



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
Διευθυντής: ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ
ΣΤΑΘΕΡΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

υπό

ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΕΥΘ. ΖΗΚΥΡΗ

Ειδικού Πνευμονολόγου - Φυματιολόγου

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των
απαιτήσεων για την απόκτηση του
Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2018

© 2018 ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΖΗΚΥΡΗ

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

Εγκρίθηκε από τα Μέλη της Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής

- 1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)** Δρ. Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάνης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 2^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο
Θεσσαλίας
- 3^{ος} Εξεταστής** Δρ. Επαμεινώνδας **Ζακυνθινός**
Καθηγητής ΜΕΘ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 4^{ος} Εξεταστής** Δρ. Ιωάννης **Θεοδωράκης**
Καθηγητής Αθλητικής Ψυχολογίας, Τμήμα ΤΕΦΑΑ,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 5^{ος} Εξεταστής** Δρ. Δημοσθένης **Μακρής**
Αναπληρωτής Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 6^{ος} Εξεταστής** Δρ. Σωτήριος **Ζαρογιάννης**
Επίκουρος Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 7^{ος} Εξεταστής** Δρ. Γεωργία **Ξηρομερήσιου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Νευρολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Ύπνου και στα Εξωτερικά Ιατρεία της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στον επιβλέποντα αυτής της διδακτορικής διατριβής, σεβαστό μου Καθηγητή Πνευμονολογίας και Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κκ Κωνσταντίνο Ι. Γουργουλιάνη. Ήταν, από την αρχή και σε όλη την πορεία της σταδιοδρομίας μου, ο άνθρωπος που μου ενέπνευσε ό,τι «καλό κ' αγαθό» στην άσκηση της καθ' ημέρα πράξης στην Ιατρική: από την αγάπη για συνεχή εκπαίδευση και μάθηση ως τη ζεστή και ανθρώπινη προσέγγιση στον πάσχοντα συνάνθρωπο. Τον ευχαριστώ από βάθους καρδιάς.

Τις θερμές ευχαριστίες μου για τη συμβολή τους εκφράζω επίσης, στα άλλα δύο μέλη της Τριμελούς Επιτροπής, την Καθηγήτρια της Πνευμονολογικής Κλινικής του Παν. Θεσσαλίας κκ. Ζωή Δανιήλ και τον Καθηγητή ΜΕΘ του Παν. Θεσσαλίας κκ. Επαμεινώνδα Ζακυνθινό.

Δεν θα μπορούσα να μην αναγνωρίσω τη συνεισφορά της Επιμελήτριας Α' του ΕΣΥ της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας, κκ Χαϊδως Παστάκα, σε όλα τα στάδια αυτής της επίπονης προσπάθειας: από τη σύλληψη της ιδέας και τη συλλογή του απαραίτητου υλικού, μέχρι τη βήμα προς βήμα ολοκλήρωση της συγγραφής της διατριβής. Ήταν ο άνθρωπος που έδωσε «σάρκα και οστά» στο όραμά μου να ενασχοληθώ με τους ασθενείς με Χρόνια Αποφρακτική πνευμονοπάθεια και Αναπνευστική Ανεπάρκεια τύπου II και ήταν, με τη στάση της, φωτεινό παράδειγμα για μένα. Η υπομονή και η πίστη της στο άτομό μου, ακόμα και τις στιγμές που όλα φαίνονταν ακατόρθωτα, με έκαναν να ορθώνω το βήμα μου και να προχωρώ.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ για τους ασθενείς και τους συγγενείς τους, της Πνευμονολογικής Κλινικής του Τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας που, μέσα στις δυσκολίες τους δέχτηκαν με χαρά να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη.

Τέλος, ένα ιδιαίτερο ευχαριστώ οφείλω να αποδώσω στους γονείς μου, οι οποίοι τόσα χρόνια, ο καθένας από το δικό του «μετερίζι», παρέχουν τη δική τους ουσιαστική υποστήριξη και βοήθεια σε κάθε βήμα της ζωής μου. Χωρίς αυτούς δεν θα είχα προχωρήσει. Κλείνοντας, θα ήταν παράλειψη να μην εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στο σύζυγό μου, που σε κάθε στιγμή της πορείας αποτελεί το δίχτυ ασφαλείας μου. Αυτός και τα παιδιά μας αποτελούν τους βασικούς λόγους που συνεχίζω τον αγώνα που λέγεται ζωή.

Ανδριανή Ζηκύρη

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ: Ανδριανή Ζηκύρη

ΠΑΤΡΩΝΥΜΟ: Ευθύμιος

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΣΥΖΥΓΟΥ: Αθανάσιος Ντούβλης

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: 02/12/1976

ΤΟΠΟΣ ΓΕΝΝΗΣΗΣ: Ταξιάρχες Τρικάλων

ΥΠΗΚΟΟΤΗΤΑ: Ελληνική

ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΗ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ: Έγγαμη, μητέρα 2 παιδιών 10 και 7 ετών

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΙΚΙΑΣ: Μακρονησίου 23, 42100 Τρίκαλα

ΤΗΛΕΦΩΝΟ ΟΙΚΙΑΣ: 24310 – 21904

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΡΓΑΣΙΑΣ: Σταμούλη 3, 43100 Καρδίτσα ,
Τηλ 24410-20277
Λεωφόρος Κλειδωνοπούλου55, 42100 Τρίκαλα,
Τηλ 2431 – 101774

ΚΙΝΗΤΟ ΤΗΛΕΦΩΝΟ: 697-2850614

Email: [ninizikiri@yahoo.com](mailto:ninazikiri@yahoo.com)

2. ΣΠΟΥΔΕΣ – ΤΙΤΛΟΙ

1994 – Αποφοίτηση από το 1ο Γενικό Λύκειο Τρικάλων (19 1/10 Άριστα)

1996 – Εισαγωγή με εξετάσεις στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου της Παβίας, Ιταλία (Facolta di medicina e chirurgia di Pavia, Italia)

18/09/2003 – Ολοκλήρωση των σπουδών της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου της Παβίας, Ιταλία (Facolta di medicina e chirurgia di Pavia, Italia) (89/110, Λίαν καλώς)

12ος/2003 – 1ος 2004 - Κρατική Εξέταση (Παβία) δια τη λήψη άδειας ασκήσεως του επαγγέλματος της ιατρού, (96/110)

26-03-2013 – Κτήση τίτλου ειδικότητας Πνευμονολογίας – Φυματιολογίας

3. ΣΤΑΔΙΟΔΡΟΜΙΑ

Ιούνιος 2004 – Αύγουστος 2004: *Τρίμηνη εκπαίδευση στο “Αχιλλοπούλειο” Γενικό Νοσοκομείου Βόλου:* Προπαρασκευαστική περίοδος προ της ανάληψης υπηρεσίας υπαίθρου.

Σεπτέμβριος 2004 – Νοεμβριος 2005: Κέντρο Υγείας Βελεστίνου (υπηρεσία υπαίθρου)

Ιανουάριος 2006 – Νοεμβριος 2007 : “Ασκληπιείο” Άνω Βόλου (Αγριά Βόλου) Ψυχιατρική κλινική

Δεκέμβριος 2007 – Ιανουάριος 2013: Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Λάρισας (ΠΓΝΛ) Ειδικευόμενη Πνευμονολογίας

Φεβρουάριος 2013 – Απρίλιος 2013: Παραμονή στη θέση του ειδικευομένου της Πνευμονολογικής κλινικής του ΠΓΝ Λάρισας ως υπεράριθμη.

01 Ιουλίου 2013 – Δεκέμβριος 2014: Συνεργάτης ιατρού διαταραχών ύπνου ΠΓΝ Λάρισας

01 Μαΐου 2014 – 31 Οκτωβρίου 2016: Επιστημονικός συνεργάτης Κέντρου Αποκατάστασης και Αποθεραπείας “ΟΛΥΜΠΙΟΝ” Θεσσαλίας

23 Μαΐου 2013 – Παρόν: Ιδιωτικό ιατρείο στην πόλη των Τρικάλων και από 01/01/2015 και ιδιωτικό ιατρείο στην πόλη της Καρδίτσας

4. ΜΕΤΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΩΝ ΕΚΔΗΛΩΣΕΩΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΟΥ-ΕΣΩΤΕΡΙΚΟΥ (ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ)

1. «Αναπνευστικές λοιμώξεις» διαγνωστικές και θεραπευτικές ιδιαιτερότητες (Ιατρική εταιρεία Βόλου/ Ιατρικός σύλλογος Μαγνησίας) 02/04/2004 Βόλος
2. Ημερίδα Παιδιατρικής (Παιδιατρική Κλινική Νοσοκομείου Τρικάλων) 13/11/2004 Τρίκαλα
3. Μαθήματα Πνευμονολογίας (θέσεις ομοφωνίας [GOLD] για τη ΧΑΠ) [Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας/ Πνευμονολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου] 25/01/2005 Βόλος
4. Επιστημονική εκδήλωση: "Σύγχρονες προσεγγίσεις στην αντιμετώπιση καρδιαγγειακού κινδύνου"[Ιατρικός σύλλογος Μαγνησίας/ Ιατρική Εταιρεία Βόλου] 02/02/2005 Βόλος
5. Μαθήματα Πνευμονολογίας (διάμεσα νοσήματα πνευμόνων) [Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας/ Πνευμονολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου] 08/02/2005 Βόλος
6. Μαθήματα Πνευμονολογίας (διαταραχές αναπνοής στον ύπνο - Ca πνεύμονος) [Πνευμονολογική Κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας/ Πνευμονολογικό τμήμα Γενικού Νοσοκομείου Βόλου] 22/02/2005 Βόλος
7. 9th state of the art. Interdisciplinary Review Course on Pulmonary diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care 22 - 24/04/2005 Athens
8. Επιστημονικό συμπόσιο "Πρόληψη και αντιμετώπιση της στεφανιαίας νόσου: Νέα δεδομένα, νέες προοπτικές" [Ιατρικός σύλλογος Μαγνησίας/ Ιατρική Εταιρεία Βόλου] 25/05/2005 Βόλος
9. Ημέρες Πνευμονολογίας 2005 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 02 - 04/09/2005
10. 32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο 09 - 13/05/2006 Αθήνα
11. Ημέρες Πνευμονολογίας 2008 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 12 - 13/09/2008 Μουζάκι Καρδίτσας
12. Ημέρες Πνευμονολογίας 2009 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 18 - 19/09/2009 Λάρισα
13. 13th State of the art Interdisciplinary Review Course on Pulmonary diseases, Critical Care, Emergency Medicine and Nursing Care 2 - 4/04/2009 Athens
14. 1^ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο της Ομάδας άσθματος της Ελληνικής Πνευμονολογικής Εταιρείας με θέμα "Σοβαρό άσθμα: μαθήματα από το παρελθόν – λύσεις για το παρόν – προοπτικές για το μέλλον" 10 - 12/04/2009 Βόλος
15. 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Εταιρεία Μελέτης Πνευμονολογικών και Επαγγελματικών Παθήσεων Θώρακος σε συνεργασία με την Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία 26 - 29/11/2009 Θεσσαλονίκη

16. Εκπαιδευτικό Φροντιστήριο με τίτλο [Εκπαίδευση στην Πνευμονολογία: Συνδυάζοντας την τεκμηριωμένη θεωρία με την κλινική πράξη] 19 - 21/03/2010 Βόλος
17. Ημέρες Πνευμονολογίας 2011 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 9 - 11/09/2011 Τσαγκαράδα Πηλίου
18. 2ο Μεταπτυχιακό Σεμινάριο Στην Ακτινολογία Θώρακος [Νοσοκομείο Σωτηρία] 09 - 11/03/2012
19. 2th ACCP-HTS pulmonary board review course (ACCP and Hellenic Thoracic Society) 6 - 10/06/2012 Athens
20. European Respiratory Society, annual congress, (Vienna) 01 - 05/09/2012
21. Φθινοπωρινές ημέρες Παθολογίας “Παθήσεις Αναπνευστικού 14 - 15/09/2012 Καλαμπάκα Τρικάλων
22. 2ο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο Διαθωρακικού Υπερήχου [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 27/09/2012 Λάρισα
23. Ημέρες Πνευμονολογίας 2012 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 28 - 30/09/2012 Λίμνη Πλαστήρα, Καρδίτσα
24. 21ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο [Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία] 18 - 21/11/2012 Αθήνα
25. 2nd International Conference in “sleep and breathing” organized by European Respiratory Society and ESRS, 11 - 13/04/2013 Berlin
26. 2nd HTS-ERS Hermes summer school (European Respiratory Society and Hellenic Thoracic Society) 30/05 - 02/06/2013 Fodele Crete
27. Ημέρες Πνευμονολογίας 2013 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 20 - 21/09/2013 Λάρισα
28. 5^ο Πανελλήνιο Διεπιστημονικό Συνέδριο για την Έρευνα του Ύπνου, 22 - 24/11/2013 Αθήνα
29. 22^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, 5 - 7/12/2013, Μέγαρο Μουσικής Αθήνα
30. Work shop “IPF and Sleep: Common pathways and implications in therapy” endorsed by ERS 5 - 7/12/2013 Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα
31. «Δύσπνοια στα περιοριστικά νοσήματα» στην Επιστημονική Ημερίδα “Δύσπνοια – Πολυεπίπεδη Προσέγγιση” Τρίκαλα 31/05/2014
32. 5^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παιδοπνευμονολογίας και Παιδοαλλεργιολογίας, 19 - 21/9/2014, Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα
33. Ημέρες Πνευμονολογίας 2014 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 26 - 28/09/2014 Καμένα Βούρλα
34. 23^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, 5 - 8/11/2014, Μέγαρο Μουσικής Αθήνα

35. Ημέρες Πνευμονολογίας 2015 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 24 - 26/4/2015 Βόλος
36. Εκπαιδευτικό σεμινάριο “Τι νεότερο στα ιδιοπαθή και σπάνια νοσήματα Διάμεσα Νοσήματα του Πνεύμονα”, 30/05/2015 Θεσσαλονίκη
37. ERS Work shop “Smoking cessation using innovating techniques”, 2 - 4/7/2015 Athens
38. Εκπαιδευτικό σεμινάριο στα πλαίσια συνεχιζόμενης ιατρικής εκπαίδευσης επαγγελματιών υγείας για την οργάνωση ιατρικών διακοπής καπνίσματος, 9 - 11/10/2015 Λευκάδα
39. 24^ο Πανελλήνιο πνευμονολογικό συνέδριο, 26 - 29/11/2015, Αθήνα
40. Επιστημονική Εκδήλωση “ Καρκίνος του πνεύμονα-Πρόληψη, Συνοσηρότητα-Θεραπευτικές προσεγγίσεις” 27 - 28/05/2016 Τρίκαλα
41. 25^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο, 23 - 26/06/2016 , Αθήνα
42. IX WORLD ASTHMA, ALLERGY AND COPD FORUM, 1 - 4/07/2016 Saint Petersburg, Russia
43. 2ο Πανελλήνιο συνέδριο νοσημάτων θώρακος και παθήσεων από το περιβάλλον, Θεσσαλονίκη 10 - 13/11/2016
44. BTS (British Thoracic Society) winter meeting 2016, London 7 - 9/12/2016

Εκπαιδευτικό έργο (προφορικές ανακοινώσεις - παρουσιάσεις)

1. Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών στις Ημέρες Πνευμονολογίας 2008 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 12 - 13/09/2008 Μουζάκι Καρδίτσας
2. Προφορική ανακοίνωση κλινικού περιστατικού στο 18^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος «Πνευμονική ακτινομύκωση σε ασυμπτωματικό ασθενή», 28/11/2009, Θεσσαλονίκη
3. Poster στο 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος «Διαιτητική επιβίωση ασθενών με ΧΑΠ μετά την εφαρμογή μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού», 24-27/11/2011, Αθήνα
4. Παρουσίαση Poster στο ERS annual congress με τίτλο «NIV improves bode index in stable COPD with CHRF”, 01 - 05/09/2012, Βιέννη
5. Παρουσίαση των ενδιαφερόντων περιστατικών στις Ημέρες Πνευμονολογίας 2012 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας 28-30/09/2012, Λίμνη Πλαστήρα, Καρδίτσα
6. Παρουσίαση Poster στο 21^ο Πανελλήνιο Πνευμονολογικό συνέδριο με τίτλο « Βελτίωση του BODE index σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II υπό μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό κατ’οίκον»_18-21/10/2012, Αθήνα

7. Παρουσίαση Poster στο 2nd international conference "Sleep and breathing" organized by the ERS and the European Sleep Research Society (ESRS) με τίτλο "OSAS predisposing factors in patients with COPD and CHRF" 11-13/4/2013, Βερολίνο
8. Παρουσίαση ενδιαφερόντων περιστατικών στις Ημέρες Πνευμονολογίας 2013 [Πνευμονολογική κλινική Πανεπιστημίου Θεσσαλίας] 20 - 21/09/2013 Λάρισα
9. Παρουσίαση στην εκδήλωση «Ροχαλητό – Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου» με τίτλο Επιδημιολογία του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο, Τρίκαλα 27/02/2014
10. Παρουσίαση του θέματος «Δύσπνοια στα περιοριστικά νοσήματα» στην Επιστημονική Ημερίδα «Δύσπνοια – Πολυεπίπεδη Προσέγγιση», Τρίκαλα 31/05/2014
11. Παρουσίαση του θέματος «Διάμεσα νοσήματα και καρκίνος του Πνεύμονα» στην Επιστημονική Εκδήλωση «Καρκίνος του πνεύμονα - Πρόληψη, Συνοσηρότητα-Θεραπευτικές προσεγγίσεις», 27 - 28/05/2016 Τρίκαλα

Εκπαιδευτικό έργο (άρθρα-μεταφράσεις)

1. Άρθρο στο περιοδικό Respiration με τίτλο "Noninvasive ventilation in chronic respiratory failure: effects on quality of life" 30/03/2010
2. Άρθρο στο περιοδικό της ΕΠΕ: ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΑΠΟ ΤΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ με τίτλο ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΛΟΙΜΩΞΗΣ ΑΠΟ Μ. Tuberculosis [09/2012]
3. Συμμετοχή στη μετάφραση του βιβλίου «Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική: έννοιες και πρακτική» της Susan Dewit

Επιστημονικό έργο

Πτυχιακή εργασία (Tesi Sperimentale di Laurea) ακαδημαϊκό έτος 2002-2003 με τίτλο:

"Polimorfismi del gene del recettore di tipo primo del complement in pazienti portatori di fibrosis polmonare idiopatica" υπό την εποπτεία του Chiar.mo Prof. Ernesto Pozzi

Γνώσεις Υπολογιστών:

ECDL Core Certificate – 12^{ος}/2006
Microsoft Access 2002 (XP)
Microsoft Word 2002 (XP)
Microsoft Powerpoint 2002 (XP)
Microsoft Internet Explorer & Outlook Express 6.0

Microsoft Excel 2002 (XP)

Microsoft Windows XP

Γλώσσες:

Ελληνικά: (μητρική γλώσσα)

Αγγλικά: Ικανοποιητικό επίπεδο (First certificate of Cambridge (Lower,grade B) 1992, Higher of Palso(1991)

Ιταλικά: Άριστο επίπεδο (μετά από την επτάχρονη φοίτηση στη Σχολή Ιατρικής στην Ιταλία)

ΜΕΛΟΣ ΣΥΛΛΟΓΩΝ – ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ

- 1) European Respiratory Society
- 2) Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία
- 3) Πανελλήνιος Ιατρικός Σύλλογος
- 4) Ιατρικός Σύλλογος Τρικάλων

**“Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΜΗ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟΥ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ ΣΤΗΝ
ΙΚΑΝΟΤΗΤΑ ΓΙΑ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΑΡΧΙΤΕΚΤΟΝΙΚΗ ΤΟΥ ΥΠΝΟΥ ΣΤΗ
ΣΤΑΘΕΡΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ”**

ΑΝΔΡΙΑΝΗ ΖΗΚΥΡΗ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 26/6/2018

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

- 1. Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας **-(Επιβλέπων)**
- 2. Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
- 3. Δρ. Επαμεινώνδας Ζακυνθινός**, Καθηγητής ΜΕΘ, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Περίληψη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜηΕΜΑ) χρησιμοποιείται ευρέως στην παρόξυνση της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II (ΟΑΑII), αλλά η χρήση του σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια τύπου II (ΧΑΑII) είναι ακόμα υπό συζήτηση.

