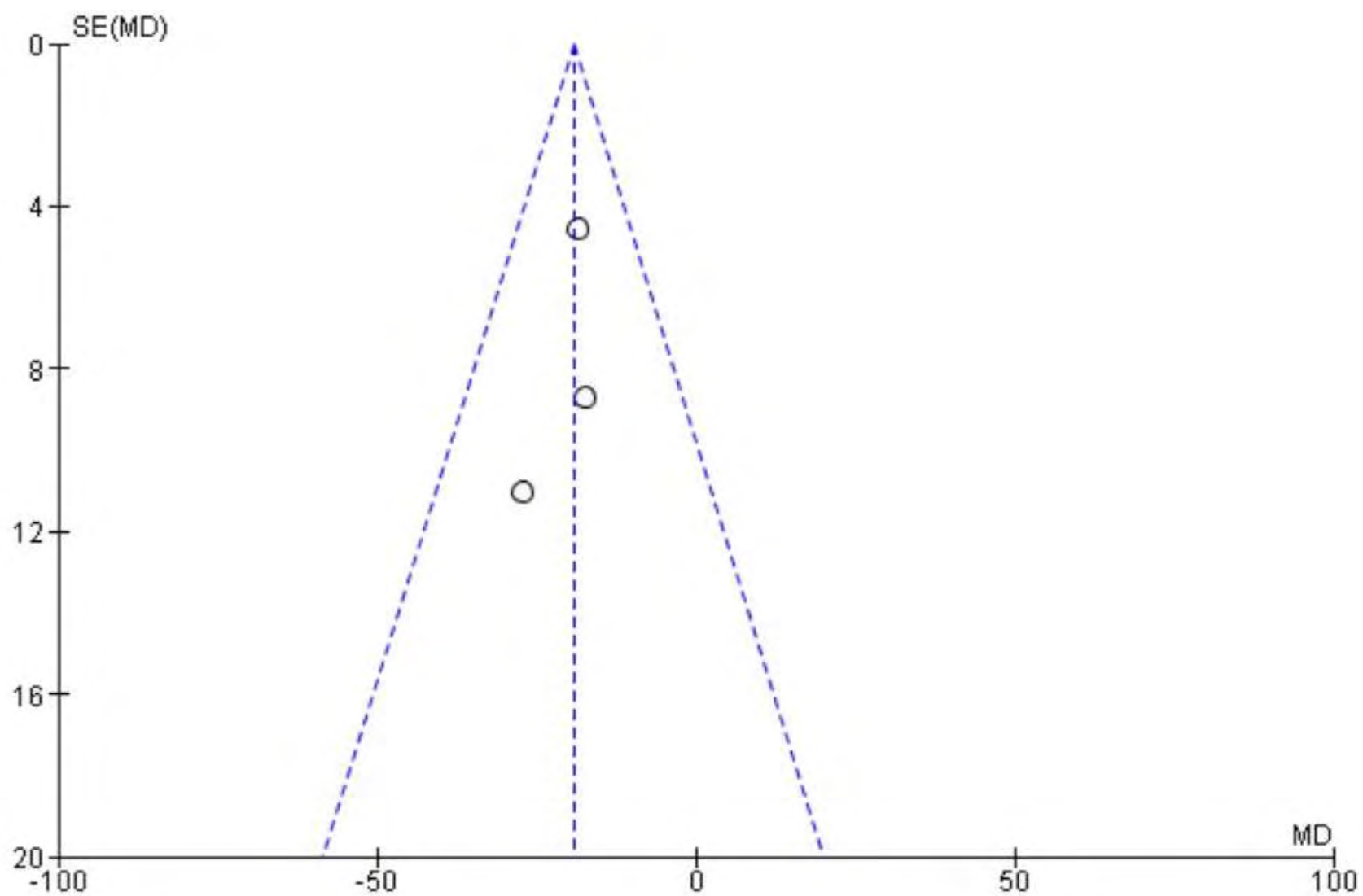
**Πίνακας 4:** Αποτελέσματα των μετρήσεων του αριθμού των συνολικών κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα



**Διάγραμμα 2:** Διάγραμμα “δάσος” (forest plot) για τον αριθμό των λευκοκυττάρων στο βρογχοκυελιδικό έκπλυμα με τη χορήγηση και χωρίς τη χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών.

Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων αυτών αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0.00001$ ) στον αριθμό των λευκοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έπειτα από τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών διεγερτών. Η τιμή του  $I^2$  (μεταβλητή που υποδεικνύει την ετερογένεια μεταξύ των μελετών) είναι 0% , γεγονός που υποδεικνύει τη μη ύπαρξη ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

Η μέση διαφορά μεταξύ των μετρήσεων χωρίς τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών (συγκρίνοντας τα δεδομένα και των τριών μελετών) είναι -19.32 –με διάστημα εμπιστοσύνης -26.77,-11.86-. Η τιμή αυτή μας υποδεικνύει πως ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι μεγαλύτερος σε ζωικά μοντέλα με οξεία πνευμονική βλάβη που δεν έλαβαν  $\beta_2$  αδρενεργικούς αγωνιστές, σε σχέση με εκείνα που έλαβαν. Τα δεδομένα αυτά οδηγούν στην επιβεβαίωση της υπόθεσης πως η χορήγηση  $\beta_2$  αγωνιστών μειώνει την ποσότητα των λευκοκυττάρων που διηθούν τον πνεύμονα.



**Διάγραμμα 3:** Διάγραμμα χωνί για τις μελέτες στις οποίες μετράται ο αριθμός των λευκοκυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

## 15.2 Αριθμός μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Οι μελέτες που χρησιμοποιήθηκαν για τη μέτρηση των κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα με ή χωρίς τη χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών, ήταν κοινές και για όλους τους τύπους κυττάρων (σύνολο κυττάρων, μακροφάγα και ουδετερόφιλα). Ομοίως λοιπόν, από τις 4 μελέτες που διεξήγαγαν τις συγκεκριμένες μετρήσεις, μόνο οι τρεις μπόρεσαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση.

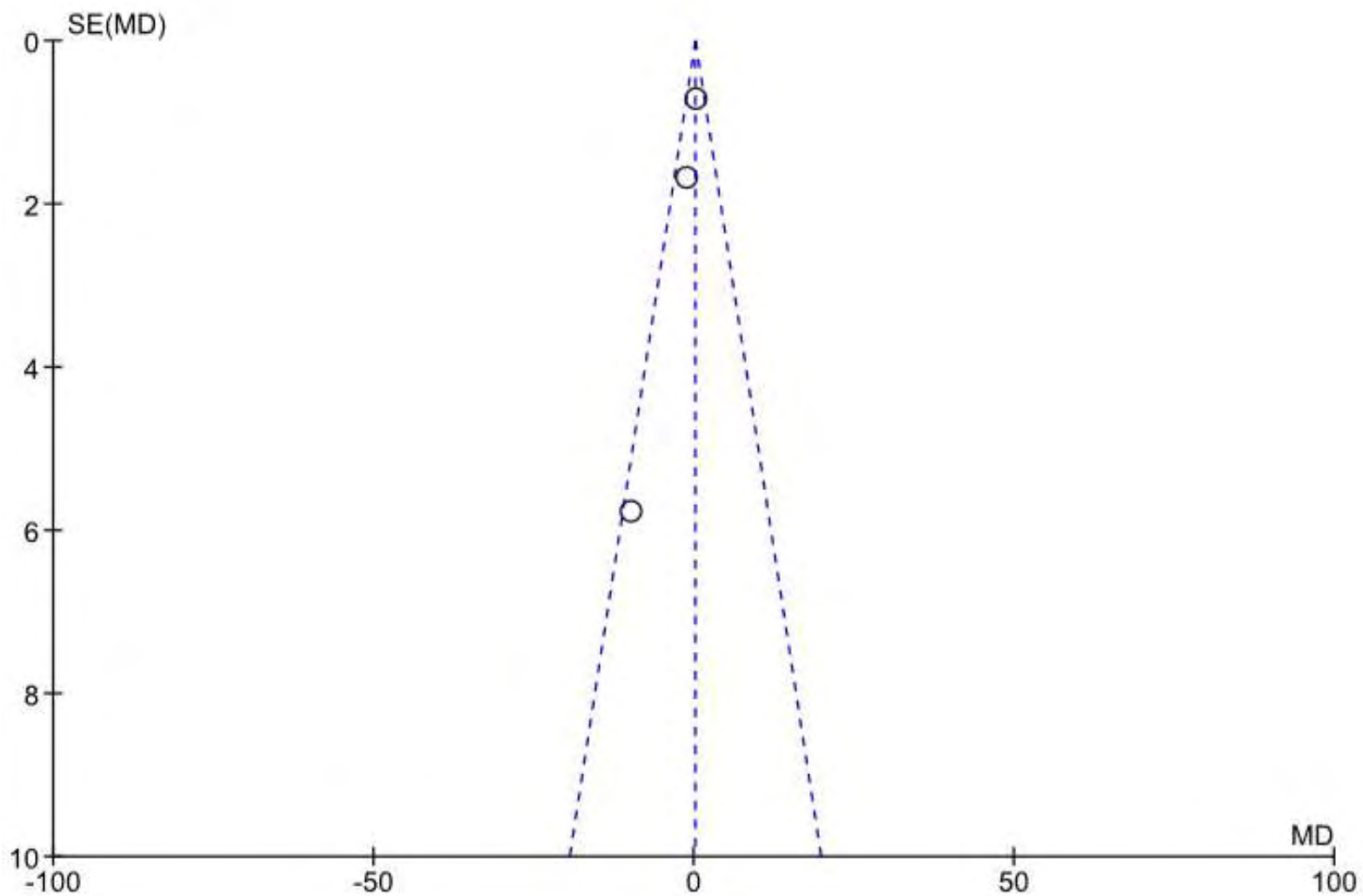
Οι μετρήσεις που εξήχθησαν από τις μελέτες και εδώ ήταν οι μέσες τιμές, το τυπικό σφάλμα, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πείραμα. Σε όσες μελέτες δεν αναφερόταν η τυπική απόκλιση, μετρήθηκε από την αντίστοιχη εξίσωση που δίνονταν στο τυπολόγιο του CAMARADES. Τα αποτελέσματα κάθε μελέτης για τη συγκεκριμένη μέτρηση φαίνονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (πίνακας 5.)

Μελέτη	Μέση τιμή (μέτρησης του αριθμού των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπικό σφάλμα (μέτρησης του αριθμού των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπική Απόκλιση (μέτρησης αριθμού των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Αριθμός Ζωικών μοντέλων (n=)
<b>Lagente και συν. 2004</b>	8.79 (ομάδα ελέγχου)	0.71 (ομάδα ελέγχου)	3.4 (ομάδα ελέγχου)	n=23 (ομάδα ελέγχου)
	7.72 (ομάδα θεραπείας)	1.53 (ομάδα θεραπείας)	4.04 (ομάδα θεραπείας)	n=7 (ομάδα θεραπείας)
<b>Maris και συν. 2004</b>	1.22 (ομάδα ελέγχου)	1.22 (ομάδα ελέγχου)	1.15 (ομάδα ελέγχου)	n=8 (ομάδα ελέγχου)
	1.7 (ομάδα θεραπείας)	1.7 (ομάδα θεραπείας)	1.69 (ομάδα θεραπείας)	n=8 (ομάδα θεραπείας)
<b>Zhang και συν. 2010</b>	20.2 (ομάδα ελέγχου)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	2.8 (ομάδα ελέγχου)	n=6 (ομάδα ελέγχου)

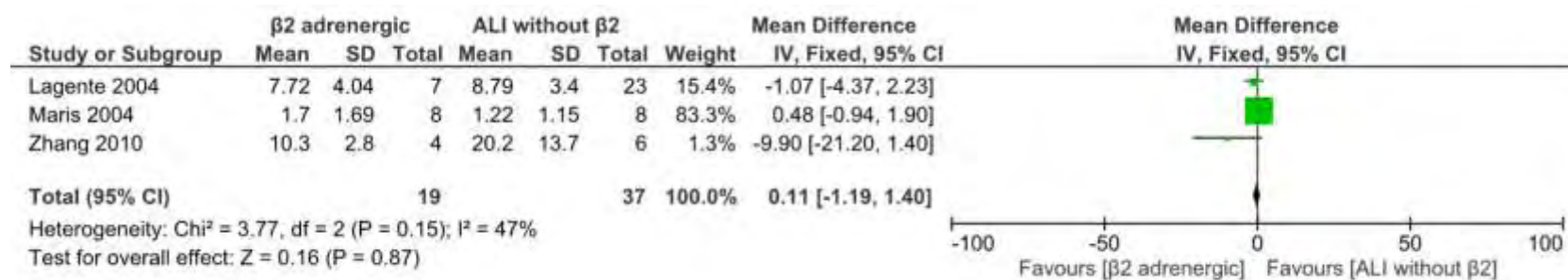


	10.3 (ομάδα θεραπείας)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	2.8 (ομάδα θεραπείας)	n=4 (ομάδα θεραπείας)
--	---------------------------	---	--------------------------	--------------------------

**Πίνακας 5:** Αποτελέσματα της μέτρησης των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα



**Διάγραμμα 4:** Διάγραμμα «χωνί» (funnel plot) για τη μέτρηση των *μακροφάγων* στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα



**Διάγραμμα 5:** Διάγραμμα «δάσος» (forest plot) για τη μέτρηση των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα

Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων αυτών δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P=0.87$ ) στον αριθμό των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα έπειτα από τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών. Η τιμή του  $I^2$  είναι 47% , γεγονός που υποδεικνύει τη ύπαρξη χαμηλής ετερογένειας μεταξύ των μελετών.

Η μέση διαφορά μεταξύ των μετρήσεων χωρίς τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών (συγκρίνοντας τα δεδομένα και των τριών μελετών) είναι 0.11 –με διάστημα εμπιστοσύνης (-1.19,-1.40-). Η τιμή αυτή μας υποδεικνύει πως η χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών δεν επηρεάζει τον αριθμό των μακροφάγων που διηθούν τον πνεύμονα. Οπότε, η υπόθεση ότι η χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών μειώνει τον αριθμό των μακροφάγων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, δεν επαληθεύτηκε.

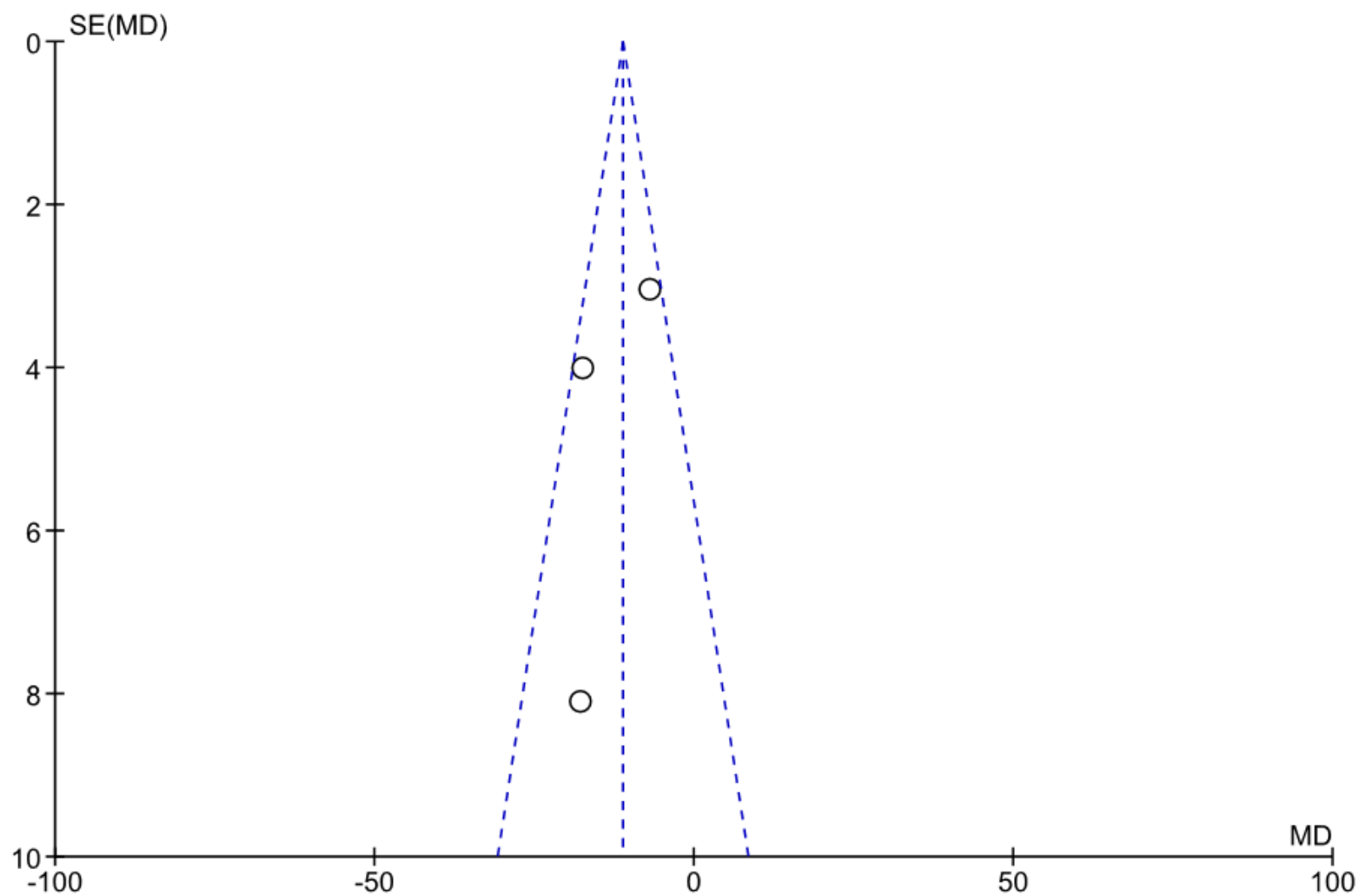
### **15.3 Αριθμός ουδετεροφίλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα**

Στην ίδια γραμμή με τα προηγούμενα κινήθηκε και η μετα-ανάλυση των μετρήσεων των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, με ή χωρίς τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών. Από τις 4 μελέτες που προέβησαν στις μετρήσεις των ουδετερόφιλων, μόνο οι 3 μπόρεσαν να συμπεριληφθούν στη μετα-ανάλυση.