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι να εκτιμηθεί: η μεταβολή του BODE index, του αριθμού των παροξύνσεων, του CAT test (COPD assessment test) και των αερίων αίματος στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ που παρουσιάζουν ΧΑΑII που επί ένα έτος αντιμετωπίστηκαν με ΜηΕΜΑ κατ' οίκον. Επιπλέον στόχος είναι να εκτιμηθεί η επίδραση του ΜηΕΜΑ στην αρχιτεκτονική του ύπνου.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Στην παρούσα μελέτη έλαβαν μέρος 57 ασθενείς μέσης ηλικίας $68,8 \pm 8$, πάσχοντες από ΧΑΠ και ΧΑΑII σε σταθερή κατάσταση. Ήταν σε αγωγή με βρογχοδιασταλτικά και εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σύμφωνα με το στάδιο της νόσου τους και κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία. Οι ασθενείς υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προκειμένου να εξαιρεθούν οι ασθενείς με σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ - Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών Ύπνου (ΣΑΑΥ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Υπήρξαν σημαντικές βελτιώσεις των PO_2 , PCO_2 , FVC, MRC, CATest και του αριθμού των παροξύνσεων. Ο βαθμός βελτίωσης του CATest ήταν μεγαλύτερος στις περιπτώσεις με υψηλότερη τιμή της PCO_2 κατά την είσοδο στη μελέτη ($p=0.039$). Σημαντική βελτίωση του BODE Index ($p=0.039$) διαπιστώθηκε στους ασθενείς άνω των 70 ετών. Οι υψηλότερες τιμές του PCO_2 στην πρώτη επίσκεψη συνδέονται με σημαντικότερη βελτίωση του αριθμού των παροξύνσεων

τους πρώτους έξι μήνες και του CATest καθ' όλο το χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Ο ΜηΕΜΑ μειώνει τις παροξύνσεις, βελτιώνει τις τιμές των αερίων αίματος, τη δύσπνοια και την αντίληψη των ασθενών για την πορεία της νόσου τους. Ίσως η πρόωμη χρήση του να είναι σε θέση να επιβραδύνει την προοδευτική εξέλιξη της ΧΑΠ.

Abstract

INTRODUCTION: Non-Invasive Mechanical Ventilation (NIV) is widely used in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) exacerbation with Acute Respiratory Failure type II (ARFII) but its use in patients with stable COPD and Chronic Hypercapnic Respiratory Failure (CHRF) is still under discussion.

PURPOSE: The purpose of this study is to evaluate: the changes in BODE index, the number of exacerbations, the COPD assessment test (CAT) and blood gases in stable COPD patients with CHRF who have been treated with NIV at home for a year. Additional target was to estimate the effect of NIV on sleep architecture.

MATERIAL AND METHODS: 57 patients of mean age $68,8 \pm 8$ years patients with COPD and CHRF were enrolled in this study. They were treated with bronchodilators and inhaled corticosteroids according to their disease stage and home oxygen therapy. Patients underwent polysomnographic sleep study to exclude patients with overlap syndrome COPD - Syndrome Obstructive Sleep Apnea (OSA).

RESULTS: There have been significant improvements in PO₂, PCO₂, FVC, MRC, CATest and the number of exacerbations. The improvement in CATest was greater in cases with higher levels of PCO₂ at baseline (p=0,039). Significant improvement of BODE Index (p=0.039) was found for patients aged over 70 years. The higher PCO₂ values at baseline were associated with a greater improvement in the number of exacerbations in the first six months of CATest over the follow-up period.

CONCLUSION: NIV reduces exacerbations, improves blood gas values, dyspnea and COPD impact on health status. It could be possible that early use of NIV could slow COPD progression.

Πίνακας Περιεχομένων

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	18
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	21
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ.....	22
1.1 Ορισμός της ΧΑΠ.....	22
1.2 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ΧΑΠ.....	26
1.3 Διάγνωση της ΧΑΠ.....	31
1.4 Θεραπεία της ΧΑΠ.....	43
1.5 Παρόξυνση της ΧΑΠ.....	46
1.6 ΧΑΠ και Ύπνος.....	50
1.7 Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜηΕΜΑ).....	56
1.8 Τύποι Μη ΕΜΑ θετικής πίεσης και αρχή λειτουργίας τους.....	69
1.9 Μη ΕΜΑ στη ΧΑΠ.....	72
1.10 BODE Index.....	78
1.11 CATest (COPD assessment test)	81
2.ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	85
2.1 Υλικό.....	86
2.2 Μέθοδος.....	88
2.3 Στατιστική ανάλυση.....	92
2.4 Αποτελέσματα.....	93
2.5 Συζήτηση.....	100
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	113

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

(ΧΑΠ)	Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια
(WHO)	World Health Organization – Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας
(ΧΑΑII)	Χρόνια Αναπνευστική ανεπάρκεια II ή υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια
(ΜηΕΜΑ)	Μη Επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός
(NIV)	Non-Invasive Ventilation
(ICSD-2)	International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual
	Διεθνής Ταξινόμηση των διαταραχών του Ύπνου
(ΣΑΑΥ)	Σύνδρομο Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο
(CPAP)	Continuous Positive Airway Pressure - συσκευή συνεχούς θετικής πίεσεως
(ΜΣΝ)	Μονάδες Στεφανιαίων Νοσημάτων
(VT)	Tidal volume - αναπνεόμενος όγκος αέρα που εισέρχεται και εξέρχεται σε κάθε αναπνευστική κίνηση που πραγματοποιείται σε ηρεμία
(biPAP)	Bilevel positive airway pressure – συσκευή δυο επιπέδων θετικής πίεσης
(ESS)	Epworth Sleepiness Scale – κλίμακα μέτρησης υπνηλίας
(REM)	Rapid Eye Movement – ύπνος των γρήγορων κινήσεων των οφθαλμών – ύπνος των ονείρων
(VE)	Κατά λεπτό αερισμός
(OD)	oxygen desaturation events – επεισόδια αποκορεσμού
(ΠΜΥ- RSG)	Πολυκαταγραφική Μελέτη Ύπνου

(IPAP)	θετική εισπνευστική πίεση (Inspiratory positive airway pressure)
(EPAP)	εκπνευστική θετική πίεση (expiratory airway pressure)
(PO ₂)	μερική πίεση του οξυγόνου στο αίμα
(PCO ₂)	μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα
BODE index	(BMI, MRC, 6MWT, FEV1)
(BMI)	δείκτης μάζας σώματος
(MRC)	Medical Research Council - δείκτης δυσπνοιας στη ΧΑΠ
(6MWT)	six minute walk test – δοκιμασία εξάλεπτης βάρδισης
(FEV1)	Forced expiratory volume at 1 st second – ο όγκος αέρα που εξέρχεται το πρώτο δευτερόλεπτο κατά την πραγματοποίηση της FVC
(FVC)	Forced Vital Capacity – ο ογκος του αέρα που εκπνέεται βίαια μετά από μια βαθιά εισπνοή
(SATO ₂)	Oxygen Saturation – κορεσμός οξυγόνου στο αίμα
(CHRF)	Chronic Hypercapnic Respiratory Failure – Χρόνια Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια
(AHRF)	Acute Hypercapnic Respiratory Failure – Οξεία Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια
(ΤΕΠ)	Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών
GOLD	Global Initiative for Chronic Obstructive Disease
PEEP	Positive End – Expiratory Pressure (Θετική Τελοεκπνευστική Πίεση)
PYS	pack-years (πακέτα έτη) μονάδα μέτρησης καπνιστικής συνήθειας

Αφιερωμένη στην Άννα και στο Δημήτρη

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ: ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ (ΧΑΠ)

Η ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια) έχει συμπεριληφθεί από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), ήδη από το 2001, στις βασικές χρόνιες παθήσεις μαζί με τα καρδιαγγειακά νοσήματα, το σακχαρώδη διαβήτη, τον καρκίνο και τα ψυχικά νοσήματα. Πρόκειται για μία νόσο που έχει σαν αποτέλεσμα σημαντική επιβάρυνση των συστημάτων υγείας παγκοσμίως και σύμφωνα με τα σημερινά δεδομένα του WHO είναι η τέταρτη αιτία θανάτων παγκοσμίως (1), αλλά τείνει να αποτελέσει την τρίτη αιτία θανάτων παγκοσμίως μέχρι το 2020. Το 2012, σε όλο τον κόσμο, καταγράφηκαν, περίπου, τρία εκατομμύρια θάνατοι οφειλόμενοι στη ΧΑΠ. Οι θάνατοι αυτοί αποτελούν το 6% όλων των θανάτων παγκοσμίως. Οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ θα υποφέρουν από τη νόσο τους για πολλά χρόνια και θα πεθάνουν πρόωρα από τις επιπλοκές στις οποίες θα οδηγήσει αυτή. Μια από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της ΧΑΠ είναι και η Χρόνια Αναπνευστική Ανεπάρκεια τύπου II (ΧΑΑII) ή αλλιώς καλούμενη Χρόνια Υπερκαπνική Αναπνευστική Ανεπάρκεια, η οποία και μας απασχόλησε στο παρόν πόνημα.

1.1 Ορισμός της ΧΑΠ

Μέχρι και σχετικά πρόσφατα ο όρος ΧΑΠ συμπεριελάμβανε όρους όπως «χρόνια βρογχίτιδα» και «εμφύσημα» ακόμη και το «άσθμα» καθώς διαπιστώνονται σημεία αλληλοεπικάλυψης των παραπάνω αποφρακτικών οντοτήτων.



Εικόνα 1: ΧΑΠ

Ο όρος “εμφύσημα” αναφέρεται, κατά κύριο λόγο σε δομικές μεταβολές που αφορούν στην καταστροφή της επιφάνειας του πνεύμονα (κυψελίδες) όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή των αερίων αίματος (οξυγόνου [O₂] και διοξειδίου του άνθρακα [CO₂]). Αναφέρεται σε μία από τις πολλές δομικές μεταβολές που παρατηρούνται στους πνεύμονες του ασθενούς που πάσχει από ΧΑΠ και δεν χαρακτηρίζει το σύνολο των ασθενών με ΧΑΠ.

Από την άλλη, ο όρος «χρόνια βρογχίτιδα» είναι η παρουσία παραγωγικού βήχα για τρεις συνεχόμενους μήνες επί δύο συνεχόμενα χρόνια, κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες. Είναι μια κλινική οντότητα που μπορεί να παρουσιάσει προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα εντός των αεραγωγών και μπορεί να οδηγήσει με γρήγορη εξέλιξη σε σταθερό περιορισμό της ροής του αέρα (αποφρακτική διαταραχή). Έχει, όμως παρατηρηθεί πως υπάρχουν και ασθενείς που πάσχουν από χρόνια βρογχίτιδα που δεν παρουσιάζουν αποφρακτική διαταραχή στη σπιρομέτρησή τους.

Το 2004, για πρώτη φορά(2), χρησιμοποιείται ο όρος ΧΑΠ ως «ομπρέλα» για τους παραπάνω δύο παλαιότερους ορισμούς προκειμένου να μειωθεί η σύγχυση που είχε δημιουργηθεί για τη νόσο και να γίνει ευρύτερα γνωστή.

Το 2006, η Global Initiative for Chronic Obstructive Disease, ευρέως γνωστή ως GOLD(3) θέτει το νέο ορισμό της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ), σύμφωνα με τον οποίο: *«πρόκειται για μια νόσο που μπορεί να προβλεφθεί και να θεραπευθεί, μια νόσο που παρουσιάζει εξω-πνευμονικές εκδηλώσεις που μπορεί να συμβάλλουν στη βαρύτητα της νόσου. Η πνευμονική εκδήλωση της νόσου χαρακτηρίζεται από περιορισμό της ροής του αέρα εντός των αεραγωγών που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμος. Αυτός ο περιορισμός είναι προοδευτικός και αυτό οφείλεται στην υπερβολική φλεγμονώδη απάντηση των πνευμόνων σε ερεθιστικές ουσίες και σωματίδια».*

Το σημαντικότερο σημείο του νέου αυτού ορισμού ήταν ο χαρακτηρισμός της μερικής αναστρεψιμότητας, που τονίζει τη δυνατότητα για μια πιο θετική έκβαση της νόσου. Επίσης σημαντικό σημείο είναι η παραδοχή των εξωπνευμονικών εκδηλώσεων της νόσου (4, 5), που θα πρέπει να ληφθούν υπόψη τόσο στη διάγνωση όσο και στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ.

Ο χρόνιος περιορισμός της ροής του αέρα στη ΧΑΠ οφείλεται εν μέρει στη νόσο των μικρών αεραγωγών (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και εν μέρει στην καταστροφή του παρεγχύματος (εμφύσημα) με διαφορετική εκδήλωση αυτού από άτομο σε άτομο. Η χρόνια φλεγμονή είναι αυτή που προκαλεί δομικές μεταβολές στους αεραγωγούς και κυρίως στους μικρούς αεραγωγούς. Αυτές οι φλεγμονώδεις διαδικασίες που οφείλονται στην έκθεση του ατόμου σε ερεθιστικά σωματίδια, οδηγεί στην καταστροφή των κυψελίδων που βρίσκονται πλησίον των μικρών

αεραγωγών, με αποτέλεσμα την απώλεια της ικανότητας της ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα. Καθώς, λοιπόν χάνεται η ικανότητα της ελαστικής επαναφοράς, οι αεραγωγοί δεν έχουν την ικανότητα να παραμείνουν ανοιχτοί κατά την εκπνοή, το σημείο σύγκλισης μεταφέρεται σε πιο ψηλά επίπεδα οδηγώντας εν τέλει στην υπερδιάταση, τη βασική διαταραχή των ασθενών με ΧΑΠ. Επιπλέον, η απώλεια των μικρών αεραγωγών μπορεί να συμβάλει στον περιορισμό της ροής του αέρα και της καταστροφής του βλεννοκροσσωτού επιθηλίου(6).

Οι πιο πρόσφατες μελέτες, προβλέπουν σημαντική αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας που οφείλονται στη ΧΑΠ, σε παγκόσμια κλίμακα, και σύμφωνα με αυτές το 2020 η ΧΑΠ θα αποτελεί την τρίτη αιτία θανάτων παγκοσμίως(7). Η μαζική γήρανση του πληθυσμού ενισχύει την παραπάνω πρόβλεψη καθώς η ΧΑΠ είναι νόσος που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 55 ετών(8). Ο αριθμός των ατόμων άνω των 65 ετών στην Αμερική, εκτιμάται ότι θα ξεπεράσει τα 71 εκατομμύρια το 2030, με σημαντική αύξηση των ατόμων ηλικίας 80 ετών και άνω(9).