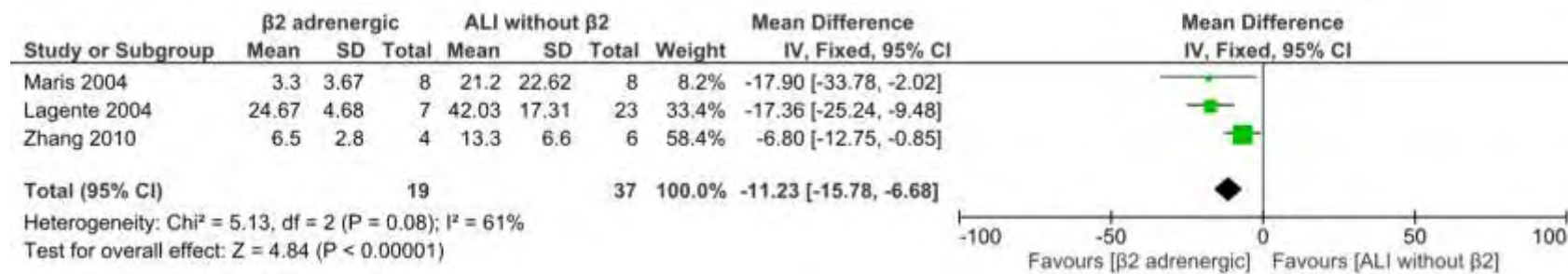
Οι μετρήσεις που εξήχθησαν από τις μελέτες και εδώ ήταν οι μέσες τιμές, το τυπικό σφάλμα, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πείραμα. Σε όσες μελέτες δεν αναφερόταν η τυπική απόκλιση, μετρήθηκε από την αντίστοιχη εξίσωση που δίνονταν στο τυπολόγιο του CAMARADES. Τα αποτελέσματα κάθε μελέτης για τη συγκεκριμένη μέτρηση φαίνονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 6**).

Μελέτη	Μέση τιμή (μέτρησης του αριθμού των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπικό σφάλμα (μέτρησης του αριθμού των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Τυπική Απόκλιση (μέτρησης αριθμού των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα)	Αριθμός Ζωικών μοντέλων (n=)
<b>Lagente και συν. 2004</b>	42.03 (ομάδα ελέγχου)	3.61 (ομάδα ελέγχου)	17.31 (ομάδα ελέγχου)	n=23 (ομάδα ελέγχου)
	24.67 (ομάδα θεραπείας)	1.77 (ομάδα θεραπείας)	4.68 (ομάδα θεραπείας)	n=7 (ομάδα θεραπείας)
<b>Maris και συν. 2004</b>	21.2 (ομάδα ελέγχου)	8 (ομάδα ελέγχου)	22.62 (ομάδα ελέγχου)	n=8 (ομάδα ελέγχου)
	3.3 (ομάδα θεραπείας)	1.3 (ομάδα θεραπείας)	3.67 (ομάδα θεραπείας)	n=8 (ομάδα θεραπείας)
<b>Zhang και συν. 2010</b>	13.3 (ομάδα ελέγχου)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	6.6 (ομάδα ελέγχου)	n=6 (ομάδα ελέγχου)
	6.5 (ομάδα θεραπείας)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	2.8 (ομάδα θεραπείας)	n=4 (ομάδα θεραπείας)

**Πίνακας 6:** αποτελέσματα μέτρησης ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικόέκπλυμα



**Διάγραμμα 6:** Διάγραμμα «χωνί» (funnelplot) της μέτρησης των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικόέκλυμα



**Διάγραμμα 7:** Διάγραμμα «δάσος» (forestplot) της μέτρησης των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικόέκπλυμα

Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων αυτών αναδείχθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0.00001$ ) στον αριθμό των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα μετά τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών και συγκεκριμένα στατιστικά σημαντική μείωση του αριθμού τους. Η τιμή του  $I^2$  ήταν 61%, γεγονός που υποδεικνύει μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών.

Η μέση διαφορά μεταξύ των μετρήσεων χωρίς τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών (συγκρίνοντάς τα δεδομένα των τριών μελετών) είναι -11.23 με διάστημα εμπιστοσύνης (-15.78, -6.68). Η τιμή αυτή υποδεικνύει πως η χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών επηρεάζει τον αριθμό των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Οπότε, η υπόθεση πως η χορήγηση των  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών μειώνει τον αριθμό των ουδετερόφιλων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, επαληθεύτηκε.

#### **15.4 Κάθαρση κυψελιδικού υγρού**

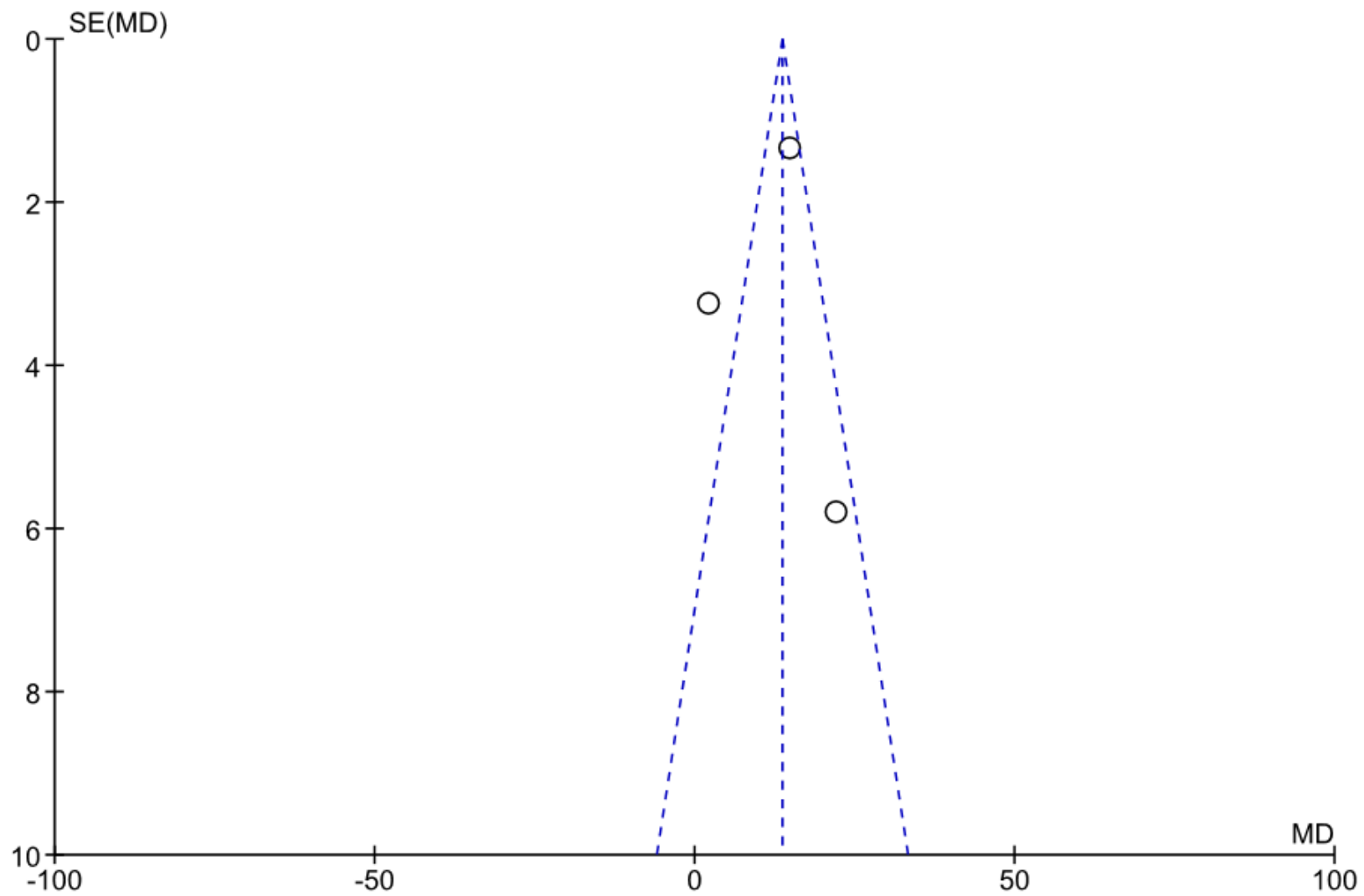
Από τις 8 μελέτες που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση, οι 4 μέτρησαν την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού με και χωρίς τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών. Από τις μελέτες αυτές η μία δεν προσδιόριζε με ακρίβεια τον αριθμό των ζωικών μοντέλων που συμμετείχαν στην ομάδα ελέγχου, οπότε δεν μπόρεσε να συμπεριληφθεί στη μετα-ανάλυση.

Οι μετρήσεις που εξήχθησαν από τις μελέτες -και εδώ- ήταν οι μέσες τιμές, το τυπικό σφάλμα, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πείραμα. Σε όσες μελέτες δεν αναφερόταν η τυπική απόκλιση, μετρήθηκε από την αντίστοιχη εξίσωση που δίνονταν στο τυπολόγιο του CAMARADES. Τα αποτελέσματα κάθε μελέτης για τη συγκεκριμένη μέτρηση φαίνονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 7**).

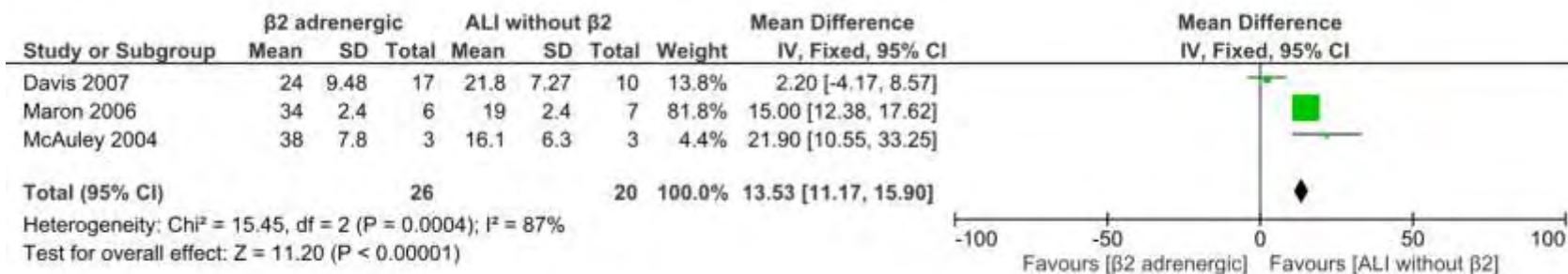


Μελέτη	Μέση τιμή (μέτρησης της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού)	Τυπικό σφάλμα (μέτρησης της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού)	Τυπική Απόκλιση (μέτρησης κάθαρσης κυψελιδικού υγρού)	Αριθμός Ζωικών μοντέλων (n=)
<b>Davis και συν. 2007</b>	21.8 (ομάδα ελέγχου)	2.3 (ομάδα ελέγχου)	7.27 (ομάδα ελέγχου)	n=10 (ομάδα ελέγχου)
	24 (ομάδα θεραπείας)	2.3 (ομάδα θεραπείας)	9.48 (ομάδα θεραπείας)	n=6 (ομάδα θεραπείας)
<b>Maron και συν. 2006</b>	19 (ομάδα ελέγχου)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης)	2.4 (ομάδα ελέγχου)	n=7 (ομάδα ελέγχου)
	34 (ομάδα θεραπείας)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	2.4 (ομάδα θεραπείας)	n=6 (ομάδα θεραπείας)
<b>McAuley &amp; Frank και συν. 2004</b>	16.1 (ομάδα ελέγχου)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	6.3 (ομάδα ελέγχου)	n=3 (ομάδα ελέγχου)
	38 (ομάδα θεραπείας)	Δίνονταν κατευθείαν η τιμή της τυπικής απόκλισης	7.8 (ομάδα θεραπείας)	n=3 (ομάδα θεραπείας)

**Πίνακας 7:** Μέτρηση κάθαρσης κυψελιδικού υγρού



**Διάγραμμα 8:** Διάγραμμα «χωνί» της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού



**Διάγραμμα 9:** Διάγραμμα «δάσος» (forest plot) της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού

Από τη μετα-ανάλυση των δεδομένων της κάθαρσης κυψελιδικού υγρού, αναδείχτηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0.00001$ ) σε αυτή με τη χορήγηση β2 αδρενεργικών διεγερτών. Υπήρχε μεγάλη ετερογένεια μεταξύ των μελετών ( $I^2 = 87\%$ ).

Η διαφορά μεταξύ των μέσων τιμών των ομάδων με και χωρίς χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών ήταν 13.53 με διάστημα εμπιστοσύνης (11.17, 15.90). Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία, υποδεικνύεται πως η χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών αυξάνει την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού σε ζωικά μοντέλα με οξεία πνευμονική βλάβη. Επιβεβαιώνεται λοιπόν η υπόθεσή μας, πως η χορήγηση β2 αδρενεργικών διεγερτών αυξάνει την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού.

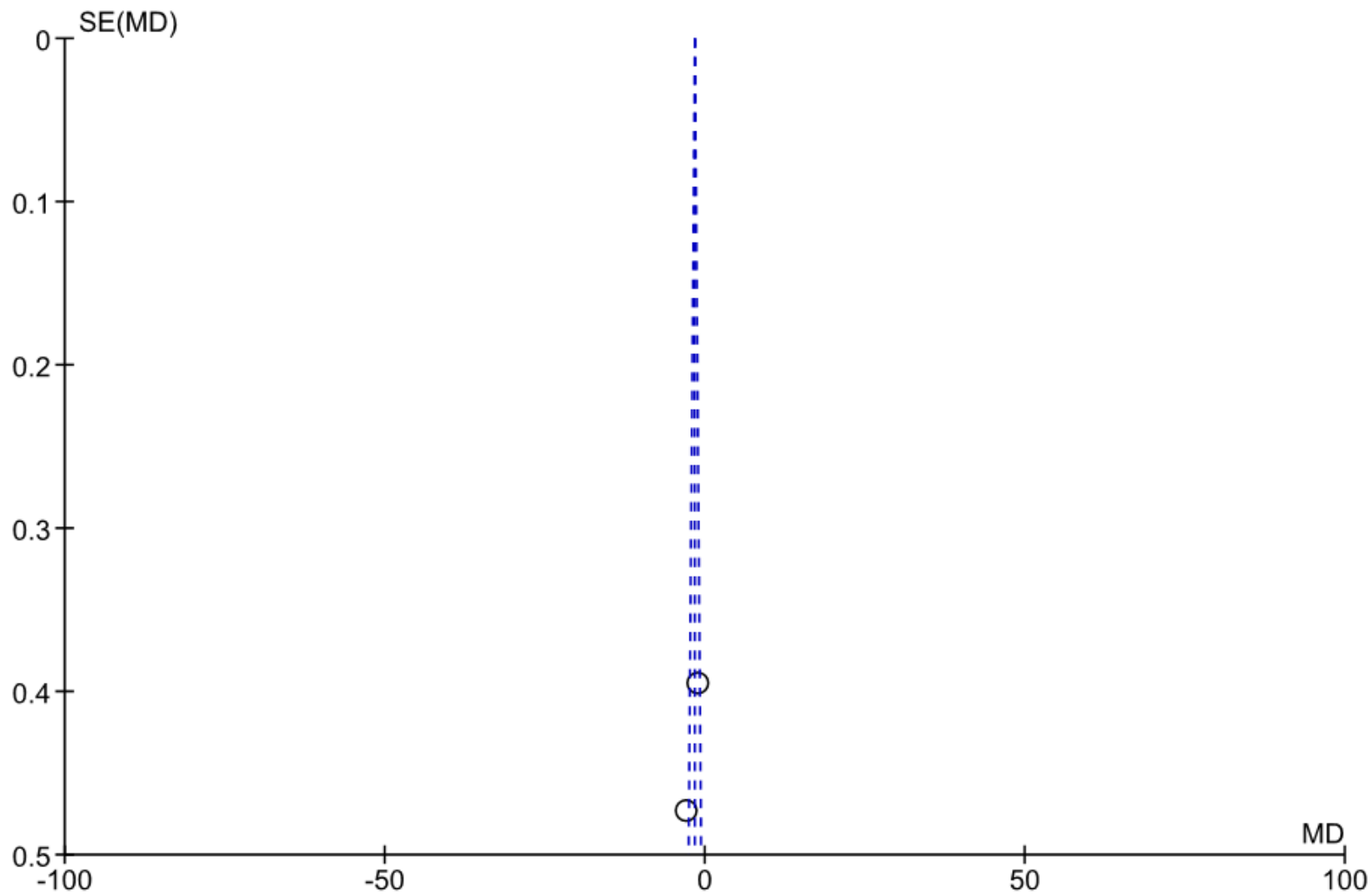
### **15.5 Λόγος υγρού βάρους/ξηρό βάρος των πνευμόνων**

Από τις 8 μελέτες που συμμετείχαν στη μετα-ανάλυση, οι 3 μετρούσαν τον συγκεκριμένο παράγοντα. Από αυτές τις 3, η μία δεν παρουσίαζε τον αριθμό των ζωικών μοντέλων στην ομάδα θεραπείας, οπότε δε συμπεριλήφθηκε στη μετα-ανάλυση.

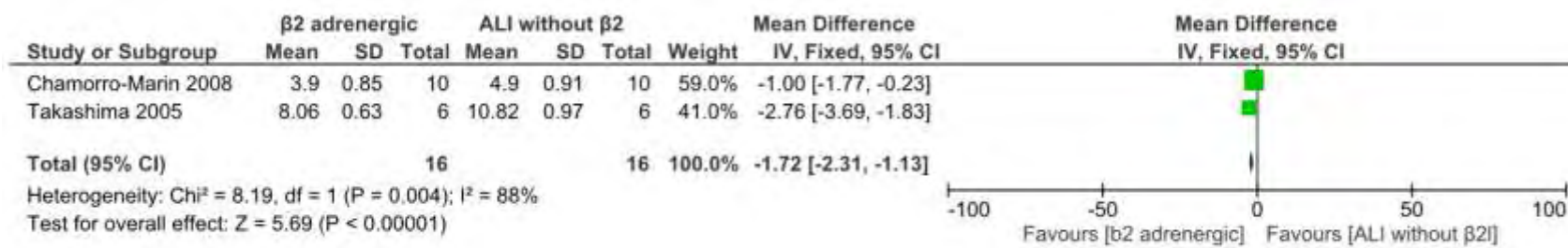
Οι μετρήσεις που εξήχθησαν από τις μελέτες -και εδώ- ήταν οι μέσες τιμές, το τυπικό σφάλμα, η τυπική απόκλιση και ο αριθμός των ζωικών μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν στο συγκεκριμένο πείραμα. Σε όσες μελέτες δεν αναφερόταν η τυπική απόκλιση, μετρήθηκε από την αντίστοιχη εξίσωση που δίνονταν στο τυπολόγιο του CAMARADES. Τα αποτελέσματα κάθε μελέτης για τη συγκεκριμένη μέτρηση φαίνονται αναλυτικά στον παρακάτω πίνακα (**πίνακας 8**).