Η γήρανση, όπως είναι φυσικό, αφορά σε όλο τον οργανισμό, οπότε και το αναπνευστικό μας σύστημα δεν μένει ανεπηρέαστο, το οποίο και υφίσταται δομικές και ανοσολογικές αλλαγές αλλά και αλλαγές στη φυσιολογία του με το πέρασμα των ετών. Πιο συγκεκριμένα έχει διαπιστωθεί μείωση της ενδοτικότητας του θωρακικού κλωβού και αύξηση της παγίδευσης του αέρα, μείωση της FEV₁ με αύξηση της πτωτικής πορείας της μετά την ηλικία των 70 ετών, καθώς και μείωση της ικανότητας των αναπνευστικών μυών. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί ότι η αύξηση της ηλικίας οδηγεί σε δυσλειτουργία των μικρών αεραγωγών και της διαχυτικής ικανότητας του μονοξειδίου του άνθρακα (CO)(10). Παρά τις μεταβολές αυτές, οι πνεύμονες διατηρούν την ικανότητά τους για την οξυγόνωση του οργανισμού, αλλά

γίνονται σημαντικά πιο ευάλωτοι σε περίπτωση αύξησης των αναγκών, όπως σε περίπτωση υποξυγοναιμίας ή υπερκαπνίας (πνευμονία, καρδιακή ανεπάρκεια)(11).

1.2 Παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ΧΑΠ

Ο καπνός του τσιγάρου είναι, χωρίς αμφιβολία, ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου εμφάνισης της νόσου(12, 13). Επιδημιολογικές μελέτες, έχουν δείξει πως το κάπνισμα είναι υπεύθυνο για το 85 - 90% των περιπτώσεων ΧΑΠ μεταξύ των αντρών των εκβιομηχανισμένων χωρών παγκοσμίως(12-15). Οι καπνιστές εμφανίζουν 13 φορές περισσότερες πιθανότητες να πεθάνουν από τη νόσο σε σύγκριση με τους μη καπνίζοντες. Η πιθανότητα αυξάνεται ανάλογα με τον αριθμό των πακέτων που καπνίζουν καθημερινά καθώς και με το σύνολο των ετών που καπνίζουν.

Οι καπνιστές παρουσιάζουν μεγαλύτερη επίπτωση συμπτωμάτων, όπως ο βήχας και η απόχρεμψη και διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας, πτώσης της FEV1, υπερδιάτασης και θνητότητας από ΧΑΠ σε σύγκριση με τους μη καπνιστές(16). Το κάπνισμα στους εφήβους προκαλεί διαταραχή της ανάπτυξης των πνευμόνων με αποτέλεσμα ήπια αποφρακτική διαταραχή(17), με το 1 - 2% αυτού του πληθυσμού να υποφέρει από σοβαρή αποφρακτική διαταραχή.

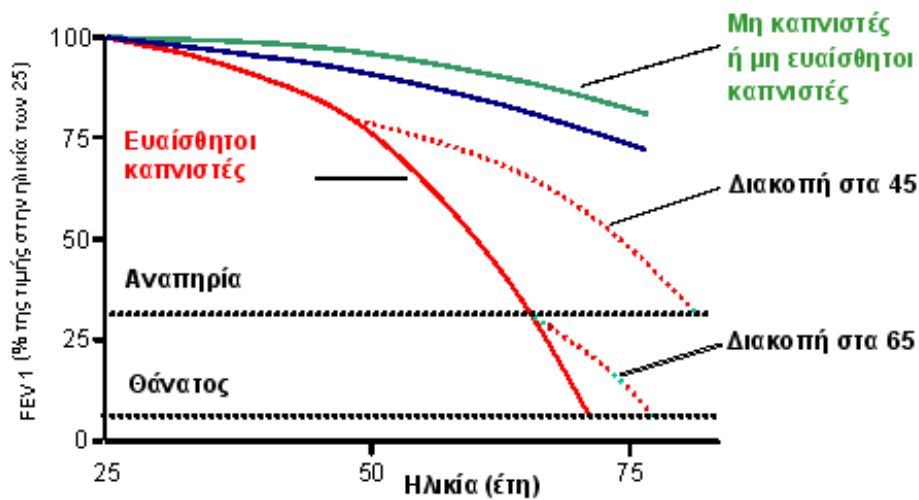
Το plateau της FEV1 στην τρίτη δεκαετία φαίνεται να είναι συντομότερο, με αποτέλεσμα έναρξη της πτώσης της FEV1 πιο γρήγορα σε σχέση με τους μη καπνιστές(17, 18). Μάλιστα έχει καταγραφεί μια πτώση της FEV1 μεταξύ 45 - 90ml/έτος, μεταξύ των καπνιστών σε σύγκριση με τη φυσιολογική πτώση της FEV1 των 30ml/έτος των μη καπνιστών. Ορισμένες ανασκοπήσεις αναφέρουν πως η διακοπή

καπνίσματος επιδρά θετικά τόσο ως προς τη μείωση των συμπτωμάτων εκ του αναπνευστικού όσο και στην μετέπειτα πτώση της FEV1(19). Η διακοπή του καπνίσματος μπορεί να επιφέρει μια βελτίωση της FEV1 που κυμαίνεται μεταξύ των 50 και 100 ml. Αλλά και άλλοι τύποι καπνού (π.χ. πίπα, πούρο, ναργιλές) καθώς και η χρήση μαριχουάνας αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ(20, 21).

Εκτός από το ενεργητικό κάπνισμα, και το παθητικό κάπνισμα έχει επίσης ενοχοποιηθεί ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση ΧΑΠ (22) καθώς αυξάνει την έκθεση του ατόμου σε ερεθιστικά σωματίδια και αέρια(23).

Το πόσο καταστροφικές συνέπειες έχει το κάπνισμα του τσιγάρου στην αναπνευστική λειτουργία αναπαριστάει η καμπύλη του Fletcher. Η έκπτωση της FEV1 είναι σημαντική για τους καπνιστές με την πάροδο του χρόνου, κυρίως μετά τα 45 έτη. Αυτό ενισχύεται από τη διαπίστωση ότι η διακοπή του καπνίσματος όταν πραγματοποιείται στην ηλικία των 45 ετών οδηγεί σταδιακά στην ανάκτηση της αναπνευστικής λειτουργίας και σχεδόν επανέρχεται στα επίπεδα ενός μη καπνιστή, σε βάθος μιας εικοσαετίας. Ακόμη και η διακοπή του καπνίσματος σε ηλικία άνω των 65 ετών μπορεί να οδηγήσει σε μικρή βελτίωση της FEV1.

Επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου Διακοπή καπνίσματος



Fletcher and Peto, Br Med J 1977

Εικόνα 2: καμπύλη του Fletcher

Η επαγγελματική έκθεση του ατόμου σε σκόρες, ερεθιστικά σωματίδια καθώς και σε χημικούς καπνούς αποτελούν υποεκτιμημένους παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ(24). Σύμφωνα με την Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία (ATS), περίπου το 15% των ασθενών με ΧΑΠ μπορεί να αποδοθεί σε επαγγελματική έκθεση(25). Ακόμη πιο πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν τη συσχέτιση της επαγγελματικής έκθεσης με την εμφάνιση της ΧΑΠ, αλλά παρ' όλα αυτά ακόμη και σήμερα δεν εκτιμάται ευρέως και κυρίως η συνδυαστική επίδραση της εισπνοής της σκόνης και της καπνιστικής συνήθειας (PYS - πακέτα έτη) του ασθενούς. Σύμφωνα με τις παραπάνω μελέτες, ακόμη και οι μη καπνιστές υπάρχει πιθανότητα να εμφανίσουν ΧΑΠ. Μάλιστα πρόσφατες αναλύσεις αναφέρουν πως μη καπνιστές με επαγγελματική έκθεση σε ερεθιστικούς παράγοντες, χημικές αέριες ενώσεις και σκόνη, έχουν 11 - 57% πιθανότητα να εμφανίσουν ΧΑΠ(26-28).

Υπολογίζεται ότι το 15% του παγκόσμιου πληθυσμού που ισοδυναμεί με 3 δισεκατομμύρια ανθρώπους χρησιμοποιούν σήμερα στερεά καύσιμα (ξύλο, κάρβουνο, υλικά βιομάζας) ως μέσω θέρμανσης ή/ και μαγειρέματος. Στις αναπτυσσόμενες χώρες και κυρίως στις αγροτικές περιοχές είναι κοινή η χρήση του ξύλου, της κοπριάς και των υπολειμμάτων καλλιεργειών. Η ενδοοικιακή μόλυνση που προέρχεται από την καύση αυτών των υλικών, ευθύνεται για την αύξηση της νοσηρότητας και της θνητότητας παγκοσμίως. Η χρήση καυσόξυλων συνεχίζεται στις ανεπτυγμένες χώρες και έχει συνδεθεί με την χρόνια βρογχίτιδα και τη ΧΑΠ, όπως και με τις συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού στα μικρά παιδιά(29-31). Πλέον η ενδοοικιακή μόλυνση από χρήση βιοκαυσίμων αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ.

Το χαμηλό οικονομικό υπόβαθρο είναι αποδεδειγμένα ένας από τους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης της ΧΑΠ. Το χαμηλό εισόδημα και το χαμηλό μορφωτικό επίπεδο φαίνεται να σχετίζονται με τη θνητότητα σε διάφορα νοσήματα, χωρίς να υπάρχουν μελέτες που να υποδεικνύουν το μηχανισμό της μεταξύ τους συσχέτισης. Μόνο ελάχιστες μελέτες υπάρχουν που υπογραμμίζουν τη συσχέτιση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης και της νοσηρότητας του αναπνευστικού συστήματος και οι μελέτες αυτές αφορούν στις γυναίκες(32, 33). Η έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας σε κατώτερα κοινωνικά στρώματα, αφορά τόσο άντρες όσο και γυναίκες, ανεξάρτητα από την καπνιστική τους συνήθεια(34).

Γενετικοί και μη γενετικοί παράγοντες είναι σημαντικοί και μπορεί να συμβάλλουν σημαντικά στη μεταγενέστερη εμφάνιση της ΧΑΠ, καθορίζοντας την πνευμονική λειτουργία ήδη από τη γέννηση του ατόμου, αλλά και την ανάπτυξη των πνευμόνων κατά την παιδική και εφηβική ηλικία(35, 36). Διαταραχές κατά την

ανάπτυξη του πνεύμονα στην παιδική ηλικία είναι υπεύθυνες για τη μη βέλτιστη ανάπτυξη της αναπνευστικής λειτουργίας, γεγονός που μπορεί να επιβαρυνθεί στη συνέχεια και από τον τρόπο ζωής του ατόμου. Ο πιο γνωστός γενετικός παράγοντας που συνδέεται με τη ΧΑΠ είναι η α1-αντιθρυψίνη. Πρόκειται για μια πρωτεΐνη που παράγεται στο ήπαρ. Αποτελεί τον κυριότερο αναστολέα της ουδετεροφιλικής ελαστάσης και καθορίζεται γενετικά από το υπολειπόμενο γονίδιο SERPINA1. Όταν εκφράζεται σε ομοζυγωτία ZZ, ο ασθενής παρουσιάζει σημαντική έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης. Η κλινική της έκφραση, όσον αφορά στο αναπνευστικό, είναι η σοβαρή μορφή εμφυσήματος(37). Συνήθως πρόκειται για άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών. Το κάπνισμα και η έκθεση των ασθενών σε περιβάλλοντα με έντονη ρύπανση έχουν σαν αποτέλεσμα να επιταχύνεται η έκπτωση της FEV1(38).

Το κάπνισμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι υπεύθυνο για ελλιποβαρή μωρά με μειωμένη αναπνευστική λειτουργία κατά τη γέννησή τους(18). Η ανάπτυξη των πνευμόνων σχετίζεται με διαδικασίες κατά τη διάρκεια της κύησης, τη γέννηση καθώς και με έκθεση σε διάφορους παράγοντες κατά την εφηβεία(39, 40). Οποιοσδήποτε παράγοντας που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του πνεύμονα κατά την εμβρυογένεση και κατά την παιδική ηλικία, αυξάνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης ΧΑΠ κατά την ενήλικη ζωή. Το χαμηλό βάρος κατά τη γέννηση θεωρείται πλέον σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση αποφρακτικής διαταραχής στην ενήλικη ζωή(39). Πρόκειται για τη “Θεωρία του Barker” σύμφωνα με την οποία πολλά νοσήματα καθορίζονται από γεγονότα που διαδραματίζονται κατά την προ- και περιγεννητική περίοδο της ζωής του ατόμου. Οι λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (βρογχίτιδα, πνευμονία, κοκκύτης), κατά την παιδική ηλικία έχουν, όπως αποδεικνύεται, επίδραση τόσο στην αναπνευστική

λειτουργία όσο και στη θνητότητα. Μάλιστα έχει διαπιστωθεί μείωση της FEV1 κατά 100 – 150 ml στους ασθενείς που παρουσίαζαν συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού κατά την παιδική ηλικία(41, 42). Ο μηχανισμός πιστεύεται ότι σχετίζεται με την διαταραχή της ανάπτυξης της αναπνευστικής λειτουργίας(43). Η φυματίωση των πνευμόνων, είναι ίσως η πιο σοβαρή λοίμωξη του αναπνευστικού που αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης της ΧΑΠ(44, 45).

Τέλος, το άσθμα και η βρογχική υπεραντιδραστικότητα αποτελούν επίσης σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση της ΧΑΠ. Από σχετικά πρόσφατες μελέτες φαίνεται πως οι ασθενείς που πάσχουν από άσθμα έχουν 12 φορές περισσότερες πιθανότητες να εμφανίσουν ΧΑΠ όταν καπνίζουν σε σύγκριση με τους καπνιστές που δεν πάσχουν από άσθμα(46, 47).

1.3 Διάγνωση της ΧΑΠ

Όταν ο ασθενής αναφέρει συμπτώματα όπως δύσπνοια, χρόνιας βήχας, απόχρεμψη και παράλληλα στο ιστορικό του αναφέρεται έκθεση στους προαναφερθέντες παράγοντες κινδύνου, τότε η ΧΑΠ είναι μία από τις πιθανές διαγνώσεις, που θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, όπως υπογραμμίζεται εκ νέου από τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD 2017(6).

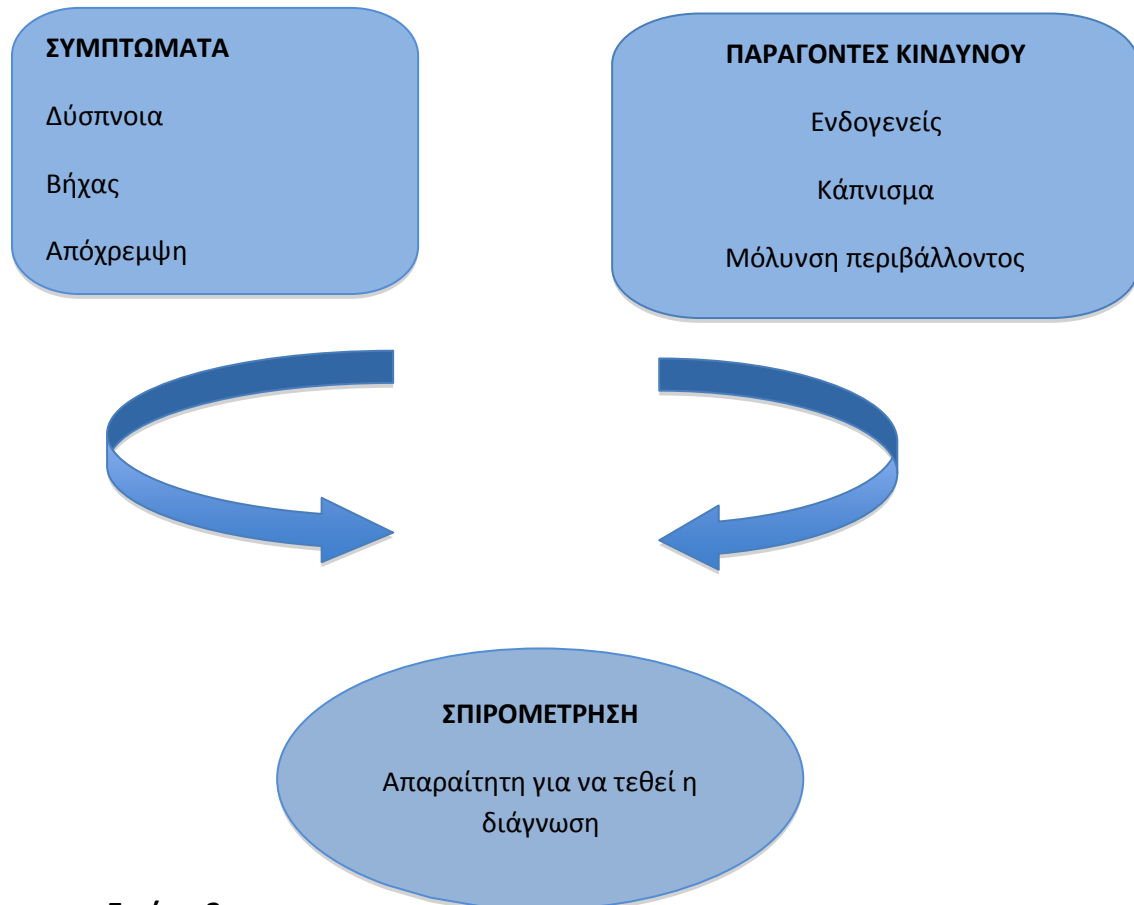
Προκειμένου, λοιπόν, να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ, ο ασθενής θα πρέπει να πληροί τα παρακάτω τρία κριτήρια (48) :

1) παρουσία αναπνευστικών συμπτωμάτων, όπως δύσπνοια και/ ή βήχας με/ ή χωρίς απόχρεμψη

2) ιστορικό εισπνοής ερεθιστικών ουσιών (καπνός τσιγάρου συνηθέστερα)

και

3) αποφρακτικού τύπου διαταραχή κατά τη διενέργεια δοκιμασίας FVC.



Εικόνα 3

Ο περιορισμός της ροής του αέρα στους ασθενείς με ΧΑΠ οφείλεται στην αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών και/ ή στην μειωμένη ελαστικότητα του πνευμονικού παρεγχύματος στην περίπτωση του πνευμονικού εμφυσήματος.