Μελέτη	Μέση τιμή (λόγου υγρού/ ξηρό βάρους πνεύμονα)	Τυπικό σφάλμα (λόγου υγρού/ξηρού βάρους πνεύμονα)	Τυπική Απόκλιση (μέτρησης καθαράς κυψελιδικού υγρού)	Αριθμός Ζωικών μοντέλων (n=)
<b>Takashima, 2005</b>	10.82 (ομάδα ελέγχου)	0.4 (ομάδα ελέγχου)	0.97 (ομάδα ελέγχου)	n=6 (ομάδα ελέγχου)
	8.06 (ομάδα θεραπείας)	0.26 (ομάδα θεραπείας)	0.63 (ομάδα θεραπείας)	n=6 (ομάδα θεραπείας)
<b>Chamorro-Marin, 2007</b>	4.9 (ομάδα ελέγχου)	0.29 (ομάδα ελέγχου)	0.91 (ομάδα ελέγχου)	n=10 (ομάδα ελέγχου)
	3.9 (ομάδα θεραπείας)	0.27 (ομάδα θεραπείας)	0.85 (ομάδα θεραπείας)	n=10 (ομάδα θεραπείας)

**Πίνακας 8:** Μέτρηση λόγου υγρού/ξηρού πνεύμονα



**Διάγραμμα 8:** Διάγραμμα «χωνί» (funnel plot) του λόγου του βάρους υγρού/ ξηρού πνεύμονα



**Διάγραμμα 9:** Διάγραμμα «δάσος» (forest plot) του υγρού/ξηρού βάρους των πνευμόνων

Από τη μετα-ανάλυση των μετρήσεων του λόγου υγρού/ ξηρού βάρους πνεύμονα, αναδείχτηκε ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ( $P < 0.00001$ ) σε αυτό με τη χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών. Οι παρούσες μελέτες παρουσίασαν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους ( $I^2 = 88\%$ ).

Η διαφορά των μέσων τιμών των ομάδων με κι χωρίς χορήγηση  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών είναι -1.72 με διάστημα εμπιστοσύνης να είναι (-2.31, -1.13). Σύμφωνα με τα παραπάνω στοιχεία υποδεικνύεται ότι η χορήγηση των  $\beta_2$  αδρενεργικών αγωνιστών μειώνει το λόγο υγρού/ξηρό πνεύμονα. Τα δεδομένα επιβεβαιώνουν την υπόθεσή μας.



## 16.Συζήτηση

Η χρήση των β2 αδρενεργικών αγωνιστών ως παρέμβαση για την οξεία πνευμονική βλάβη (ALI) και το οξύ σύνδρομο αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS) είναι αμφιλεγόμενη (54). Τα δύο αυτά κλινικά σύνδρομα επιφέρουν φλεγμονή του αγγειακού συστήματος των πνευμόνων, η οποία με τη σειρά της προκαλεί αύξηση της αγγειακής διαπερατότητας. Ως αποτέλεσμα, εγκαθίσταται μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα. Η δράση των β2 αδρενεργικών αγωνιστών έχει θεωρηθεί ευεργετική σε ασθενείς που νοσούν από ALI/ARDS, καθώς προάγουν τη μεταφορά νατρίου και ύδατος -μέσω της αύξησης του ενδοκυτταρικού c-AMP- και αυξάνουν την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού. Η μείωση της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού σε ασθενείς με ALI, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατάληξης των ασθενών. Επιπροσθέτως υπάρχουν ενδείξεις πως η χορήγησή τους βελτιώνει την έκβαση των ασθενών με ALI, λόγω της βελτίωσης της διαπερατότητας τον πνευμονικού ενδοθηλίου σε πρωτεΐνες καθώς και τις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές τους (54).

Ποικίλα φάρμακα έχουν προταθεί για τη θεραπεία του ALI και του ARDS. Στα εν λόγω σύνδρομα η θνησιμότητα παραμένει υψηλή ( $\geq 30\%$ ) και για το λόγο αυτό έχουν διενεργηθεί αρκετές μελέτες, προκειμένου να προσδιοριστεί η ιδανική φαρμακευτική αντιμετώπιση. Σύμφωνα με μετα-ανάλυση που διενεργήθηκε από τους Singh και συν το 2014, οι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές ανήκουν στην κατηγορία φαρμάκων που ενώ αρχικά δημιουργούν υψηλές προσδοκίες για τα αποτελέσματά τους, τελικά απέτυχαν να ανταποκριθούν στις προσδοκίες που δημιούργησαν (54). Στην εν λόγω μετα-ανάλυση –των Singh και συν.- φάνηκε ότι δε βελτίωσαν τη θνησιμότητα ούτε κατάφεραν να μειώσουν τον αριθμό των ημερών που οι ασθενείς χρειάστηκαν μηχανική υποστήριξη της αναπνοής. Μάλιστα η δική τους μετα-ανάλυση οδήγησε στο συμπέρασμα ότι οι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές, όχι μόνο δεν ωφέλησαν τους συγκεκριμένους ασθενείς, αλλά αύξησαν και τη θνησιμότητα (μείωσαν τις ημέρες μέχρι να οδηγηθούν σε πολυοργανική ανεπάρκεια αλλά και τον αριθμό των ημερών χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής). Τέλος, από τη μετα-ανάλυση αναδείχτηκε ότι η χορήγησή τους αύξησε το κόστος της νοσηλείας των ασθενών και δε βελτίωσε την επιβίωση τους στις 28 ημέρες νοσηλείας. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα στοιχεία αποθαρρύνουν τη χρήση των β2 αδρενεργικών αγωνιστών σε ασθενείς με ALI/ARDS.

Σύμφωνα με μία μελέτη που αναφέρεται από τους Santori και συν, 2002, το 40% των ασθενών με ARDS, μπορούσε να επαναρροφήσει μερικώς το οίδημα των κυψελίδων, έπειτα από 12 ώρες μετά τη διασωλήνωση. Οι ασθενείς που το κατάφεραν αυτό, παρουσίασαν ταχύτερη βελτίωση της αναπνευστικής τους ανεπάρκειας καθώς και χαμηλότερη θνησιμότητα. Σύμφωνα με τον Santori και συν. 2002, η χορήγηση αλβουτερόλης -που ανήκει στους β2 αδρενεργικούς αγωνιστές- , φαινόταν να επηρεάζει θετικά την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού. Η επαρκής κάθαρση κυψελιδικού υγρού, συσχετίστηκε με μεγαλύτερη βελτίωση της οξυγόνωσης έπειτα από 24 ώρες, συνδυασμένη με μικρότερη ανάγκη μηχανικού αερισμού και χαμηλότερα ποσοστά νοσοκομειακής θνησιμότητας (5).

Ένα καλός δείκτης διαπερατότητας του επιθηλίου του πνεύμονα, είναι ο λόγος του οιδήματος προς τη συγκέντρωση πρωτεϊνών στο πλάσμα. Σύμφωνα με τον Santori και συν, 2002, οι β2 αδρενεργικοί διεγέρτες αποτελούν μία δελεαστική θεραπευτική επιλογή, λόγω της ήδη εκτεταμένης χρήσης τους στην κλινική πρακτική που δεν παρουσιάζουν σημαντικές παρενέργειες. Επιπροσθέτως φαίνεται να ενισχύουν την απομάκρυνση ύδατος από τους πνεύμονες, βοηθώντας έτσι την αποκατάσταση της αγγειακής τους διαπερατότητας. Σύμφωνα με τους ίδιους συγγραφείς η αύξηση της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού με τη χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών, είναι ήδη αποδεδειγμένη σε ζωικά μοντέλα (5).

Στην κλινική μελέτη της εθνικού ινστιτούτου καρδιάς, πνευμόνων και αίματος και του δικτύου των κλινικών δοκιμών για το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας -η οποία διενεργήθηκε σε 282 ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη προκληθείσα από μηχανικό αερισμό- η αλβουτερόλη δεν κατάφερε να μειώσει στατιστικά σημαντικά της ημέρες χωρίς μηχανική υποστήριξη της αναπνοής, ούτε κατάφερε να μειώσει τη θνησιμότητα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο. Εν αντιθέσει, αύξησε την καρδιακή συχνότητα, σε σχέση με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο. Το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης ήταν πως η χορήγηση β2 αδρενεργικού διεγέρτη και συγκεκριμένα αλβουτερόλης δε συνιστάται σε ασθενείς με οξεία πνευμονική βλάβη, καθώς δε φάνηκε να βελτιώνει τις μελετώμενες συνιστώσες (34).

Η οξεία πνευμονική βλάβη και το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας αποτελούν σύνθετα σύνδρομα καθώς οι βλάβες στους πνεύμονες προκαλούνται τόσο λόγω της φλεγμονής όσο και λόγω του καταρράκτη πήξης. Η κάθαρση του κυψελιδικού οιδήματος γίνεται με ενεργή μεταφορά ύδατος και νατρίου από τις κυψελίδες στο διάμεσο χώρο του πνεύμονα. Σύμφωνα με τον Groshaus και συν. 2004, πληθώρα μελετών υποδεικνύουν πως οι β2 αδρενεργικοί διεγέρτες παρουσιάζουν ποικίλες ευεργετικές επιδράσεις στην οξεία πνευμονική βλάβη όπως η αυξημένη κάθαρση του κυψελιδικού υγρού, οι αντιφλεγμονώδεις δράσεις και η βρογχοδιαστολή. Μέσω της μελέτης της φυσιολογίας του οιδήματος των κυψελίδων σε έδαφος οξείας πνευμονικής βλάβης, αναδεικνύεται ότι οι κυτταρικοί μηχανισμοί είναι υψίστης σημασίας στη θεραπεία της οξείας πνευμονικής βλάβης. Αρκετοί από αυτούς

τους μηχανισμούς φαίνεται να βελτιώνονται με τη χορήγηση β2 αδρενεργικών διεγερτών. Εν συνεχεία, οι συγγραφείς αναφέρουν ότι οι προκλινικές μελέτες για την επίδραση των β2 αδρενεργικών διεγερτών σε ζωικά μοντέλα με οξεία πνευμονική βλάβη και οξύ σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, ανοίγουν ένα συναρπαστικό ορίζοντα θεραπευτικών επιδράσεων (55).

Σύμφωνα με τον Manocha και συν. 2006, τα οφέλη της σαλβουταμόλης είναι δοσοεξαρτώμενα καθώς φάνηκε πως η υψηλή δόση (3.72 mg) σαλβουταμόλης αύξησε περισσότερο τις ημέρες επιβίωσης και τις ημέρες χωρίς οξεία πνευμονική βλάβη σε σχέση με τη χορήγηση χαμηλής δόσης (0.64mg) σαλβουταμόλης (39).

Σύμφωνα με την ανασκόπηση του Lee το 2009, οι μελέτες των β2 αδρενεργικών διεγερτών για το ALI και το ARDS, έχουν φανεί ασυνεπείς καθώς άλλες παρουσιάζουν τους β2 αδρενεργικούς διεγέρτες με θετικές επιδράσεις στα προαναφερθέντα σύνδρομα, ενώ άλλες τους παρουσιάζουν να μην προκαλούν κάποιο στατιστικά σημαντικό όφελος. Από μελέτες έχει φανεί πως ίσως η θετική ινότροπος δράση των β-αγωνιστών επηρεάζει αρνητικά τους ασθενείς με ALI και είναι μία παράμετρος η οποία οφείλει να αποσαφηνιστεί στο μέλλον με τη διενέργεια αντίστοιχων μελετών (56).

Οι Lakshiminarayana και συν 2012, πραγματοποίησαν μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, η οποία βρίσκεται στην 3<sup>η</sup> φάση της κλινικής δοκιμής η οποία χρησιμοποίησε αερολυμένη αλβουτερόλη (5mg) ή αλατούχο εικονικό φάρμακο. Στην εν λόγω μελέτη φάνηκε πως η χορήγηση αλβουτερόλης μείωσε τις ημέρες νοσηλείας στη ΜΕΘ και αύξησε την καρδιακή συχνότητα κατά περίπου 5 σφίξεις το λεπτό. Από τα ευρήματα τους, οι συγγραφείς κατέληξαν πως η αερολυμένη αλβουτερόλη δεν βελτιώνει κλινικά τους ασθενείς με ALI, άρα και δεν μπορεί να συνιστάται για τη θεραπεία της ALI (57).

Οι μελέτες σχετικά με τους β2 αδρενεργικούς διεγέρτες έχουν αποδείξει πως προκαλούν αύξηση της κάθαρσης του κυψελιδικού υγρού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα για τη δράση τους σε πνεύμονα που έχει υποστεί βλάβη. Στη μελέτη των Hamacher και συν. 2009, φάνηκε πως η τερβουταλίνη σε υψηλή δόση βελτιώνει αισθητά τη δυσλειτουργία των πνευμόνων. Οι συγγραφείς κατέληξαν πως μέρος αυτής της βελτίωσης μπορεί να οφείλεται στην ενεργοποίηση της μεταφοράς επιθηλιακού νατρίου. Έτσι, υποδεικνύεται η σημασία της μεταφορά του κυψελιδικού υγρού στο μοντέλο της οξείας πνευμονικής βλάβης (58).

Οι ερευνητές Ware και Matthay –όπως αναφέρει από τον Budinger και τους συν. 2014- επιβεβαίωσαν ότι στην πλειονότητα των ασθενών με ARDS, η διατήρηση της φυσιολογικής κάθαρσης κυψελιδικού υγρού, συνδέεται με την καλύτερη έκβαση των ασθενών. Η διέγερση των β2 αδρενεργικών υποδοχέων, τόσο σε ζωικά μοντέλα όσο και σε ανθρώπινα κύτταρα, αυξάνει τη μεταφορά του νατρίου μέσω κυψελιδικού επιθηλίου για τη βελτίωση της κάθαρσης του κυψελιδικού οιδήματος. Η κλινική μελέτη που σχεδίασαν ο Budinger και συν, 2014 τερματίστηκε λόγω μιας προκαταρκτικής ανάλυσης η οποία έδειξε ότι αυξάνεται η θνησιμότητα στις 28 ημέρες, ασθενών που έλαβαν θεραπεία με σαλβουταμόλη σε σχέση με το εικονικό φάρμακο (59).

Η χορήγηση αερολυμένης τερβουταλίνης στα ζωικά μοντέλα, φαίνεται να βελτίωσε την ανταλλαγή αερίων(60).

Στη μελέτη των Wang και συν. 2004, το σημαντικότερο εύρημα ήταν πως σε οξεία πνευμονική βλάβη, προκληθείσα από αέριο χλώριο, η αερολυμένη τερβουταλίνη συνδυασμένη με βουδεσονίδη, βελτίωσε την ανταλλαγή των αερίων και μείωσε το πνευμονικό οίδημα περισσότερο από ότι θα μειωνόταν μόνο με τη χορήγηση τερβουταλίνης. Η χρησιμοποιούμενη δόση β2 αδρενεργικού αγωνιστή επιλέχτηκε με βάση την αγωγή που χορηγείται για την αντιμετώπιση του άσθματος. Αυτή η δόση φάνηκε ασφαλής για χοίρους και δε φάνηκε να προκαλεί σημαντική ταχυκαρδία σε σχέση με την ομάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο. Επιπροσθέτως στην ομάδα που έλαβε τερβουταλίνη, παρατηρήθηκε μικρότερο πνευμονικό οίδημα (60).

Στη δική μας μετα-ανάλυση εξήχθησαν δεδομένα σχετικά με την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού, τη μέτρηση κυττάρων στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (συνολικά λευκοκύτταρα, ουδετερόφιλα και μακροφάγα) και ο λόγος υγρού προς ξηρό πνεύμονα. Διενεργώντας τη δική μας μελέτη παρατηρήσαμε ότι οι μελέτες που αναλύσαμε παρουσίαζαν μεγάλη ετερογένεια μεταξύ τους, γεγονός που έθετε περιορισμούς ως προς το είδος των τελικών σημείων που θα μετα-αναλύονταν. Τα δεδομένα μας ανέδειξαν πως με τη χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών η κάθαρση του κυψελιδικού υγρού αυξάνεται. Ωστόσο, δεδομένα όπως η επιρροή της χορήγησης β2 αδρενεργικών διεγερτών στην επιβίωση των ζωικών μοντέλων, δεν μπόρεσαν να αναλυθούν καθώς τέτοιου είδους μετρήσεις διενεργήθηκαν μόνο σε μία από τις επιλεγμένες μελέτες. Στη βιβλιογραφία οι ερευνητές φαίνεται να διαφωνούν ως προς την ασφάλεια της χορήγησης των β2 αδρενεργικών αγωνιστών στην οξεία πνευμονική βλάβη. Η δική μας μετα-ανάλυση δεν περιείχε δεδομένα που θα μπορούσαν να αξιολογήσουν την ασφάλεια των εν λόγω φαρμάκων. Ωστόσο, στη δική μας μελέτη φάνηκε πως η χορήγηση β2 αδρενεργικών αγωνιστών, βελτιώνει τα καταληκτικά σημεία που αφορούσαν την κάθαρση του κυψελιδικού υγρού, το λόγο υγρού προς ξηρό πνεύμονα καθώς και τον συνολικό αριθμό κυττάρων στο

βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα. Ωστόσο, προκειμένου να μπορέσουν να χρησιμοποιηθούν οι β2 αδρενεργικοί αγωνιστές στην αντιμετώπιση της οξείας πνευμονικής βλάβης ως θεραπευτική στρατηγική, απαιτείται η διενέργεια επιπλέον μελετών.

Η διενέργεια μετα-αναλύσεων σε προ-κλινικές μελέτες μας βοηθά να σχεδιάσουμε και να διενεργήσουμε πιο στοχευμένες κλινικές μελέτες. Με τη διενέργεια μετα-αναλύσεων προκλινικών μελετών, αξιολογείται η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας σε προκλινικό επίπεδο και ως εκ τούτου αναδεικνύεται αν χρήζει να δοκιμαστεί και σε επίπεδο κλινικής μελέτης. Με τον τρόπο αυτό εξοικονομείται χρόνος και πόροι στο κυνήγι εύρεσης μιας νέας θεραπείας.