Η σπιρομέτρηση εξακολουθεί να είναι το πλέον αποδεκτό διαγνωστικό τεστ προκειμένου να διαπιστωθεί η απόφραξη των αεραγωγών και παράλληλα να ταξινομηθεί η σοβαρότητα της νόσου. Υπάρχουν προκαθορισμένα cut-off points της FEV1 και του λόγου Tiffeneau (FEV1/FVC). Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της

αποφρακτικής διαταραχής είναι απαραίτητη προϋπόθεση ο λόγος FEV1/FVC να παραμείνει <70%, μετά βρογχοδιαστολή, καθώς αυτό αποδεικνύει τον περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς που δεν μεταβάλλεται ή μεταβάλλεται ελάχιστα. Η FEV1 χρησιμοποιήθηκε για τον χαρακτηρισμό της απόφραξης των αεραγωγών: ως ήπια διαταραχή όταν η FEV1 >80% της προβλεπόμενης τιμής, ως μέτρια όταν η FEV1 είναι μεταξύ 50 - 80% της προβλεπόμενης τιμής, ως σοβαρή όταν η FEV1 είναι μεταξύ 30 - 50% της προβλεπόμενης τιμής και πολύ σοβαρή αποφρακτική διαταραχή όταν η FEV1 <30% της προβλεπόμενης τιμής ή όταν FEV1 <50% με συνύπαρξη χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας ή πνευμονική καρδιά (εικόνα 4).

Εικόνα 4: σταδιοποίηση της ΧΑΠ

Στάδιο	Σπυρομετρικά ευρήματα
I: ήπια	FEV1/FVC <70% FEV1 ≥80% της προβλεπόμενης
II: μέτρια	FEV1/FVC <70% 50% ≤ FEV1 < 80% της προβλεπόμενης
III: σοβαρή	FEV1/FVC <70% 30% ≤ FEV1 < 50% της προβλεπόμενης
IV: πολύ σοβαρή	FEV1/FVC <70% FEV1 <30% της προβλεπόμενης ή FEV1 <50% της προβλεπόμενης και συνύπαρξη χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας

Η FEV1 με το πέρασμα των χρόνων παρουσιάζει ήπια πτωτική πορεία και το ποσοστό πτώσης είναι σημαντικός προβλεπτικός δείκτης για την πρόοδο της

νόσου(15, 49, 50). Έχει υπολογισθεί ότι μειώνεται από 30 ml έως και 50 ml/ έτος σε μη καπνιστές. Μια πτώση της FEV1 που είναι μεγαλύτερη της προβλεπόμενης θεωρείται ανωμαλία, η οποία χρήζει περαιτέρω διερεύνησης(50). Βέβαια, η χρήση αυτών των τιμών μπορεί να οδηγήσει σε υπερδιάγνωση της ΧΑΠ σε γηραιότερους ασθενείς(51). Αν και έχει μελετηθεί και προταθεί η χρήση του κατώτατου ορίου της φυσιολογικής τιμής (LLN), οι διεθνείς οδηγίες συνεχίζουν να συμπεριλαμβάνουν την τιμή της FEV1 προκειμένου να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ.

Η νόσος χαρακτηρίζεται από τη δύσπνοια. Ένα απλό μέσο μέτρησης αυτής είναι και η χρήση του ερωτηματολογίου της British Medical Research Council (mMRC) το οποίο συμβάλλει σημαντικά στην εκτίμηση της βαρύτητας των συμπτωμάτων, αλλά και της θνητότητας(52).

Η δύσπνοια είναι μια υποκειμενική αίσθηση και εξαιρετικά σημαντικό χαρακτηριστικό στα καρδιο-αναπνευστικά νοσήματα. Είναι δύσκολο να την ποσοτικοποιήσει κανείς, αλλά είναι απαραίτητο να γίνει, με σκοπό τα συμπτώματα να αθροιστούν και να συγκριθούν με άλλα. Η ανάγκη αυτή οδήγησε τον Fletcher και τους συνεργάτες του να δημιουργήσουν ένα απλό ερωτηματολόγιο που αντιστοιχούσε έναν αριθμό σε κάθε άσκηση που πραγματοποιούσε το κάθε άτομο. Το ερωτηματολόγιο δημοσιεύθηκε για πρώτη φορά το 1952 και δεν άργησε να πάρει την τελική μορφή που έχει μέχρι και σήμερα(53, 54).

Η MRC (εικόνα 5), περιλαμβάνει πέντε δηλώσεις που περιγράφουν σχεδόν όλο το φάσμα της αναπνευστικής αναπηρίας από το μηδέν που αντιστοιχεί σε καμία αναπηρία – ανικανότητα και λαμβάνει τον κατώτερο βαθμό [βαθμός 1] έως την απόλυτη αναπηρία και λαμβάνει το μέγιστο βαθμό [βαθμός 5]. Οπότε όσο μεγαλύτερη η MRC που αναφέρει ο ασθενής, τόσο σοβαρότερη η κατάστασή του.

Το ερωτηματολόγιο μπορεί να το συμπληρώνει μόνος του ο ασθενής ή με τη βοήθεια του γιατρού του αφού του ζητηθεί να επιλέξει ποια φράση εκφράζει καλύτερα την κατάστασή του. Το σκορ της MRC προέρχεται από το βαθμό που ταιριάζει καλύτερα στον ασθενή. Όλες οι ερωτήσεις αφορούν σε δραστηριότητες της καθημερινότητας του ασθενούς.

Εικόνα 5: ερωτηματολόγιο mMRC

Ερωτηματολόγιο της British Medical Research Council (mMRC)	
Βαθμός	Βαθμός δύσπνοιας που σχετίζεται με τις δραστηριότητες
1	Καμία ένδειξη δύσπνοιας παρά μονάχα στην έντονη κόπωση
2	Δύσπνοια σε γρήγορη βάρδιση σε επίπεδο ή βάρδιση σε επίπεδο με κλίση
3	Περπατάει με πιο αργό ρυθμό στην ευθεία από τους συνομηλίκους του, σταματάει μετά από 15 λεπτά βάρδισης με το δικό του ρυθμό ή μετά από περίπου ένα χιλιόμετρο βάρδισης
4	Σταματάει μετά από 50 μέτρα βάρδισης με το δικό του ρυθμό ή μετά από λίγα λεπτά σε επίπεδο
5	Υπερβολική δύσπνοια για να βγει από το σπίτι ή κατά τη διάρκεια που γδύνεται

Η MRC είναι ένα ευκολονόητο τεστ και πραγματοποιείται μέσα σε λίγα δευτερόλεπτα. Το αποτέλεσμα του συσχετίζεται καλά με τα αποτελέσματα άλλων τεστ δύσπνοιας, μετρήσεις της λειτουργικότητας των πνευμόνων και με άμεσες μετρήσεις ικανότητας για βάρδιση(55). Το βασικό μειονέκτημα της MRC είναι η μη ευαισθησία του στις αλλαγές της κλινικής κατάστασης του ασθενούς. Χρησιμοποιείται ευρέως ώστε να ταξινομήσει τους ασθενείς με ΧΑΠ προκειμένου να ενταχθούν στο κατάλληλο πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης(26), ενώ προβλέπει την επιβίωση, και σε συνδυασμό με την FEV1 περιγράφει το βαθμό

βαρύτητας της ΧΑΠ (52).

Πλέον είναι αποδεκτό πως η ΧΑΠ είναι πολυπαραγοντική νόσος(56) και είναι σημαντικό να εκτιμώνται τα συμπτώματα στο σύνολό τους, καθώς η εκτίμηση της δύσπνοιας δεν είναι πια ικανή να εκφράσει τη νόσο. Η χρήση ερωτηματολογίων όπως αυτό του Saint George Respiratory Questionnaire (SGRQ) είναι αρκετά πολύπλοκη και χρονοβόρα διαδικασία στην κάθε μέρα πράξη, οπότε έχουν δημιουργηθεί πιο απλά ερωτηματολόγια όπως το CAT και το COPD Control Questionnaire (CCQ).

Το CAT test θεωρείται ως ολοκληρωμένη έκφραση των συμπτωμάτων και ένα αποτέλεσμα ≥ 10 σημαίνει σοβαρή συμπτωματολογία. Η ακρίβεια του CAT test φαίνεται να είναι εφάμιλλη του SGRQ και χρησιμοποιείται ευρέως παγκοσμίως. Σύμφωνα με τις καινούργιες πεποιθήσεις της GOLD, η FEV₁ από μόνη της δεν μπορεί να εκφράσει την κατάσταση του ασθενούς(57). Η νέα, προτεινόμενη μέθοδος προσέγγισης των ασθενών με ΧΑΠ αποβλέπει στην εξατομίκευση της θεραπείας, αλλά και στη δυνατότητα αξιολόγησης μελλοντικών κινδύνων και κυρίως των παροξύνσεων. Η GOLD προτείνει τη χρήση του CAT test προκειμένου να διαπιστωθεί αν ο ασθενής παρουσιάζει λιγότερα ή περισσότερα συμπτώματα. Η ανάπτυξη αυτού του ερωτηματολογίου βασίστηκε στις μαρτυρίες των ασθενών με ΧΑΠ, για τη νόσο τους και την επίδραση που έχει σε αυτούς(58) στον τρόπο ζωής τους.

Η τελική μορφή του CAT test περιλαμβάνει οκτώ ερωτήσεις, η κάθε μία εκ των οποίων βαθμολογείται από μηδέν (0) που αντιστοιχεί στην πολύ καλή κατάσταση του ασθενούς (είμαι πολύ ευτυχισμένος / η) έως το πέντε (5) που αντιστοιχεί στη χειρότερη κατάσταση του ασθενούς (είμαι πολύ δυστυχισμένος / η).

Οι ερωτήσεις αυτές αφορούν σε συμπτώματα, όπως ο βήχας, η παραγωγή των πτυέλων, το συσφικτικού τύπου άλγος οπισθοστερνικά, η δύσπνοια, αλλά και στον περιορισμό των δραστηριοτήτων του ασθενούς, στην εμπιστοσύνη που αισθάνεται ο ασθενής στον εαυτό του για την πραγματοποίηση των δραστηριοτήτων, στην ποιότητα του ύπνου αλλά και ερωτήσεις για το πόσο ενεργός αισθάνεται ο ίδιος κατά τη διάρκεια της ημέρας. Το σκορ των ερωτήσεων κυμαίνεται από (0 - 40).

Όλοι αυτοί οι ψυχομετρικοί παράγοντες του ερωτηματολογίου έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς σε κλινικό περιβάλλον και φαίνεται πως διαθέτουν ικανοποιητικό βαθμό εγκυρότητας και οι μεταβολές τους αντανακλούν την κλινική κατάσταση του ασθενούς(59-61). Βέβαια είναι επίσης γνωστό ότι τέτοιου είδους ερωτηματολόγια μπορεί να επηρεάζονται από τη γλώσσα, την κουλτούρα και την εθνικότητα(62). Από την άλλη θα πρέπει να υπογραμμιστεί ότι το CAT ερωτηματολόγιο δεν επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τις σωματομετρικές παραμέτρους του ασθενούς ή το μορφωτικό τους επίπεδο δίνοντας έτσι έμφαση στη σταθερότητα του ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς(62, 63).

Όπως ήδη αναφέρθηκε, το CAT είναι ένα πολύτιμο εργαλείο από το οποίο λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες για την επίδραση της ΧΑΠ στον ασθενή μέρα με τη μέρα, παρά το μικρό αριθμό ερωτήσεων(58). Πολλές μελέτες έχουν ήδη αποδείξει τη στενή σχέση του CAT με το Health-related quality of life (HRQL) που αντανακλά την ποιότητα ζωής(64, 65). Το κυριότερο πλεονέκτημα του CAT είναι ότι βασίζεται εξ ολοκλήρου στον ασθενή και παρόλο που περιέχει μόλις οκτώ, απλές ερωτήσεις, το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποδίδει αρκετά καλά την πολυμορφική νόσο που λέγεται ΧΑΠ(66).

Σκεπτόμενοι το εύρος των σοβαρών αναπνευστικών συμπτωμάτων και την ποικιλομορφία τους, τέτοιου είδους εργαλεία, όπως και το ερωτηματολόγιο CAT, που είναι σε θέση να καλύπτουν όλα τα πρόσωπα της νόσου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προκειμένου να βελτιώσουν τη σχέση - επικοινωνία μεταξύ ασθενούς - γιατρού(67). Όταν εφαρμοστούν σωστά αυτά τα ερωτηματολόγια μπορούν να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα διαχείρισης των ασθενών και της νόσου(67). Το CAT συμπληρώνεται αποκλειστικά από τον ασθενή, τις περισσότερες φορές στο σπίτι του, προκειμένου να απαντά με τη μεγαλύτερη δυνατή ειλικρίνεια.

Το CAT, μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με σκοπό την κατηγοριοποίηση των ασθενών και την καλύτερη αντιμετώπισή τους. Ανάλογα με το σκορ που συγκεντρώνει κατατάσσεται ως $CAT \leq 10$ ή $CAT > 10$. Η κατάταξη αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να δοθούν οδηγίες αντιμετώπισης του ασθενούς με ΧΑΠ.

Όταν ο ασθενής με ΧΑΠ παρουσιάζει $CAT \leq 10$, φαίνεται πως η επίδραση της νόσου στον ασθενή θα είναι χαμηλή. Με άλλα λόγια πρόκειται για τον ασθενή με λιγότερα συμπτώματα, που δεν παρουσιάζει σημαντικό περιορισμό στην καθημερινότητά του από τη νόσο του. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπισθεί με παρέμβαση για διακοπή καπνίσματος, ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης, απομάκρυνση των παραγόντων κινδύνου και θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες(58, 68).

Οι ασθενείς με $CAT > 10$ αντιμετωπίζονται από πνευμονολόγο με σκοπό την καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση του ασθενούς(68). Το CAT παρέχει στους γιατρούς και τους ασθενείς ένα αξιόπιστο μέτρο παρακολούθησης της γενικής κλινικής εικόνας του ασθενούς με ΧΑΠ συμβάλλοντας στην αξιολόγηση της νόσου

και τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών.

Εικόνα 6: Τεστ αξιολόγησης για τη ΧΑΠ

Σαφώς δεν αποτελεί διαγνωστικό μέσο και δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα διαγνωστικά μέσα παρακολούθησης της νόσου, αλλά μπορεί να προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες, και μαζί με τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας να είναι σε θέση ο θεράπων ιατρός να εκτιμήσει τον κίνδυνο μιας νέας παρόξυνσης. Το CAT μπορεί να βελτιώσει την επικοινωνία μεταξύ γιατρού και

ασθενούς ώστε και από τις δύο πλευρές να γίνεται αντιληπτή η σοβαρότητα της νόσου και οι επιπτώσεις αυτής στον ασθενή. Αυτό με τη σειρά του, θα επιτρέψει την πιο στοχευμένη θεραπεία της ΧΑΠ και τη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών.

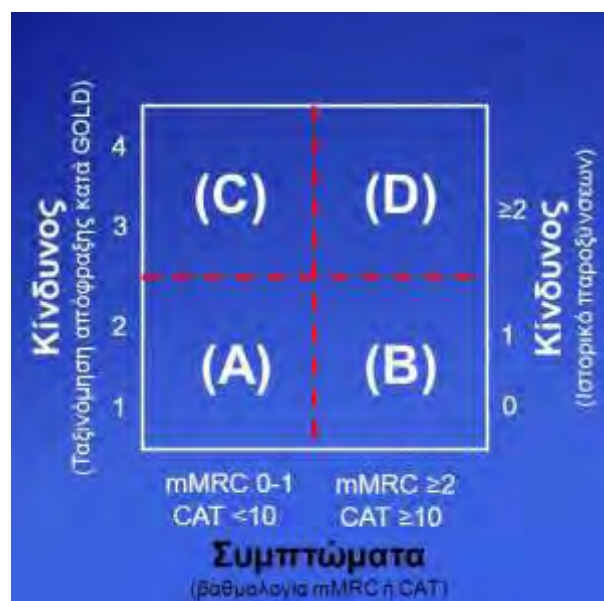
Οι ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της ζωής τους παρουσιάζουν παροξύνσεις της νόσου. Με τον όρο παρόξυνση περιγράφεται η οξεία επιδείνωση των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών (επιδείνωση της προϋπάρχουσας δύσπνοιας, με/ ή χωρίς αύξηση του βήχα και της απόχρεμψης) που πρέπει να αντιμετωπισθούν με επιπρόσθετη θεραπεία. Οι παροξύνσεις χαρακτηρίζονται ήπιες (τα ανακουφιστικά φάρμακα είναι αρκετά για να βελτιώσουν τον ασθενή), μέτριες (προσθήκη ανακουφιστικών φαρμάκων και αντιβιοτικών και ενδεχομένως και κορτικοστεροειδών) ή σοβαρές (απαραίτητη η εισαγωγή του ασθενούς στο νοσοκομείο ή τουλάχιστον αντιμετώπιση αυτού στη βραχεία νοσηλεία). Οι σοβαρές παροξύνσεις μπορεί να συνοδεύονται από αναπνευστική ανεπάρκεια. Οι ασθενείς, που αντιμετωπίζονται με εισαγωγή στο νοσοκομείο για περισσότερες από δύο παροξύνσεις ετησίως με αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν αυξημένο κίνδυνο θνητότητας (69, 70).

Η ΧΑΠ, όπως ήδη αναφέρθηκε, έχει και πολλές εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, κάνοντας έτσι ξεκάθαρο πλέον ότι πρόκειται για μια συστηματική νόσο. Υπό αυτό το σκεπτικό, η FEV₁ που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα για τη σταδιοποίηση της νόσου, δεν θεωρείται πλέον επαρκής για να αποδώσει τη βαρύτητα της. Έτσι, τα τελευταία χρόνια οι ειδικοί της ΧΑΠ μέσω της GOLD, προσπαθούν να εκτιμήσουν με τον καλύτερο δυνατό τρόπο τη σοβαρότητα της νόσου, τον αντίκτυπο της νόσου

στον ασθενή, τον κίνδυνο για μελλοντικές παροξύνσεις και να καθορίσουν την καλύτερη δυνατή θεραπεία αναλόγως του σταδίου της νόσου.