## Βιβλιογραφία

1. Wong H.R. and Shanley T.P. Molecular Biology of Acute Lung Injury, First Edition, New York, USA, 2001, Springer Science & Business Media New York
2. He et al, Nicorandil Attenuates LPS-Induced Acute Lung Injury by Pulmonary Endothelial Cell Protection via NF- $\kappa$ B and MAPK Pathways, Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2019 Mar 10;2019:4957646
3. Zhao X, He J., Xie G., Xu S., Xie J., Chen Y., Wu H. Genetic variations in inflammation-related genes and their influence on the susceptibility of pediatric acute lung injury in a Chinese population, Gene; 2018; Volume 687; pages 16-22.
4. Patel V. Roy S.B. Mehta H.J. Joo M. Sadikot R.T. Alternative and natural therapies for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome, BioMed Research International, 2018, Volume 2018.
5. Santori C. Matthay M.A. Alveolar epithelial fluid transport in acute lung injury: new insights, Eur Respir J 2002; 200; 1299-1313
6. Matute-Bello G. Frevert C. Martin T. Animal models of acute lung injury. 2008, Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 295; L379-L399.
7. Chen Y. Guo S. Jiang K. Wang Y. Yang M. Guo M. Glycitin alleviates lipopolysaccharide-induced acute lung injury via inhibiting NF- $\kappa$ B and MAPKs pathway activation in mice, 2019, International Immunopathology 75 (2019) 105749.
8. Wang P., Hou Y., Zhang W., Zhang H., Che X., Gao Y., Liu Y., Yang D., Wang J., Xiang R., Zhao M., Yang J. Pseudoginsenoside-F11 Attenuates Lipopolysaccharide-Induced Acute Lung Injury by Suppressing Neutrophil Infiltration and Accelerating Neutrophil Clearance, Inflammation – Part of Springer Nature, 2019
9. Kaminsky. The Netter Collection of Medical Illustration, Respiratory System, Volume 3, Second edition, Saunders Edition, Elsevier, Philadelphia, U.S.
10. Bosmann M. Graileer J.J. Zhu K. Matthay M.A. Sarmaa J.V. Zetoune S. Ward P.A. Anti-inflammatory effects of  $\beta$ 2 adrenergic receptor agonists in experimental acute lung injury The FASEB Journal; 2012; 26; 2137-2144
11. Bonniaud P. Fabre A. Frossard N. Guignabert C. Inman M. Kuebler W. Maes T. Shi W. Stampfli M. Uhlig S. White E. Witzenrath M. Beallay PS. Crestani B. Eickelberg O. Fehrenbach H. Guenther A. Jenkins G. Joos G. Magnan A. Maitre B. Maus U. Reinhold P. Vernooij J. Richeldi L. Kolb M.

Optimising experimental research in respiratory diseases: an ERS statement, 2018, *Eur Respir J* 2018;51;1702133.

**12.**Raghavendran K. Napolitano LM. ALI and ARDS: Challenges and Advances. *Crit Care Clin*, 2011; 27(3):429-437.

**13.**Calfee C. Matthay M. Nonventilatory Treatments for acute lung injury and ARDS. *Chest*. 2007;131(3):913-920.

**14.**Torbic H, Duggal A. Antipsychotics, Delirium, and Acute Respiratory Distress Syndrome: What Is the Link?, *Pharmacotherapy*; 2018 Apr;38(4):462-469

**15.**Heuer JF. Mirschel M. Bleckmann A. Quintel M. Moerer O. Interhospital transport of ARDS patients on extracorporeal membrane oxygenation, *Journal of Artificial Organs*; 2019, Volume 22; Issue 1; pp 53-60.

**16.**Shaw TD. McAuley DF. O’Kane C. , Emerging drugs for treating the acute respiratory distress syndrome, *Expert Opinion on Emerging Drugs*;2019

**17.**Nanchahal RS. Truwit JD. Recent advances in understanding and treating acute respiratory distress syndrome, 2018, *F1000Research*:1322

**18.**Biehl M. Ahmed A. Kashyap R. Barwise A. Gajic O. The Incremental Burden of Acute Respiratory Distress Syndrome: Long-term Follow-up of a population-based nested case-control study, *Mayo Clinic Proceedings*, 2018;1-8

**19.**McIntyre I.A. Moher D. Fergusson D.A. Sullivan K.J. Mei S.H.J. Lalu M. Marshall J. Mcleod M. Griffin G. Grimshaw J. Turgeon A. Avey M.T. Rudnicki M.A. Jazi M. Fishman J. Stewart D.J. Canadian Critical Care Translational Biology Group. Efficacy of Mesenchymal Stromal Cell Therapy for Acute Lung Injury in Preclinical Animal Models: A Systematic Review, *PLOS ONE*, 2016.

**20.**Schnapp L.M. Feghali-Bostwick C. *Acute Lung Injury and Repair- Scientific Fundamentals and Methods*, 2017, Springer International Publishing, Switzerland.

**21.**Abe T. Madotto F. Pham T. Nagata I. Uchida M. Tamiya N. Kurahashi K. Bellani G. Laffey J. Epidemiology and patterns of tracheostomy practice in patients with acute respiratory distress syndrome in ICUs across 50 countries; *Critical Care*; 2018; 22:195

**22.**Kyeremanteng K. Gagnon LP. Robidoux R. ThavornK., Chaudhuri D. Kobewka D. Kress JP. Cost analysis of Noninvasive Helmet Ventilation Compared with use of noninvasive face mask in ARDS, *Canadian Respiratory Journal*; 2018

23. Dodoo-Schittko F. Brandstetter S. Brandl M. Blecha S. Quintel M. Weber-Carstens S. Kluge S. Kirschning T. Muders T. Bercker S. Ellger B. Arndt C. Meybohm P. Adamzik M. Goldmann A. Karagiannidis C. Bein T. Apfelbaacher C. German-wide prospective DACAPO cohort of survivors of the acute respiratory distress syndrome (ARDS): a cohort profile, *BMJ Open*; 2018;8:e019342.
24. Claesson J. Freundlich M. Gunnarson I. Laake J.H. Vandvik P.O. Varpula T. Aasmundstad T.A. Scandinavian clinical practice guideline on mechanical ventilation in adults with the acute respiratory distress syndrome, *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 59 (2015) 286-297
25. Fan E. Sorbo LD. Golighe E.C. Hodgson C.L. Munshi L. Waalkey A.J. Adhikari N. Amato M. Branson R. Brower RG. Ferguson N.D. Gajic O. Gattinoni L. Hess D. Mancebo J. Neade O. McAuley D.F. Pesenti A. Ranieri V. Rubenfeld., Rubin E. Seckel M. Slutsky A.S. Talmor D. Thomson B. Wunsch H. Uleryk E. Brozek J. Brochard L.J. American Thoracic Society, European Society of Intensive Care Medicine and Society of Critical Care Medicine. An official American Thoracic Society/European Society of Intensive Care Medicine/Society of Critical Care Medicine Clinical Practice Guideline: Mechanical Ventilation in Adult Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome, 2017, *American journal Respiratory Critical Care Med* Vol 195, Iss 9, pp 1253-1263.
26. Azoulay E. Lemiale V. Mourvillier B. Garrouste-Orgeas M. Schwebel C. Ruckly S. Argaud L. Cohen Y. Souweine B. Papazian L. Reignier J. Marcotte G. Siami S. Kallel H. Darmon M. Timsit J. Management and outcomes of acute respiratory distress syndrome patients with and without comorbid conditions, *Intensive Care Medicine*, 2018, Volume 44, Issue 7, pp 1050-1060.
27. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems*, Ninth Edition, 2013, USA
28. Multu G. Factor P. Alveolar epithelial  $\beta$ 2-adrenergic Receptors. 2008, *Am J Respir Cell Mol Biol*, Vol 38. Pp 127-134.
29. Katzung B., Masters S., Trevor A. *Basic & Clinical Pharmacology*, twelfth edition, Mc Graw Hill Medical, USA.
30. Tripathi KD, *Essentials of medical Pharmacology*, Sixth edition, New Delhi India, 2008
31. Hsu E., Bajaj T. *Beta 2 Agonists*, StatPearls Publishing; 2019
32. Adams M.P., Holland L.N., Urban C.Q. *Pharmacology for Nurses, A pathophysiologic Approach*, Fourth edition, Pearson education, 2014, USA.
33. Lemiere C. Bai T. Balter M. Bayliff C. Becker A. Boulet LP. Bowie D. Cartier A. Chapman K. Cowie R. Coyle S. Cockcroft D. Ducharme FM. Ernst P. Finlayson S. FitzGerald JM, Hargreave FE, Hogg D.



Kaplan A. Kim H. Kelm C. O'Byrne P. Sears M. Markham AW. Canadiadn Adult Consensus Group of the Canadian Thoracic Society, Adult Asthma Consensus Guidelines update 2003. Can Respir J, 2004, May-Jun;11 9A-18A.

**34.**Matthay M. Robriquet L. Fang X. Alveolar Epithelium Role in Lung Fluid Balance and Acute Lung Injury. 2005 Proc Am Thorac Soc, Vol 2 pp 206-213

**35.**Baloglu E. Reingruber T. Bartsch P. Mairbaur H.  $\beta$ 2-adrenergics in Hypoxia Desensitize Receptors but Blunt Inhibition of Reabsorption in Rat Lungs, 2011, American Journal Respiratory Cell Molecular Biology, Vol 45, pp 1059-1068, 2011

**36.**Malerba M., Radaeli A., Montuschi P., Babu K.S., Morjaria J.B. (2017) Investigational beta-2 adrenergic agonists for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. Expert Opinion on Investigational Drugs, 26(3), 319-329

**37.**Williams L. Wilkins Clinical Pharmacology made incredibly easy, Third edition, Wolters Kluwer, USA

**38.**Stempel D. Raphiou I. Kral K. Yeakey A. Emmelt A. Prazma C. Buaron K. Pascoe S. Serious Asthma Events with Fluticasone plus Salmeterol versus fluticasone alone, 2016, The New England Journal of Medicine, 374;19

**39.**Manocha S. Gordon A.C. Salehifar E. Groshaus H. Walley K.R. Russell J.A. Inhaled beta-2-agonist salbutamol and acute lung injury: an association with improvement in acute lung injury, Critical Care 2006, 10:1

**40.**Λουκέρη Α.Α. Καμπόλης Χ.Φ. Τάτσης Η. Λουκέρη Π. Τζαγκαράκη Α. Κρυθρεώτης Π. Εισπνεόμενοι  $\beta$ 2-διεγέρτες και  $\beta$ -αποκλειστές σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και καρδιαγγειακές συνοσηρότητες: θεραπευτικά διλήμματα, μύθοι και πραγματικότητες 2013, ΠΝΕΥΜΩΝ Τεύχος 1<sup>ο</sup>, Τόμος 26<sup>ος</sup>, Ιανουάριος –Μάρτιος 2013

**41.**Brunetti L. Poiani G. Dhanaliwala F. Poppiti K. Kang H. Suh D. Clinical outcomes and treatment cost comparison of levalbuterol versus albuterol in hospitalized adults with chronic obstructive pulmonary disease or asthma, 2015, American Journal Health-Syst Pharm- Vol 72.