Για το λόγο αυτό στη διάγνωση και σταδιοποίηση της ΧΑΠ, θα πρέπει να συμπεριλαμβάνονται: α) τα πρόσφατα συμπτώματα του ασθενούς, β) η σοβαρότητα της απόφραξης όπως προκύπτει από την FEV₁, γ) ο κίνδυνος των παροξύνσεων και δ) η ύπαρξη συννοσηρότητας. Σύμφωνα με τη νέα τάξη πραγμάτων και τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (GOLD guidelines in COPD update 2017)(6), οι ασθενείς με ΧΑΠ κατηγοριοποιούνται, ως εξής: ο ασθενής υποβάλλεται σε σπιρομέτρηση ώστε να καθορίζεται η σοβαρότητα της απόφραξης των αεραγωγών, και εν συνεχεία λαμβάνονται υπόψη τα κλινικά συμπτώματα όπως η δύσπνοια και το ιστορικό των παροξύνσεων τον τελευταίο χρόνο, υποβάλλεται στο CAT test και σε mMRC ερωτηματολόγιο και προκύπτουν τα παρακάτω: **group A**: χαμηλού ρίσκου για παροξύνσεις με λιγότερα συμπτώματα, CAT <10, MRC 0 - 1 , **group B**: χαμηλού ρίσκου για παροξύνσεις και περισσότερα συμπτώματα, CAT ≥10, MRC ≥2, **group C**: υψηλού ρίσκου για παροξύνσεις με λιγότερα συμπτώματα, CAT <10, MRC 0 - 1, **group D**: υψηλού ρίσκου για παροξύνσεις και περισσότερα συμπτώματα, CAT ≥10, MRC ≥2(3).

Εικόνα 7: νέα σταδιοποίηση της ΧΑΠ κατά GOLD 2017



Αυτή η νέα προσέγγιση της νόσου σε συνδυασμό με τη συνύπαρξη συννοσηρότητας, ιδιαίτερα στα group C και D αντικατοπτρίζει καλύτερα την πολυπλοκότητα της ΧΑΠ από ότι η μονοδιάστατη FEV₁, που χρησιμοποιούνταν παλαιότερα για τη σταδιοποίηση της νόσου εστιάζοντας μόνο στην απόφραξη των αεραγωγών.

Το σημαντικότερο όλων, βέβαια, είναι να *μπορεί να προβλεφθεί* η νόσος όπως αναφέρει και ο ορισμός της ΧΑΠ. Από τη στιγμή που τίθεται η διάγνωση της νόσου, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται με σκοπό τόσο της μείωσης των συμπτωμάτων όσο και της μείωσης των παροξύνσεων προκειμένου να επιβραδυνθεί η πρόοδος της νόσου και κατ' επέκταση ο θάνατος του ασθενούς.

Η πρόληψη περιλαμβάνει: α). τον εμβολιασμό (ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης και εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου), που, σύμφωνα με πρόσφατες μελέτες, μειώνει τις παροξύνσεις, αλλά δεν μειώνει τον αριθμό εισαγωγών στο

νοσοκομείο ή τη θνητότητα (71), β). τη διακοπή του καπνίσματος, που μειώνει σημαντικά τη θνητότητα, και την αποφυγή έκθεσης σε παθητικό κάπνισμα και ερεθιστικές ουσίες, γ). την άσκηση και την πνευμονική αποκατάσταση, η οποία συστήνεται σε όλους τους ασθενείς ανεξαρτήτως σταδίου, ιδία μετά από ένα επεισόδιο παρόξυνσης της νόσου, καθώς από μελέτες αναδεικνύεται η ευεργετική επίδραση της πνευμονικής αποκατάστασης ακόμη και μετά από μία μόνο συνεδρία(72-74).

1.4 Θεραπεία της ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ, λαμβάνουν αγωγή με β_2 -διεγέρτες βραχείας ή μακράς δράσης ανάλογα με τις ανάγκες και το στάδιο που βρίσκονται προκειμένου να προληφθούν ή να βελτιωθούν τα συμπτώματά τους (Evidence A)(75, 76). Τα φάρμακα αυτά φαίνεται να μειώνουν τη δυναμική υπερδιάταση τόσο στην ηρεμία όσο και στην άσκηση, να επιτρέπουν στον πνεύμονα να αδειάζει και να βελτιώνουν την ικανότητα στην άσκηση, αλλάζοντας των τόνο των λείων μυϊκών ινών των πνευμόνων(77-79).

Στους ασθενείς με σοβαρή και πολύ σοβαρή ΧΑΠ, η επίδραση των β_2 -διεγερτών στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων δεν είναι εύκολα προβλέψιμη από τη βελτίωση της FEV1(3). Η χρήση φορμοτερόλης και σαλμετερόλης φαίνεται να βελτιώνουν σημαντικά την FEV1 και τους πνευμονικούς όγκους, τη δύσπνοια και την ποιότητα ζωής καθώς και των αριθμό των παροξύνσεων, χωρίς όμως να επιδρούν θετικά στη θνητότητα ή στο ρυθμό πτώσης της αναπνευστικής λειτουργίας(80-82).

Η ινδακατερόλη, πολύ μακράς δράσης β₂-διεγέρτης παρουσιάζει ακόμη καλύτερη βρογχοδιασταλτική δράση από τους προαναφερθέντες β₂-διεγέρτες, μειώνοντας ακόμη πιο δραστικά τη δύσπνοια και τον αριθμό των παροξύνσεων(83).

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα δρουν στους M3 υποδοχείς των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών εμποδίζοντας την βρογχοσυσπαστική επίδραση της ακετυλχολίνης προσφέροντας σημαντική βρογχοδιασταλτική δράση. Το τιοτρόπιο φαίνεται πως μειώνει τον αριθμό των παροξύνσεων και τον αριθμό εισαγωγών στο νοσοκομείο, βελτιώνει την ποιότητα ζωής, ενώ φαίνεται να συνεισφέρει και στην αποτελεσματικότητα της πνευμονικής αποκατάστασης(84, 85).

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που παρουσιάζουν FEV1 <60% της προβλεπόμενης τιμής, βελτιώνοντας τα συμπτώματα, την πνευμονική λειτουργία, την ποιότητα ζωής ενώ φαίνεται πως μειώνουν τον αριθμό των παροξύνσεων(86).

Η ροφλουμιλάστη, ανταγωνιστής της φωσφοδιεστεράσης-4, έχει την ιδιότητα να μειώνει τη φλεγμονή των αεραγωγών. Μειώνει τις μέτριες και σοβαρές παροξύνσεις και τα αποτελέσματά της είναι εμφανή όταν χορηγείται σε συνδυασμό με β₂-διεγέρτη μακράς δράσης(87-89).

Το κοινό χαρακτηριστικό των παραπάνω φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη ΧΑΠ είναι ότι ο ρόλος τους περιορίζεται στο να μειώνουν τα συμπτώματα των ασθενών και τις παροξύνσεις βελτιώνοντας την ποιότητα ζωής και την αντοχή στην άσκηση, χωρίς να επιδρούν στη μείωση της θνητότητας ή στο ρυθμό πτώσης της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενων(86). Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα και την πιο πρόσφατη αναθεώρηση της GOLD όσον αφορά τα στάδια της ΧΑΠ και

κατ' επέκταση της θεραπείας της νόσου, παρατίθεται ο παρακάτω πίνακας της προτεινόμενης θεραπείας της ΧΑΠ:

Εικόνα 8: προτεινόμενη θεραπεία της ΧΑΠ (GOLD 2017)

<p><u>ΟΜΑΔΑ C</u></p> <p>LAMA</p> <p>επί επιμονής των συμπτωμάτων</p> <p>LAMA+LABA</p> <p>Ή</p> <p>LABA+ICS</p>	<p><u>ΟΜΑΔΑ D</u></p> <p>LABA+LAMA</p> <p>επί επιμονής των συμπτωμάτων</p> <p>LABA+LAMA+ICS</p> <p>FEV1 <50% + ροφλουμιλάστη</p> <p>Μπορούμε να σκεφτούμε και μακρολίδη</p>
<p><u>ΟΜΑΔΑ A</u></p> <p>Ένα βρογχοδιασταλτικό</p> <p>(είτε βραχείας είτε μακράς δράσης)</p>	<p><u>ΟΜΑΔΑ B</u></p> <p>LABA ή LAMA</p> <p>επί επιμονής των συμπτωμάτων</p> <p>LABA+LAMA</p>

Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (LTOT) για περισσότερο από 15ώρες το 24ωρο, συστήνεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια, καθώς έχει φανεί πως μειώνει τα ποσοστά θνητότητας και τα ποσοστά εισαγωγής στο νοσοκομείο(90, 91). Κριτήριο χορήγησης της LTOT είναι τα επίπεδα της μερικής πίεσης του οξυγόνου (PO₂) στα αέρια αίματος που λαμβάνονται σε κατάσταση ηρεμίας. Συγκεκριμένα συνιστάται η χορήγηση της LTOT όταν η PO₂ <55mmHg με ή χωρίς την εμφάνιση υπερκαπνίας καθώς και όταν η PO₂ είναι μεταξύ 55 - 60 mmHg με συνύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πολυερυθραιμίας. Ωστόσο πρόσφατες μελέτες δεν υποστηρίζουν τη χρήση της

μακροχρόνιας οξυγονοθεραπείας σε ασθενείς που δεν πληρούν τα παραπάνω κριτήρια(92).

Τα τελευταία χρόνια στην πολύ σοβαρή ΧΑΠ όπου συνυπάρχει ΧΑΑII, με πρόσφατη νοσηλεία εξαιτίας παρόξυνσης της νόσου, συνιστάται με επιφύλαξη και εξατομικευμένα η χρήση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον καθώς από το σύνολο των μέχρι τώρα μελετών δεν υπάρχει ομοφωνία για τη θετική επίδραση της μακροχρόνιας χρήσης του ΜηΕΜΑ στους ασθενείς με ΧΑΠ (93).

1.5 Παρόξυνση της ΧΑΠ

Εκτός από την ίδια τη ΧΑΠ, πολύ σημαντική οντότητα για την παγκόσμια υγεία αποτελούν οι παροξύνσεις της νόσου. Οι παροξύνσεις έχουν σημαντική επίδραση στην εξέλιξη της νόσου(2), καθώς μπορεί να αποτελέσουν το βασικότερο παράγοντα επιτάχυνσης της πτώσης του FEV1. Επιπλέον, οι παροξύνσεις αποτελούν βασική αιτία της κακής ποιότητας ζωής του ασθενούς με ΧΑΠ(94, 95). Όταν η παρόξυνση συνοδεύεται από αναπνευστική ανεπάρκεια, μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο θάνατο(96). Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ, παρατηρούνται με μεγαλύτερη συχνότητα στα άτομα των κατώτερων κοινωνικο-οικονομικών στρωμάτων.

Σημαντικός είναι ο ορισμός της παρόξυνσης της ΧΑΠ, για τον οποίο δεν υπάρχει ακόμη γενικευμένη αποδοχή. Είναι γνωστά τα κριτήρια του Anthonisen τα οποία μάλιστα χρησιμοποιούνται προκειμένου να αποφασισθεί η αντιμετώπιση της παρόξυνσης με/ ή χωρίς αντιβιοτική αγωγή. Αύξηση του βήχα και της απόχρεμψης, αλλαγή της χροιάς των πτυέλων και επιδείνωση προϋπάρχουσας δύσπνοιας είναι

τα συμπτώματα που χρησιμοποιούνται προκειμένου να καθορισθεί η έννοια της παρόξυνσης.

Ο πλέον αποδεκτός ορισμός της παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι ο παρακάτω: *μια αποδεδειγμένη επιδείνωση της κατάστασης του ασθενούς, από τη σταθερή του κατάσταση σε μια πέραν του φυσιολογικού μεταβολή των συμπτωμάτων μέσα με τη μέρα, με οξεία έναρξη που κάνει απαραίτητη την τροποποίηση της αγωγής του ασθενούς με ΧΑΠ.*

Η επιδείνωση των συμπτωμάτων θα πρέπει να έχει διάρκεια τουλάχιστον 24 ώρες. Βέβαια, μια σοβαρή επιδείνωση των συμπτωμάτων πρέπει να αντιμετωπίζεται άμεσα, χωρίς να περιμένουμε να ταιριάζει στα χρονικά όρια του ορισμού, καθώς μπορεί να αποβεί μοιραίο για τον ασθενή.

Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ, όπως πλέον αποδεικνύεται από μελέτες, οδηγούν σε γρήγορη έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας, κάνοντας την πρόληψη ακόμη πιο σημαντική(95). Γενικότερα, η συχνότητα των παροξύνσεων αντικατοπτρίζει τη σοβαρότητα της νόσου, όπως αυτή μαρτυρείται από την απόφραξη των αεραγωγών, αν και η σχέση των παροξύνσεων με την έκπτωση της FEV1 δεν είναι γραμμική ενισχύοντας την άποψη ότι και εξωπνευμονικοί παράγοντες συμβάλλουν στη γέννηση των παροξύνσεων(97). Με την πάροδο του χρόνου οι παροξύνσεις γίνονται πιο συχνές και πιο σοβαρές με αποτέλεσμα να επιδεινώνεται η λειτουργική ικανότητα του ασθενούς. Αυτοί είναι οι ασθενείς που πάσχουν από σοβαρή ΧΑΠ και που χρειάζονται πιο συχνά εισαγωγή στο νοσοκομείο, λόγω των παροξύνσεων, κυρίως κατά τους χειμερινούς μήνες, καθώς η κυριότερη αιτία των παροξύνσεων είναι οι ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού(98). Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συχνές παροξύνσεις και απαιτείται νοσηλεία προκειμένου να ξεπεράσουν την

παρόξυνση, έχουν αισθητά αυξημένο κίνδυνο να καταλήξουν σε σύγκριση με τους ασθενείς που δεν κάνουν παροξύνσεις ή σε σύγκριση με τους ασθενείς που κάνουν παροξύνσεις, αλλά δε χρειάζεται να νοσηλευθούν(99).

Τα αίτια των παροξύνσεων των ασθενών με ΧΑΠ είναι κυρίως οι λοιμώξεις από βακτήρια και ιούς ή/ και η έκθεση σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (100). Τα βακτήρια που συναντάμε πιο συχνά στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι ο *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Streptococcus pneumoniae*, ενώ οι ιοί που απαντώνται πιο συχνά στις παροξύνσεις είναι οι ιοί της γρίπης και της παραγρίπης (*influenza virus*, *parainfluenza virus*), ρινοιοί και κοροναϊοί. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες που κυρίως ενοχοποιούνται για τις οξείες παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι, κατά κύριο λόγο η μόλυνση της ατμόσφαιρας, αλλά και ο κρύος αέρας, τα αλλεργιογόνα και ο καπνός του τσιγάρου. Πολύ σημαντική αιτία παρόξυνσης είναι και η κακή συμμόρφωση του ασθενούς με τη φαρμακευτική αγωγή, καθώς οι χρόνιοι ασθενείς, συχνά αποφασίζουν πως είναι αρκετά καλά και διακόπτουν τη φαρμακευτική αγωγή τους. Το πιο σημαντικό στην αντιμετώπιση μιας παρόξυνσης ΧΑΠ είναι να ελαχιστοποιηθούν οι επιπτώσεις και να προληφθούν οι μελλοντικές συνέπειες. Το 80% των παροξύνσεων είναι εφικτό να αντιμετωπισθούν κατ' οίκον(101).

Οι πιο κοινές ομάδες φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην παρόξυνση είναι τα βρογχοδιασταλτικά, τα κορτικοστεροειδή (εισπνεόμενα και από του στόματος) και τα αντιβιοτικά.

Οι β2-διεγέρτες βραχείας δράσης χρησιμοποιούνται κατά κύριο λόγο μέσω νεφελοποίησης καθώς οι ασθενείς που βρίσκονται σε παρόξυνση δεν συμμορφώνονται με άλλες συσκευές εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών. Μελέτες

έχουν δείξει πως η χρήση συστηματικών κορτικοστεροειδών μειώνει το χρόνο νοσηλείας, βελτιώνει την FEV1 και την υποξαιμία(102).

Η χρήση των αντιβιοτικών φαρμάκων στην παρόξυνση της ΧΑΠ, προτείνεται όταν: ο ασθενής παρουσιάζει και τα τρία κριτήρια του Anthonisen ή παρουσιάζει αύξηση και αλλαγή της χροιάς των πτυέλων ή χρήζει μηχανικής υποστήριξης. Συστήνεται αγωγή με αντιβιοτικά σύμφωνα με τα μικρόβια που ενδημούν στην κάθε περιοχή, διάρκειας 5 - 10 ημερών.

Η οξυγονοθεραπεία προτείνεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν αναπνευστική ανεπάρκεια με στόχο ο κορεσμός να κυμαίνεται μεταξύ 88 - 92%. Η διατήρηση του κορεσμού σε αυτά τα επίπεδα είναι απαραίτητη προϋπόθεση προκειμένου να ελεγχθεί η υπερκαπνία και η αναπνευστική οξέωση.

Αν παρά τη μέγιστη φαρμακευτική αγωγή και την ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία ο ασθενής δε βελτιώνεται, συνιστάται η αντιμετώπισή του με ΜηΕΜΑ. Μάλιστα τα τελευταία χρόνια η χρήση του είναι σχεδόν καθολική στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών (ΤΕΠ) προκειμένου να αποφευχθεί η εισαγωγή ασθενών με ΧΑΠ στη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ). Οι προϋποθέσεις που απαιτούνται προκειμένου να αντιμετωπισθεί ο ασθενής με ΜηΕΜΑ είναι: $pH \geq 7,35$, ο ασθενής να έχει συνείδηση, ο αεραγωγός του να είναι ελεύθερος και είναι σε θέση να συνεργαστεί. Οι ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται στην αγωγή και παρουσιάζουν σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια και ενδείξεις αναπνευστικής οξέωσης με $pH < 7,25$ είναι απαραίτητο να υποβάλλονται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό (ΕΜΑ). Οι ενδείξεις για την αντιμετώπιση του ασθενούς με ΕΜΑ, όπως συστήνονται από την GOLD 2014, είναι: η αποτυχία ή η μη καλή ανοχή του ΜηΕΜΑ, αναπνευστικό ή καρδιακό arrest, η πτώση επιπέδου συνείδησης ή η

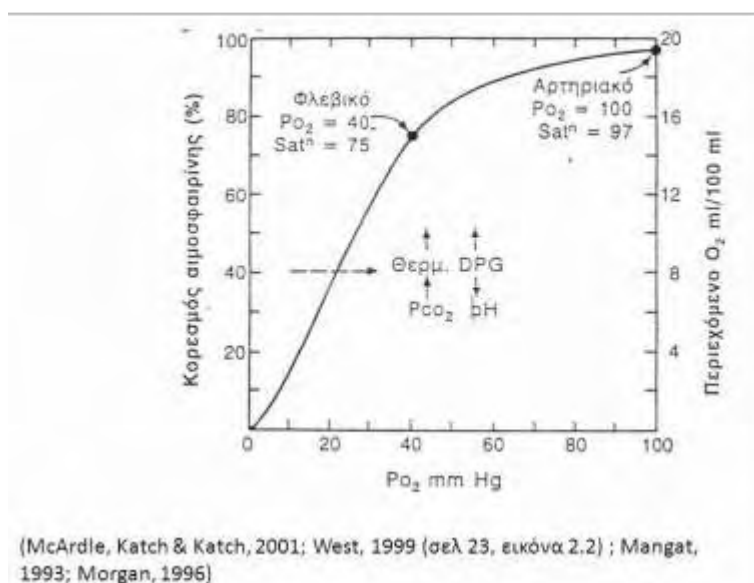
διέγερση, η αδυναμία διατήρησης ανοιχτού του αεραγωγού, η αδυναμία διαχείρισης των εκκρίσεων, σοβαρή καρδιακή αρρυθμία, η σοβαρή υποξυγοναιμία και η αιμοδυναμική αστάθεια.

1.6 ΧΑΠ και ΥΠΝΟΣ

Ήταν ήδη γνωστό από το 1962, ότι η υποξαιμία που παρουσιάζουν οι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια του ύπνου και κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου REM (Rapid Eye Movement), αλλά επιβεβαιώθηκε δέκα χρόνια αργότερα, με τις πρώτες πολυκαταγραφικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ, με παράλληλο έλεγχο των αερίων αίματος(103-105).

Ο ύπνος σχετίζεται με μια σημαντική μείωση της ανταπόκρισης του αναπνευστικού κέντρου στα χημικά και στα μηχανικά ερεθίσματα καθώς και στα ερεθίσματα του φλοιού κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου REM(106). Η ανταπόκριση των αναπνευστικών μυών στις εντολές του αναπνευστικού κέντρου είναι επίσης μειωμένη κατά τον ύπνο, κυρίως των επικουρικών αναπνευστικών μυών(106). Μειώνεται ο κατά λεπτό αερισμός (VE), κυρίως λόγω μείωσης του αναπνεόμενου όγκου (TV), η οποία οδηγεί σε τελο-εισπνευστική αύξηση του PCO₂(107, 108). Σε υγιή άτομα, από μελέτες που έχουν γίνει τα τελευταία χρόνια, έχει διαπιστωθεί πτώση της PO₂ κατά τη διάρκεια του ύπνου. Πιο συγκεκριμένα κατά τα στάδια non-REM, η πτώση της PO₂ είναι μεταξύ 3-9 mmHg και ίσως στον ύπνο REM πέφτει ακόμη περισσότερο. Γενικότερα οι μεταβολές της PO₂ δεν ξεπερνούν τα 10 mmHg και δεν ξεπερνούν τα 15 λεπτά διάρκειας.

Βέβαια, η πτώση αυτή δεν είναι ικανή να επηρεάσει σημαντικά τα υγιή άτομα(109, 110), καθώς όπως παρατηρείται από την καμπύλη διάστασης του οξυγόνου (O₂ dissociation curve) (εικόνα 3), μια πτώση της PO₂ ~ 15 mmHg αντιστοιχεί σε SatO₂ ~ 90 - 92%. Από την άλλη μεριά μια πτώση της PO₂ κατά 10 mmHg, έχει πολύ σημαντικές επιπτώσεις σε έναν ασθενή με ΧΑΠ και ημερήσια υποξαιμία με PO₂ 50 - 55 mmHg(111). Σε ασθενείς με ήπια και μέτρια ημερήσια υποξαιμία ο καλύτερος δείκτης πρόβλεψης για τους νυχτερινούς αποκορεσμούς είναι η ημερήσια PO₂(112).



Εικόνα 9 (καμπύλη διάστασης οξυγόνου)

Βέβαια, και η ημερήσια υπερκαπνία μπορεί να αποτελεί δείκτη αποκορεσμών κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν ήπια ημερήσια υποξαιμία(113). Άλλοι παράγοντες που μπορεί να συμβάλλουν στον

αποκορεσμό κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να είναι η χαμηλή αναπνευστική απόκριση στο διοξείδιο του άνθρακα (CO₂) και η δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών(114-116). Από μελέτες έχει φανεί πως η επιδείνωση της υποξαιμίας κατά τη διάρκεια του ύπνου συνδέεται άμεσα με την αύξηση της PCO₂, αν και η αύξηση αυτή φαίνεται να είναι αναλογικά μικρότερη σε σχέση με την πτώση της PO₂(103, 104, 116). Το CO₂ αυξάνει σημαντικά σε περίπτωση κυψελιδικού υποαερισμού, ενώ δεν παρατηρούνται αξιόλογες μεταβολές σε περίπτωση διαταραχής αερισμού – αιμάτωσης.

Σύμφωνα με τη Διεθνή Ταξινόμηση των Διαταραχών Ύπνου (International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and Coding Manual [ICSD-2]), ο υποαερισμός που παρατηρείται κατά τη διάρκεια του ύπνου χαρακτηρίζεται από αύξηση της PCO₂ >45mmHg, όταν το άτομο βρίσκεται σε κατάσταση ύπνου ή όταν τα επίπεδα της PCO₂ είναι δυσανάλογα αυξημένα σε σχέση με τα επίπεδα της PCO₂ κατά την εγρήγορση(117). Επιπλέον η ICSD-2 ορίζει την υποξαιμία κατά τον ύπνο ως, την πτώση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης (SatO₂) κάτω από 90% για περισσότερο από 5 λεπτά της ώρας με ένα ναδύρ τουλάχιστον στο 85% ή την πτώση της SatO₂ για περισσότερο από το 30% του συνολικού ύπνου κάτω από 90%(117). Ο υποαερισμός μπορεί να οφείλεται είτε στη μειωμένη αναπνευστική ουσία (respiratory drive) είτε σε επιδείνωση των αναπνευστικών μηχανισμών(118).

Υπάρχουν μελέτες που έχουν δείξει μια μείωση της αναπνευστικής ώσης των αναπνευστικών μυών κατά την έναρξη του ύπνου, ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή μη αλλαγών στο επίπεδο της άνω αναπνευστικής οδού(119, 120). Μέρος αυτής της αλλαγής φαίνεται να οφείλεται σε μια αύξηση της βασικής PCO₂ κατά 2mmHg στο επίπεδο του μυελού(121). Σε πιο πρόσφατες μελέτες φαίνεται πως το 'κατώφλι' της

άπνοιας υπάρχει σε ελάχιστα χαμηλότερα επίπεδα της PCO_2 και κατά τη διάρκεια της υπνηλίας λίγο πριν την έναρξη του ύπνου(122, 123). Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες (όπως η αύξηση της απάντησης των αναπνευστικών μυών στο CO_2 λόγω υποξίας ή η αγγειακή πνευμονική συμφόρηση) που μπορούν να περιορίσουν τα όρια ανάμεσα στο 'κατώφλι' της άπνοιας και της αύξησης της PCO_2 (υπερκαπνίας) οδηγώντας σε ένα ασταθές μοντέλο αναπνοής(122, 123).

Έχει μελετηθεί και μια άλλη διαταραχή του ελέγχου της αναπνοής, η οποία παρατηρείται κατά τη διάρκεια του σταδίου REM του ύπνου, που είναι γνωστή ως *αναπνευστική αταξία* ή *αναπνευστική δυσρυθμία*. Η παραπάνω διαταραχή χαρακτηρίζεται από ρηχές αναπνευστικές κινήσεις, παύσεις της αναπνοής και ακανόνιστο αναπνεόμενο όγκο και αριθμό αναπνοών(124). Πιστεύεται ότι το τελικό αποτέλεσμα αυτής της διαταραχής είναι η μείωση του κυψελιδικού αερισμού με την μετατροπή του κατά λεπτό αερισμό ή τη μεταβολή της αναλογίας του νεκρού χώρου/ αναπνεόμενου όγκου αέρα ή και με τα δύο(125-127).

Οι μηχανισμοί της αναπνοής μπορεί να παρουσιάζουν αλλαγές κατά τη διάρκεια του ύπνου, ιδίως κατά το στάδιο REM, καθώς παρατηρείται μείωση του τόνου των μυών με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ανταλλαγή των αερίων. Ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ αντιμετωπίζουν αυτές τις αλλαγές. Το διάφραγμα και οι επικουρικοί αναπνευστικοί μύες φαίνεται να μην επηρεάζονται ιδιαίτερα σε ασθενείς στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι ασθενείς, όμως, σε προχωρημένο στάδιο που κάνουν χρήση των επικουρικών μυών κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, κατά τη διάρκεια του ύπνου μπορεί να εμφανίσουν σημαντική επιδείνωση της ανταλλαγής των αερίων αίματος (128). Η μείωση του τόνου των επικουρικών αναπνευστικών μυών, κατά τη διάρκεια του ύπνου REM, φαίνεται να οδηγεί σε

μείωση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC), πιθανότατα εξαιτίας της μείωσης του τόνου των επικουρικών αναπνευστικών μυών που οδηγεί σε μειωμένη κινητικότητα του θωρακικού κλωβού(129). Σε συνδυασμό με την κατακεκλιμένη θέση, μπορεί να οδηγήσει σε περαιτέρω διαταραχή του αερισμού των ασθενών με ΧΑΠ. Η υπερδιάταση οδηγεί σε αλλαγή της γεωμετρίας των αναπνευστικών μυών, κυρίως του διαφράγματος που αποτελεί το βασικό αναπνευστικό μυ. Η επιπέδωσή του οδηγεί σε μειωμένη ικανότητα έκτασης των ελεύθερων πλευρών κατά την αναπνοή(130-132). Αυτό μπορεί να εξηγεί σημαντικές συσχετίσεις ανάμεσα στο νυχτερινό κορεσμό (SatO₂) και το μήκος των αναπνευστικών μυών: όσο μικρότερη η ικανότητα των αναπνευστικών μυών τόσο χαμηλότερος ο νυχτερινός SatO₂(115).

Ένας μεγάλος αριθμός ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ αναφέρουν κακή ποιότητα ύπνου. Πάνω σε αυτή την υποκειμενική δήλωση ασθενών στηρίχθηκαν πολλαπλές μελέτες, οι οποίες συμπεριέλαβαν ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και συμπτώματα ημερήσιας υπνηλίας. Προκειμένου να διαπιστωθούν οι διαταραχές του ύπνου τους, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (EEG) κατά τη διάρκεια του ύπνου(105, 133, 134). Τα ευρήματα ήταν εντυπωσιακά, καθώς διαπιστώθηκε ανεπαρκής ύπνος (ο ασθενής δεν πραγματοποιούσε όλα τα στάδια του ύπνου), καθυστέρηση έλευσης του ύπνου, μειωμένος συνολικός χρόνος ύπνου και παρατεταμένα επεισόδια εγρήγορσης ανάμεσα στα στάδια του ύπνου. Σε νεότερες μελέτες ασθενών που συμπεριέλαβαν ασθενείς με ήπιου βαθμού αποφρακτική διαταραχή τα αποτελέσματα ήταν διαφορετικά. Όταν δεν παρουσίαζαν επεισόδια απνοιών – υποπνοιών, η αρχιτεκτονική του ύπνου των ασθενών δεν ήταν διαταραγμένη(135). Η ΧΑΠ αυτή καθ' αυτή δε φαίνεται να είναι

υπεύθυνη για τη διαταραχή της αρχιτεκτονικής του ύπνου. Η υποξυγοναιμία θα μπορούσε να είναι αιτία της κακής ποιότητας του ύπνου, αλλά τα αποτελέσματα των μελετών είναι αμφιλεγόμενα καθώς συμπληρωματική χορήγηση οξυγονοθεραπείας κατά τη διάρκεια του ύπνου σε μια μελέτη έδειξε βελτίωση της ποιότητας του ύπνου, ενώ σε μεταγενέστερες τα αποτελέσματα ήταν αρνητικά(133, 134).

Στη ΧΑΠ χρησιμοποιείται ένας ικανός αριθμός φαρμάκων που θα μπορούσε να επηρεάσει την ποιότητα του ύπνου. Μελέτες που πραγματοποιήθηκαν, με μικρό αριθμό ασθενών με ΧΑΠ, δείχνουν πως οι β₂-διεγέρτες δεν επηρεάζουν την ποιότητα του ύπνου, ενώ τα αντιχολινεργικά μακράς δράσης πιθανότατα και να βελτιώνουν την ποιότητα του ύπνου, αν και πιο πρόσφατη μελέτη δείχνει πως η επίδραση του τιτροπίου δεν υφίσταται μετά από τέσσερις εβδομάδες χρήσης(136, 137). Αμφιλεγόμενα είναι και τα αποτελέσματα σε μελέτες ασθενών με ΧΑΠ υπό αγωγή με θεοφυλλίνη καθώς κάποιες μελέτες υποστήριξαν επιδείνωση της ποιότητας του ύπνου, ενώ σε άλλες η θεοφυλλίνη φαίνεται να μην έχει καμία επίδραση στην ποιότητα του ύπνου των ασθενών με ΧΑΠ(138-140). Μολονότι η κακή ποιότητα ύπνου υφίσταται στους ασθενείς με ΧΑΠ και κυρίως στους ασθενείς με εμφύσημα, ο υπεύθυνος μηχανισμός δεν έχει ακόμη καθοριστεί. Καθώς ο επιπολασμός της ΧΑΠ αγγίζει το 1% παγκοσμίως του γενικού πληθυσμού και το 5 - 10% του γηραιότερου ενήλικου πληθυσμού και το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στο ύπνο (ΣΑΑΥ) συναντάται τουλάχιστον στο 4% του πληθυσμού σε ηλικίες μεταξύ 30 - 60 ετών, υπάρχει πιθανότητα συνύπαρξης των δύο νόσων σε κάποιους ασθενείς. Αυτή η συνύπαρξη ΧΑΠ και ΣΑΑΥ είναι γνωστή ως σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης (Overlap Syndrome)(141). Μια μελέτη που συμπεριέλαβε

ασθενείς με ήπια αποφρακτική διαταραχή (μέσο όρο FEV₁/ FVC~64%), έδειξε πως το 22% και το 14% των ασθενών εμφάνιζαν δείκτη απνοιών – υποπνοιών (AHI) μεγαλύτερο του 10 και μεγαλύτερο του 15 αντίστοιχα(135), αν και ο επιπολασμός του ΣΑΑΥ ήταν ίδιος τόσο στην ομάδα των ασθενών με ΧΑΠ όσο και στην ομάδα χωρίς ΧΑΠ. Είναι επίσης γνωστό ότι οι ασθενείς με σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ η νυχτερινή υποξία είναι πιο σοβαρή σε αυτούς απ’ ότι στους ασθενείς που πάσχουν μόνο από ΣΑΑΥ(142).

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες οδηγίες για τους ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ, προκειμένου να διαπιστωθεί ο νυχτερινός αποκορεσμός ή να ελεγχθεί η καταλληλότητα της οξυγονοθεραπείας, η απλή νυχτερινή οξυμετρία θεωρείται αρκετή. Η πολυκαταγραφική μελέτη ενδείκνυται σε ασθενείς με ΧΑΠ επί υποψίας συνύπαρξης ΣΑΑΥ, η οποία πρέπει να βασίζεται στα συμπτώματα που είναι συμβατά με ΣΑΑΥ, στην παρουσία πολυκυτταραιμίας και πνευμονικής υπέρτασης (ή πνευμονική καρδία) με PO₂ > 60 - 65mmHg(132). Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή και τη μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία προτείνεται σε αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς και η χρήση του Μη Επεμβατικού Μηχανικού Αερισμού (ΜηΕΜΑ)(143).

1.7 Μη επεμβατικός Μηχανικός Αερισμός (ΜηΕΜΑ)

Παρόλο που η χρήση της οξυγονοθεραπείας είχε ήδη ξεκινήσει σε κάποια νοσοκομεία στα τέλη της δεκαετίας του 1920, μηχανικά μέσα που καθιστούσαν ικανή την υποστήριξη των ασθενών που δεν ήταν σε θέση να αναπνεύσουν μόνοι τους εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στα τέλη αυτής της δεκαετίας και στις αρχές

της επόμενης με βασικό αντιπρόσωπο τον «σιδηρούν πνεύμονα»(144, 145). Η επιδημία πολιομυελίτιδας στη Γερμανία τη δεκαετία του 1950(146) και στη συνέχεια στις ΗΠΑ ήταν η αφορμή για την ευρύτερη χρήση του μηχανικού αερισμού με παρόμοια μορφή με τη σημερινή. Έτσι στις αρχές του 1970 κάθε νοσοκομείο στις ΗΠΑ διέθετε μονάδα εντατικής θεραπείας και εξειδικευμένο προσωπικό στην αντιμετώπιση περιστατικών με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια(147).