**42.**Virk M. Hotz J. Khemani R. Newth C. Ross P. Change in Oxygen Consumption Following Inhalation of Albuterol in Comparison with Levalbuterol in Healthy Adult Volunteers, 2017, Lung, Vol. 195, Issue 2, pp 233-239.

**43.**Jacobson G. Hostrup M. Terbutaline” level the playing field for inhaled  $\beta$ 2-agonists by introducing a dosing and urine threshold, 2016, British Journal Sports Medicine.

44. Beng H. Zhang H. Jayachandra R. Li J. Wu J. Tan W. Enantioselective resolution of Rac-terbutaline and evaluation of optically pure R-terbutaline hydrochloride as an efficient anti-asthmatic drug, *Chirality*, 2018;1-10.
45. Sharma M. Patterson L. Chapman E. Flood P.M. Salmeterol; A long Acting  $\beta_2$ -adrenergic receptor agonist inhibits macrophage activation by lipopolysaccharide from *porphyromonasGingivalis*, 2017, *Journal of Periodontology*
46. Anwwar M.M. El-Haggag R.S. Zagahary W.A. Salmeterol Xinafoate, Profiles of Drug Substances, Excipients, and Related Methodology, 2015
47. Popov T. De Niet S. Vanderbist F. Budesonide/Salmeterol in Fixed-Dose Combination for the treatment of Asthma, 2015, *Expert Review of Respiratory Medicine*
48. Rouse B. Chaimani A. Li T. Network meta-analysis: an introduction for clinicians, *Intern Emerg Med*, 2017; 12(1):103-111
49. Bashir Y. Conlon KC. Step by step guide to do a systematic review and meta-analysis for medical professionals, *Ir J Med Sci*; 2018;187(2):447-452
50. Moher D. Liberati A. Tetzlaff J. Altman D. The PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analyses: The PRISMA Statement, *Journal of Clinical Epidemiology* 62 (2009); 1006-1012.
51. Vesterinen H.M., Sena E.S., Egan K.J., Hirst T.C., Churolov L., Currie G.L., Antonic ., Howells D.W., Macleod M.R. Meta-analysis of data from animal studies: A practical guide, *Journal of Neuroscience Methods* 221 (2014) 92-102.
52. Haidich A.B. Meta-analysis in medical research, *Hippokratia*, 2010 Dec; 14 (Suppl 1): 29-37
53. Τσακρακλίδης Β. Γουργουλιάνης Κ.Ι. Γερμενής Α.Ε. Σκαπινάκης Π. Ιατρική Γραφή και Λόγος, Γ' έκδοση, 2012, Ιατρικές Εκδόσεις Βήτα, Αθήνα.
54. Singh B. Tiwari A.K. Singh K. Singh S. Ahmed A. Erwin P. Franco P.M.,  $\beta_2$  agonist for the treatment of acute lung injury: A systematic Review and Meta-Analysis, *Respiratory Care*, 2014, Vol 59, No 2.
55. Groshaus H. Mnocha S. Waley K. Russel J. Science ReviewQ Mechanisms of beta-receptor stimulation-induced improvement of acute lung injury and pulmonary edema, *Critical Care* 2004, 8:234-242
56. Lee J.W.  $\beta_2$  adrenergic agonists in acute lung injury? The heart of the matter, *Critical Care* 2009, 13:1011

57. Lakshminarayana P. Kahn J.M. First do no harm: surrogate endpoints and the lesson of  $\beta$ -agonists in acute lung injury, *Critical Care* 2012, 16:314
58. Hamacher J. Lucas R. Stammberger U. Wendel A. Terbutaline improves ischemia-Reperfusion injury after left-sided orthotopic rat lung transplantation, *Experimental Lung Research*, 35:175-185, 2009
59. Budinger S. Multu M.  $\beta$ 2-Agonists and acute respiratory distress syndrome, 2014, *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 189;6:624-625.
60. Budinger GR. Multu GM.  $\beta$ 2 agonists and acute respiratory distress syndrome, *Am J Respir Crit Care Med*; 2014; 15;189(6):624-5
61. Wang J. Zhang L. Walther S.M. Administration of aerosolized terbutaline and budesonide reduces chlorine gas-induced acute lung injury, *The Journal of TRAUMA Injury, Infection and critical care* 2004;56:850-862
62. Maron MB. Folkesson H.G. Stader S.M. Hodnichak C.M. Impaired alveolar liquid clearance after 48-h isoproterenol infusion spontaneously recovers by 96h of continuous infusion, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 291;252-256, 2006
63. Zhang W. Fievez L. Zhang F. Cheu E. Antoine N. Delguste C. Zhang Y. Rong W. Bureau F. Advenier C. Gustin P. Effects of formoterol and ipratropium bromide on repeated cadmium inhalation-induced pulmonary inflammation and emphysema in rats. *European Journal of Pharmacology* 647 (2010);178-187
64. McAuley D.F. Frank J.A. Fang X. Mathay M.A. Clinically relevant concentrations of  $\beta$ 2-adrenergic agonists stimulate maximal cyclic adenosine monophosphate-dependent airspace fluid clearance and decrease pulmonary edema in experimental acid-induced lung injury, *Crit Care Med* 2004, Vol 32, No.7; 1470-1476
65. Davis I.C. Xu A. Gao Z. Hickman-Davis J.N. Factor P. Sullenber W.M. Matalon S. Respiratory syncytial virus induces insensitivity to  $\beta$ -adrenergic agonists in mouse lung epithelium in vivo, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293: 281-289; 2007
66. Chamorro-Marin V. Garcia-Delgado M. Touma-Fernandez A. Aguilar-Alonso E. Fernandez-Mondejar E. Intratracheal dopamine attenuates pulmonary edema and improves survival after ventilator-induced lung injury in rats. *Critical Care* 2008;12
67. Takashima S. Schlidt S.A. Koukoulis G. Sevala M. Egan T. Isoproterenol Reduces Ischemia-Reperfusion Lung Injury Despite  $\beta$ -blockade, *Journal of Surgical Research* 126;114-120;(2005)

68. Maris N.A. van der Sluijs K.F. Florquin S. de Vos A.F. Pater J.M. Jansen H.M. van der Poll T. Salmeterol, a  $\beta$ 2-receptor agonist, attenuates lipopolysaccharide-induced lung inflammation in mice, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286; 1122-1128; 2004
69. Lagente V. Naline E. Guenon I., Corbel M. Boichot E. Burgaud J-L. Del Soldato P. Advenie C. A nitric oxide-releasing salbutamol elicits potent relaxant and Anti-Inflammatory Activities, *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*; 310;1 2004
70. Traylor Z.P. Yu E.N.Z. Davis I.C. Respiratory syncytial virus induces airway insensitivity to  $\beta$ -agonists in BALB/c mice, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 298;437-445, 2010
71. Robriquet L. Kipris E. Guery B. Beta-adrenergic modulation of lung fluid balance in acute P aeruginosa pneumonia in rats. *Experimental Lung Research*, 37,453-460;2011
72. Zhang W. Zhi J. Cui Y. Zhang F. Habyarimana A. Cambier C. Gustin P. Potentiated Interaction between ineffective doses of budesonide and formoterol to control the inhaled cadmium-induced up-regulation of metalloproteinases and acute pulmonary inflammation in rats. *PLOS ONE*; 2014;9;10
73. Forkuo G.S. Kim H. Thanawala V.J. Al-Sawalha N. Valez D. Joshi R. Parra S. Pera T. Gonnella P.A. Knoll B.J. Walker J.K.L. Pen R.B. Bond R.A. Phosphodiesterase 4 inhibitors attenuate the asthma phenotype produced by  $\beta$ 2-adrenoceptor agonists in phenylethanolamine N-Methyltransferase-Knockout Mice, *American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology* ; 55; 2;2016
74. Chen F. Nakamura T. Fujinaga T. Zhang J. Hamakawa H. Omasa M. Sakai H. Hanaoka N. Bando T. Wada H. Fukuse T. Protective effect of a nebulized  $\beta$ 2-adrenoreceptor agonist in warm ischemic-reperfused rat lungs, *Ann Thorac Surg*; 2006;82;465-71

## Παράρτημα

### Λίστα αξιολόγησης μελετών 10 σημείων (10-item CAMARADES checklist)

10-item checklist	
1	Publication in a peer reviewed journal
2	Statement of temperature control
3	Random allocation to groups
4	Allocation concealment
5	Blinded assessment of outcome
6	Use of anesthetic without significant activity to lungs
7	Appropriate animal model
8	Sample size calculation
9	Compliance with animal welfare regulation
10	Statement of potential conflict of interest