Οι επιπλοκές του μηχανικού αερισμού, όπως ο τραυματισμός των αεραγωγών, οι λοιμώξεις, ο τραυματισμός του ίδιου του πνεύμονα (βαρότραυμα) οδήγησαν στην αναζήτηση λιγότερο τραυματικής αναπνευστικής υποστήριξης (148, 149). Η χρήση της διαλείπουσας εισπνευστικής θετικής πίεσης μέσω ρινοστοματικής μάσκας πραγματοποιήθηκε από το Mottley και τους συνεργάτες του, για πρώτη φορά τη δεκαετία του 1940, σε ασθενείς με πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, σε παρ' ολίγον πνιγμό, σε σύνδρομο Guillain-Barre' και σε σοβαρή παρόξυνση βρογχικού άσθματος(150). Παρά το γεγονός ότι η τεχνική ήταν ήδη γνωστή από τη δεκαετία του 1950 η μακρά υποστήριξη του ασθενούς με ΜηΕΜΑ διαδώθηκε κατά κύριο λόγο στις αρχές της δεκαετίας του 1980(147). Η χρήση της συνεχούς θετικής πίεσεως μέσω ρινικής μάσκας (CPAP) εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1981 σε ασθενείς με ΣΑΑΥ(151). Η επιτυχής χρήση στην αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΑΑΥ και εν συνεχεία νευρομυϊκών ασθενών(152), η ανάγκη να αποφευχθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες της παρατεταμένης διασωλήνωσης καθώς και η άρνηση κάποιων ασθενών να διασωληνωθούν, οδήγησε στη χρήση του ΜηΕΜΑ στο χώρο τόσο των επειγόντων περιστατικών, όσο και στην κλινική προκειμένου να αντιμετωπισθούν περιστατικά με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια(153).

Οι συντονισμένες προσπάθειες για να επιτευχθεί ο κατάλληλος αερισμός των πνευμόνων σε ασθενείς με νευρομυϊκά νοσήματα με φορητούς αναπνευστήρες θετικής πίεσεως μέσω της ρινικής οδού και η δημιουργία των CPAP για την αντιμετώπιση του ΣΑΑΥ οδήγησαν σε μια πληθώρα ερευνητικών εργασιών στο τέλος του 1980. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των εργασιών αυτών αποδεικνυόταν η ικανότητα του νυχτερινού αερισμού μέσω της ρινικής οδού, η βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων αίματος και η βελτίωση των συμπτωμάτων των ασθενών που πάσχουν από κάποιο περιοριστικό σύνδρομο(151, 153, 154).

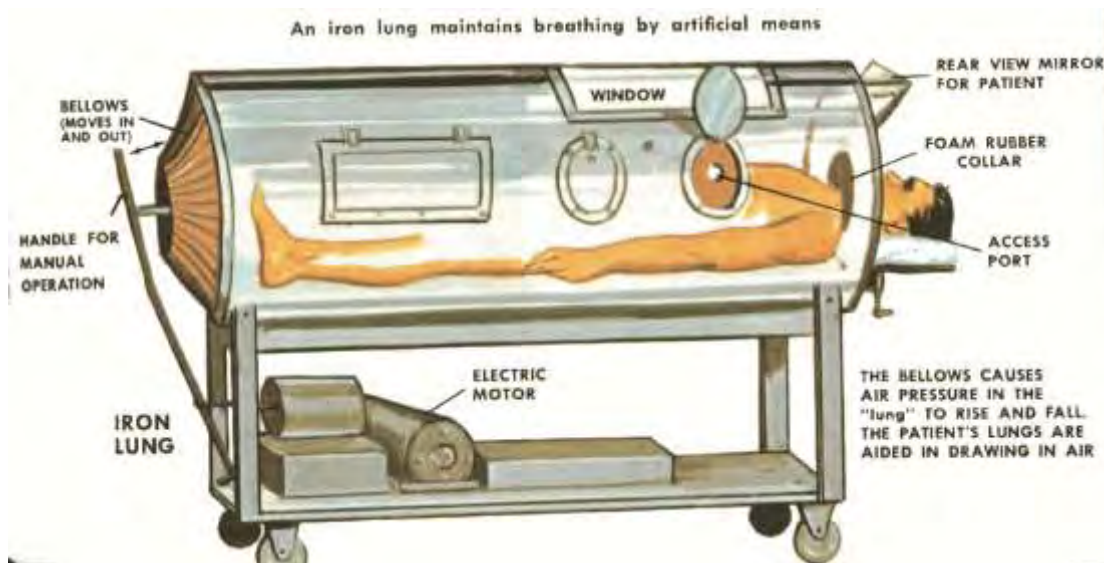
Ο ΜηΕΜΑ εμφανίζεται για πρώτη φορά το 1838 με τη μορφή ενός «κουτιού» αεροστεγώς κλεισμένου, από το οποίο προεξείχε το κεφάλι. Ήταν ο πρώτος αναπνευστήρας σώματος αρνητικής πίεσης. Η πίεση δημιουργούνταν χειροκίνητα. Υπήρχαν και άλλες τέτοιες συσκευές, αλλά δεν έλαβαν τη δέουσα προσοχή, καθώς δε χρησιμοποιήθηκαν ποτέ ευρέως, μέχρι τα μέσα του 19^{ου} αιώνα, όταν ξέσπασε η επιδημία της πολυομυελίτιδας. Ο πρώτος ηλεκτρικός εξωτερικός αναπνευστήρας που χρησιμοποιήθηκε, είναι ο γνωστός «σιδηρούς πνεύμων», ο οποίος κατασκευάστηκε από τον αμερικανό μηχανολόγο-μηχανικό, Philip Drinker και τέθηκε για πρώτη φορά σε λειτουργία στις 12 Οκτωβρίου 1928. Ήταν ένας μεταλλικός σωλήνας, μέσα στον οποίο τοποθετούνταν κατακεκλιμένος ο ασθενής, με το κεφάλι του να εξέχει. Σε αυτό τον αεροστεγή σωλήνα, αέρας δωματίου ανακυκλωνόταν με πίεση υποχρεώνοντας τους παράλυτους μύες να κινούνται (155).



Εικόνα 10: σιδηρούς πνεύμων

Το 1931 ακολούθησε η δημιουργία, από τον Emerson, ενός λιγότερο ογκώδους “σιδηρού πνεύμονα”, ο οποίος, σε περίπτωση πτώσης της ηλεκτρικής τάσης, λειτουργούσε και χειροκίνητα(155).

Εικόνα 11



Η επιδημία της πολυομυελίτιδας και η μόνιμη παράλυση που προκάλεσε σε πάρα πολλούς ασθενείς, οδήγησε σε αναπνευστήρες όλο και μικρότερου όγκου(155).

Το 1935, κάνει την εμφάνισή του ο αναπνευστήρας “κοχύλι” (cuirass). Αποτελούνταν από ένα μεταλλικό κουτί που περιέβαλλε το πρόσθιο τμήμα του θώρακα αεροστεγώς με τη βοήθεια μιας λωρίδας καουτσούκ που υπήρχε στο τελείωμα του κοχυλιού(155). Χρησιμοποιήθηκε προκειμένου να αντιμετωπίσει ασθενείς με μόνιμη παράλυση των αναπνευστικών μυών μετά από επεισόδιο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας. Η διαφορά του από τον “σιδηρούν πνεύμονα” είναι οι λιγότερες αρνητικές επιπτώσεις που επιφέρει στο καρδιαγγειακό σύστημα μειώνοντας τις αιμοδυναμικές επιπλοκές.

Εικόνα 12α: αναπνευστήρας κοχύλι (cuirass)



Ένα πλεονέκτημα του cuirass είναι και η χρήση του με τον ασθενή σε καθιστή θέση.

Εικόνα 12β: αναπνευστήρας κοχύλι (cuirass)



Η ανάγκη για την αντιμετώπιση της επιδημίας της πολυομιελίτιδας και ιδιαίτερα των αναπηριών που προέκυπταν, ώθησαν στην εξερεύνηση πέραν του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού αρνητικής πίεσης.

Στις αρχές τις δεκαετίας του '60 η επιδημία πολυομιελίτιδας που ξέσπασε στη Δανία οδήγησε στη χρήση του επεμβατικού μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης, που μέχρι εκείνη τη στιγμή χρησιμοποιούνταν στις Μονάδες Εντατικής Θεραπείας (ΜΕΘ) από τους αναισθησιολόγους για την ανάνηψη των ασθενών. Η αρχή της χρήσης τους οφείλεται στον ανεπαρκή αριθμό των “σιδηρών πνευμόνων”.

Οι ασθενείς με πολυομυελίτιδα, ήταν ήδη τραχειοστομημένοι προκειμένου να γίνεται η διαχείριση των εκκρίσεων. Τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών που αντιμετωπίζονταν με επεμβατικό μηχανικό αερισμό θετικής πίεσης ήταν πολύ καλύτερα σε σύγκριση με τα ποσοστά του μηχανικού αερισμού αρνητικής πίεσης, ενώ είχε βελτιωθεί σημαντικά και η προστασία του αεραγωγού από την πιθανότητα εισρόφησης των εκκρίσεων.

Από το 1960 και στη συνέχεια, με την ανάπτυξη των ΜΕΘ, ο μηχανικός αερισμός αρνητικής πίεσης αρχίζει να αντικαθιστάται από πιο οικονομικές και πιο εύχρηστες συσκευές μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης(155). Παρά το γεγονός ότι στην Αμερική είχε αρχίσει να μειώνεται η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στα περιστατικά οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας, συνέχισε να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια με νευρολογικά νοσήματα ή σοβαρή κυφοσκολίωση(156, 157). Ο ΜηΕΜΑ θετικής πίεσης είχε αρχίσει να χρησιμοποιείται από τις αρχές της δεκαετίας του 1930 στη θεραπεία του πνευμονικού οιδήματος(155). Για πρώτη φορά το 1947 περιγράφεται η χρήση διακοπτόμενου αερισμού θετικής πίεσης (IPPB) μέσω στοματικής μάσκας.

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1980, αρχίζει η ευρεία χρήση του ΜηΕΜΑ θετικής πίεσης στις ΜΕΘ. Χρησιμοποιούνταν κυρίως για τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων σε ασθενείς με ΧΑΠ και άσθμα με σοβαρή παρόξυνση. Η χρήση ήταν περιορισμένη, περίπου 10 - 15 λεπτά της ώρας 3 - 4 φορές το 24ωρο, χρόνος που αναλογούσε για τη λήψη των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων μέσω νεφελοποίησης. Παρά τον περιορισμένο χρόνο χρήσης, είχε διαπιστωθεί μια ήπια βελτίωση της PCO₂, κυρίως στους ασθενείς με εμφύσημα υπό μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία (LTOT)(155). Μετά από αυτή την παρατήρηση,

ακολούθησαν δύο μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ σε μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία, οι οποίες όμως δεν ανέδειξαν βελτίωση της FEV1 ή των αερίων αίματος ή της επιβίωσης. Μετά από αυτό, η χρήση του διακοπτόμενου αερισμού θετικής πίεσης μέσω στοματικής μάσκας μειώθηκε δραματικά(158). Πιθανότατα η μη ανάδειξη ευεργετικών αποτελεσμάτων από την χρήση του IPPV να οφειλόταν στον περιορισμένο χρόνο χρήσης, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να υποστηρίξει ικανοποιητικά την αναπνοή.

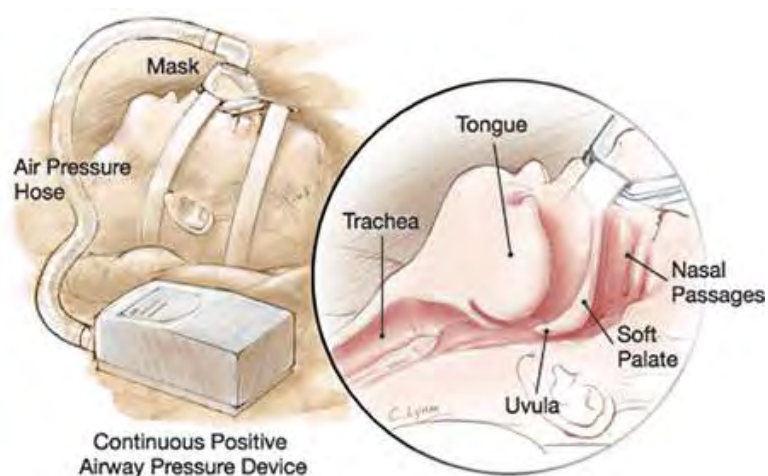
Με την πάροδο των δεκαετιών, ο ΜηΕΜΑ θετικής πίεσης (NIPPV) άρχισε να χρησιμοποιείται προκειμένου να υποστηρίξει τον κύκλο της αναπνοής, τόσο κατά τη διάρκεια της νύχτας όσο και κατά τη διάρκεια της ημέρας σε ασθενείς με νευρομυϊκές παθήσεις. Χρησιμοποιούνταν κυρίως επιστόμιο, ενώ οι προσωπικές μάσκες δεν ήταν ιδιαίτερα διαδεδομένες.

Εικόνα 13:Επιστόμιο σε κλειστό σύστημα μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού θετικής πίεσης.



Το τοπίο αλλάζει όταν αρχίζει να χρησιμοποιείται η συσκευή συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) μέσω ρινικής μάσκας για την αντιμετώπιση του συνδρόμου αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο(151).

Εικόνα 14: CPAP



Έτσι από το 1984 διευρύνεται η χρήση της στοματορινικής μάσκας στο ΜηΕΜΑ θετικής πίεσης στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια που οφειλόταν σε νευρομυϊκές παθήσεις ή σε παθήσεις του θωρακικού κλωβού, προκειμένου να επιτευχθεί ανάπαυση των μυών και κυρίως των αναπνευστικών μυών(159).

Εικόνα 15: Διάφοροι τύποι μάσκας



Τα νοσήματα που ανταποκρίνονται στη χρήση του ΜηΕΜΑ χαρακτηρίζονται από νυχτερινό υποαερισμό, ο οποίος αρχικά παρατηρείται κατά τις ώρες του ύπνου. Οι ασθενείς αυτοί αναπνέουν μόνοι τους, αλλά παρουσιάζουν σημαντική ημερήσια υπνηλία, κόπωση και πρωινή κεφαλαλγία, απόρροια του νυχτερινού υποαερισμού κατά τη διάρκεια του ύπνου. Σύμφωνα με τις τελευταίες μελέτες η κόπωση των αναπνευστικών μυών, που αφορά κυρίως νευρομυϊκά νοσήματα και το αυξημένο έργο της αναπνοής, που αφορά στους παχύσαρκους ασθενείς και στους ασθενείς με ΧΑΠ, επιδεινώνουν την κατακράτηση του CO₂ που φυσιολογικά παρατηρείται κατά την έλευση του ύπνου και κατά την έναρξη του ύπνου REM. Η κατακράτηση που ξεκινάει από τη φάση ύπνου REM και επιμένει καθ' όλη τη διάρκεια του ύπνου, τείνει να επιδεινώνεται με περαιτέρω αντισταθμιστική κατακράτηση CO₂ από τους νεφρούς. Αυτή η περαιτέρω κατακράτηση επιδρά στο αναπνευστικό κέντρο με συνέπεια περαιτέρω επιδείνωση που οδηγεί σε αφυπνίσεις και κατακερματισμό του ύπνου(160).

Ο προοδευτικός υποαερισμός που παρατηρείται στους ασθενείς αυτούς, σε διάρκεια μηνών ή ακόμη και ετών, οδηγεί στην εμφάνιση ημερήσιας υπερκαπνίας και υποξαιμίας που συμβάλλουν στην εμφάνιση πνευμονικής καρδιάς. Εν συνεχεία παροξύνσεις που οφείλονται κυρίως σε λοιμώξεις, η πνευμονική καρδιά και η νάρκωση που μπορεί να επέλθει από την αύξηση του CO₂ οδηγούν τελικά στο θάνατο(160). Η χρήση του ΜηΕΜΑ συμβάλλει στη μείωση της κατακράτησης του CO₂, διακόπτοντας το φαύλο κύκλο, βελτιώνοντας την ανταλλαγή των αερίων αίματος και την ποιότητα του ύπνου, μειώνοντας την ημερήσια υπνηλία και την κόπωση (160).

Ο υποβοηθούμενος αερισμός ενός ασθενούς διακρίνεται σε επεμβατικό, όταν απαιτείται η διασωλήνωση της τραχείας και σε μη επεμβατικό μηχανικό αερισμό, όταν αποφεύγεται η διασωλήνωση της τραχείας και ο ασθενής δεν είναι πλήρως εξαρτημένος από τον αναπνευστήρα. Ο ακούσιος αερισμός ενός ατόμου μπορεί να βοηθηθεί ή να αντικατασταθεί από την εφαρμογή διαλείπουσας θετικής πίεσης εντός των αεραγωγών ή εφαρμόζοντας διαλείπουσα αρνητική πίεση στο θωρακικό κλωβό. Η εκπνοή γίνεται παθητικά και στις δύο περιπτώσεις, με την κυψελιδική πίεση να φτάνει στα επίπεδα της ατμοσφαιρικής πίεσης. Η χρήση του ΜηΕΜΑ αποσκοπεί:

1. στη βελτίωση της ανταλλαγής των αερίων αίματος, διορθώνοντας την αναπνευστική οξέωση και την υποξαιμία
2. στη βελτίωση του όγκου των πνευμόνων, αντιστρέφοντας τις ατελεκτασίες, σταθεροποιώντας το θωρακικό τοίχωμα
3. στη μείωση του έργου της αναπνοής
4. στη μείωση της κατανάλωσης οξυγόνου από τον καρδιακό μυ

5. στη μείωση της ενδοκράνιας πίεσης
6. στην εξασφάλιση χρόνου για ανταπόκριση στις θεραπείες και την αποφυγή της διασωλήνωσης της τραχείας

Ο βασικότερος λόγος για το ενδιαφέρον που εκδηλώθηκε για το ΜηΕΜΑ από την αρχή της εμφάνισής του είναι η αποφυγή των σοβαρών επιπλοκών που παρατηρούνταν κατά τη χρήση του επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Οι επιπλοκές αυτές διαχωρίζονται σε τρεις κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία επιπλοκών αφορά την εισρόφηση του γαστρικού περιεχομένου, τον τραυματισμό των δοντιών, του υποφάρυγγα, του λάρυγγα και της τραχείας, την έναρξη αρρυθμιών, την υπόταση και το βαρότραυμα, που δημιουργούνται κατά την τοποθέτηση του σωλήνα(161), όπως και τραυματισμός του οισοφάγου ή / και μεγάλων αγγείων που βρίσκονται στο μεσοθωράκιο. Στη δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι επιπλοκές που οφείλονται στη μεταφορά μέσω του σωλήνα μικροβίων και άλλων υλικών που μπορούν να οδηγήσουν στην επονομαζόμενη πνευμονία του αναπνευστήρα(162). Η τρίτη κατηγορία αφορά επιπτώσεις μετά την αποσωλήνωση του ασθενούς, όπως η πιο απλή επιπλοκή που είναι το βράγχος φωνής λόγω οιδήματος των φωνητικών χορδών, αλλά και πιο σοβαρές καταστάσεις όπως η δυσλειτουργία στην κατάποση, στένωση της τραχείας, αιμόπτυση, δυσκινησία φωνητικών χορδών(163). Όλες αυτές οι επιπλοκές, η ανάγκη για εκπαιδευμένο προσωπικό για το χειρισμό αυτών των ασθενών η χρήση κατασταλτικών και το μεγάλο οικονομικό κόστος είναι σημαντικοί παράγοντες για τον αποκλεισμό αυτών των συσκευών για την κατ' οίκον αντιμετώπιση αυτών των ασθενών.

Με τη χρήση του ΜηΕΜΑ επιτυγχάνεται η ακεραιότητα του αεραγωγού, επιτρέπει στον ασθενεί να τρώει, να πίνει, να μιλάει και να αποβάλλει τις εκκρίσεις

του. Νεότερες μελέτες αποδεικνύουν ότι η χρήση του ΜηΕΜΑ θετικής πίεσεως μειώνουν σημαντικά τις λοιμώξεις, μεταξύ αυτών και τις ενδονοσοκομειακές πνευμονίες, τις ημέρες νοσηλείας και κατ' επέκταση το κόστος ανά ασθενή(164).

1.8 ΤΥΠΟΙ ΜΗΕΜΑ ΘΕΤΙΚΗΣ ΠΙΕΣΗΣ ΚΑΙ ΑΡΧΗ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΤΟΥΣ

Οι αναπνευστήρες θετικής πίεσης έχουν εξελιχθεί σήμερα τόσο πολύ ώστε να επιτυγχάνουν μια μεγάλη ποικιλία κυματομορφών πίεσης στους αεραγωγούς σύμφωνα με την αναπνευστική νόσο του κάθε ασθενούς. Ανάλογα με το είδος της αναπνευστικής κυματομορφής ο αερισμός που επιτυγχάνουν μπορεί να καταταχθεί στις παρακάτω κατηγορίες:

A. ΜηΕΜΑ συνεχούς θετικής πίεσεως στους αεραγωγούς CPAP (continuous positive airway pressure):

Πρόκειται για την εφαρμογή συνεχούς θετικής πίεσεως στην είσοδο του αεραγωγού, συνήθως με ρινική μάσκα και καθ' όλη τη διάρκεια του αναπνευστικού κύκλου. Εφαρμόζεται σε ασθενείς με αυτόματη αναπνοή. Με τον τρόπο αυτό εμποδίζεται η σύγκλιση των κυψελίδων κατά την εκπνευστική φάση της αναπνοής, αυξάνεται η FRC, βελτιώνεται η ευενδοτότητα των πνευμόνων με αποτέλεσμα τη βελτίωση της οξυγόνωσης του ασθενούς(165). Δεν έχει σημαντική επίδραση στον αερισμό καθώς δεν επηρεάζει τον αναπνεόμενο όγκο ή την αναπνευστική συχνότητα και περιορίζεται στο να διατηρεί τους αεραγωγούς ανοιχτούς κατά τη διάρκεια του ύπνου(151).

Εκτός από την ευρεία χρήση του στην αντιμετώπιση του Συνδρόμου Αποφρακτικών Απνοιών στον Ύπνο (ΣΑΑΥ), το CPAP έχει χρησιμοποιηθεί από το 1983 για την αντιμετώπιση ασθενών με πνευμονικό οίδημα(166) με ικανοποιητικά αποτελέσματα καθώς το ποσοστό διασωλήνωσης των ασθενών μειώθηκε στο 19% έναντι του 47% πριν την εφαρμογή του CPAP στις καρδιολογικές κλινικές και τις Μονάδες Στεφανιαίων Νοσημάτων (ΜΣΝ).

B. Αερισμός διακεκομμένης θετικής πίεσης (IPPV):

Πρόκειται για την εφαρμογή θετικής πίεσεως κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Μπορεί να είναι είτε προκαθορισμένου όγκου είτε προκαθορισμένης πίεσης. Στην περίπτωση της συσκευής προκαθορισμένου όγκου, ο αναπνευστήρας χορηγεί έναν προκαθορισμένο όγκο αέρα (VT) ενώ η πίεση που αναπτύσσεται εξαρτάται από τις αντιστάσεις των αεραγωγών και την ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος. Στην περίπτωση της προκαθορισμένης πίεσης, ορίζεται μία συγκεκριμένη πίεση που εφαρμόζεται από τον αναπνευστήρα, στην είσοδο του αεραγωγού και είναι ο αναπνεόμενος όγκος (VT) που εξαρτάται από τις αντιστάσεις των αεραγωγών και την ελαστικότητα του αναπνευστικού συστήματος.

Ο IPPV χαρακτηρίζεται ως α) ελεγχόμενος μηχανικός αερισμός (controlled mechanical ventilation CMV) όταν χορηγεί συγκεκριμένο αριθμό αναπνοών με προκαθορισμένη συχνότητα, ανεξάρτητα από την αναπνευστική συχνότητα του ασθενούς, β) υποβοηθούμενος ελεγχόμενος αερισμός (assist-control ventilation – ACV) όταν χορηγεί αναπνοές διεγερόμενος από την αναπνευστική συχνότητα του ασθενούς, αλλά σε περίπτωση μειωμένου αριθμού αναπνοών από τον ασθενή εναλλάσσει τη λειτουργία του σε CMV, γ) συγχρονισμένος διαλείπων υποχρεωτικός

αερισμός (synchronized intermittent mandatory ventilation – SIMV) όταν ο αναπνευστήρας χορηγεί προκαθορισμένη συχνότητα αναπνοών, αλλά επιτρέπει στον ασθενή να αναπνέει αυτόματα στα μεσοδιαστήματα, δ) αερισμός υποβοηθούμενης πίεσης (pressure support ventilation - PSV) όταν εφαρμόζεται μία προκαθορισμένη πίεση στον αεραγωγό μετά από αυτόματη έναρξη εισπνοής και μηδενίζεται όταν η εισπνευστική ροή πέφτει κάτω από το προκαθορισμένο επίπεδο. Αυτό που κάνει το μοντέλο PSV να διαφέρει από τα προηγούμενα είναι η δυνατότητά του να οδηγεί σε αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (VT), μείωση της αναπνευστικής συχνότητας (f) , αύξηση του κατά λεπτού αερισμού και ελάττωση του έργου της αναπνοής ανάλογα με το επίπεδο της προεπιλεγμένης πίεσης(155). Οι αναπνευστήρες τύπου PSV αναφέρονται και ως αναπνευστήρες δύο επιπέδων, ενώ διαθέτουν επίπεδα ευαισθησίας “ triggering points” και “rise time” χρόνος που απαιτείται για να φτάσει στη μέγιστη πίεση, διάρκεια αναπνοής, ρυθμίσεις που αποσκοπούν στον καλύτερο συγχρονισμό-συνεργασία του ασθενούς με τον αναπνευστήρα και στη μείωση της δυσανεξίας του ασθενούς(155).

Γ. Αερισμός εναλλασσόμενης πίεσης (BiPAP):

Επιτρέπει την εφαρμογή θετικής πίεσης στους αεραγωγούς σε διαφορετικά επίπεδα κατά τη διάρκεια της εισπνοής (IPAP) και κατά τη διάρκεια της εκπνοής (EPAP). Αυτή η εναλλαγή μπορεί να γίνει είτε σε προκαθορισμένο χρόνο είτε ανάλογα με την εισπνευστική ροή του ασθενούς. Επί της ουσίας πρόκειται για το συνδυασμό PSV – CPAP. Η προσθήκη θετικής εκπνευστικής πίεσης (EPAP) στον PSV προκαλεί μεγαλύτερη μείωση του έργου των εισπνευστικών μυών όταν υπάρχει

ενδογενής PEEP λόγω περιορισμού της εκπνευστικής ροής, όπως μπορεί να συμβαίνει σε ασθενείς με ΧΑΠ και οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια(155).

Δ. Αναλογικός υποβοηθούμενος αερισμός (PAV):

Νέο μοντέλο υποβοηθούμενου αερισμού. Οι αναπνευστήρες αυτού του τύπου είναι σε θέση να προσαρμόζουν την πίεση στην κάθε εισπνοή του ασθενούς ανάλογα με την εισπνευστική ροή και τον αναπνεόμενο όγκο(167).

1.9 ΜηΕΜΑ στη ΧΑΠ

Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι επιρρεπείς στις λοιμώξεις και αυτές με τη σειρά τους μπορούν να οδηγήσουν στην αναπνευστική ανεπάρκεια γεγονός που συχνά τους οδηγεί στο ΤΕΠ. Περίπου το ένα πέμπτο με το ένα τρίτο των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο θα απεβιώσουν παρόλο που θα τεθούν σε μηχανικό αερισμό. Η συμβατική θεραπεία αποβλέπει στην εξασφάλιση της οξυγόνωσης του ασθενούς και στην αντιμετώπιση της αιτίας της παρόξυνσης. Όταν ο ασθενής δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία αυτή με τα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα, τα εισπνεόμενα και τα συστηματικά κορτικοστεροειδή, τα αντιβιοτικά και την ελεγχόμενη οξυγονοθεραπεία αντιμετωπίζεται με διασωλήνωση και μηχανικό αερισμό. Πρόκειται για μια επεμβατική μέθοδο η οποία δεν είναι ελεύθερη παρενεργειών, οι οποίες μπορεί να αποβούν μοιραίες κυρίως για τους ασθενείς με σοβαρές συννοσηρότητες, καθώς μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολος ο απογαλακτισμός τους από τον αναπνευστήρα. Η παρουσία ενός σωλήνα ενδοτραχειακά επηρεάζει σημαντικά τους μηχανισμούς της φυσικής άμυνας των αεραγωγών έναντι των μικροβίων με αποτέλεσμα την ενδονοσοκομειακή

πνευμονία ή επί παρατεταμένης παραμονής του ασθενούς στον αναπνευστήρα, την πνευμονία του αναπνευστήρα (VAP).

Όλες αυτές οι δυσκολίες στο χειρισμό των ασθενών με ΧΑΠ, οδήγησαν τις τελευταίες δεκαετίες στην αντιμετώπιση με ΜηΕΜΑ ήδη από το ΤΕΠ όταν αυτοί παρουσιάζουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Με το ΜηΕΜΑ, ο ασθενής λαμβάνει αέρα δωματίου ή μικτό αέρα δωματίου και οξυγόνο μέσω ρινικής ή ρινοστοματικής μάσκας. Ο στόχος είναι να μειωθεί το έργο των αναπνευστικών μυών και να βελτιωθεί η ανταλλαγή των αερίων αίματος(168). Ο συνδυασμός μιας τελοεκπνευστικής πίεσης (PEEP) ικανής να ισορροπήσει την ενδογενή πίεση (auto - PEEP) και μιας πίεσης που υποστηρίζει την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς (PS - pressure support), μπορεί να οδηγήσει σε μερική αποφόρτιση των αναπνευστικών μυών, κυρίως στην αρχή της εισπνοής και κατ' επέκταση να βελτιώσει τον αναπνεόμενο όγκο (VT)(169-171).

Οι αναπνευστήρες που χρησιμοποιούνται σήμερα ως ΜηΕΜΑ είναι μικροί, φορητοί και εύχρηστοι. Προτιμούνται οι αναπνευστήρες πίεσης και μπορεί να είναι συνεχούς θετικής πίεσης (CPAP) ή θετικής πίεσης δύο επιπέδων (BiPAP). Κατά τη χρήση του CPAP παρέχεται μια προκαθορισμένη πίεση σε όλον τον αναπνευστικό κύκλο. Αντίθετα το BiPAP χρησιμοποιεί έναν ηλεκτροκίνητο μικροεπεξεργαστή, που παρέχει συνεχή υψηλή ροή πιέσεων στους αεραγωγούς και κινείται μεταξύ υψηλών και χαμηλών θετικών πιέσεων. Σε αυτόν τον τύπο αναπνευστήρα, μια αναπνοή του ασθενούς οδηγεί στην εκκίνηση ροής από τον αναπνευστήρα. Το μηχάνημα παρέχει μια προκαθορισμένη τιμή εισπνευστικής πίεσης (IPAP). Η πτώση της ροής που παράγεται από τον ασθενή κάτω από ένα προκαθορισμένο όριο ανιχνεύεται από τον αναπνευστήρα, γεγονός που έχει ως αποτέλεσμα τον τερματισμό της εισπνοής.

Αυτό ακολουθείται από θετική εκπνευστική πίεση που επιτυγχάνεται με το κλείσιμο του εκπνευστικού σκέλους του κυκλώματος του αναπνευστήρα όταν η πίεση του αεραγωγού πέσει κάτω από την πίεση που έχει οριστεί ως EPAP. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διατήρηση της θετικής πίεσης στους αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της εκπνοής που είναι παρόμοια με αυτή που χρησιμοποιείται στην παραγωγή θετικής τελο-εκπνευστικής πίεσης σε συμβατικούς αναπνευστήρες.

Προκειμένου να τεθεί ένας ασθενής σε ΜηΕΜΑ ακολουθούνται κάποια συγκεκριμένα βήματα:

- ο ασθενής επιλέγεται προσεκτικά αφού αποκλεισθούν όλες οι αντενδείξεις
- καταγράφονται όλες οι κλινικές ενδείξεις και οι τιμές των αερίων αίματος
- εξηγούμε στον ασθενή τη διαδικασία και τον τοποθετούμε σε θέση 45^ο
- επιλέγουμε την κατάλληλη μάσκα κατά προτίμηση full face mask
- θέτουμε τις ρυθμίσεις στον αναπνευστήρα και συνδέουμε τη μάσκα με τον αναπνευστήρα
- αρχικά κρατάμε τη μάσκα στο πρόσωπο του ασθενούς μέχρι να συγχρονισθεί ο ασθενής με τον αναπνευστήρα και εν συνεχεία ασφαλίζουμε τη μάσκα με τους ιμάντες
- επαναξιολογούμε τις ρυθμίσεις και τις τροποποιούμε αν κριθεί απαραίτητο
- η συσκευή συνδέεται με παροχή οξυγόνου προκειμένου να επιτυγχάνουμε κορεσμό μεταξύ 90 - 92%
- αυξάνουμε τις πιέσεις προκειμένου να επιτευχθούν οι κατάλληλες πιέσεις αποφεύγοντας ταυτόχρονα δυσφορία των ασθενών
- η κλινική αξιολόγηση επαναλαμβάνεται σε μία ώρα με αέρια αίματος

Το πιο χαρακτηριστικό στοιχείο της παρόξυνσης της ΧΑΠ είναι η ξαφνική και έντονη ανισορροπία μεταξύ αναπνευστικού φορτίου και χωρητικότητας. Το συνηθέστερο αίτιο αυτής της ανισορροπίας είναι μια νέα φλεγμονή (συνήθως λοιμώδους αιτιολογίας) που επηρεάζει την ήδη υπάρχουσα φλεγμονή των αεραγωγών του ασθενούς με ΧΑΠ που οδηγεί σε αύξηση του οιδήματος των αεραγωγών, βρογχόσπασμο και αύξηση της παραγωγής των πτυέλων. Αυτά έχουν σαν αποτέλεσμα την αύξηση των ελαστικών αντιστάσεων, την αύξηση της αντίστασης στους αεραγωγούς με αποτέλεσμα της αύξησης του φορτίου της αναπνοής. Ο ασθενής προκειμένου να ανταπεξέλθει στη νέα κατάσταση πραγμάτων με ταχείες, ρηχές και αναποτελεσματικές αναπνοές. Το αποτέλεσμα αυτής της απάντησης είναι η αύξηση του νεκρού χώρου που οδηγεί σε περαιτέρω επιδείνωση του κυψελιδικού αερισμού. Επιπλέον, η αυξημένη αντίσταση των αεραγωγών οδηγεί σε δυναμική υπερδιάταση, που με τη σειρά της έχει σαν αποτέλεσμα την επιπέδωση των ημιδιαφραγμάτων που οδηγεί σε περαιτέρω αύξηση του έργου της αναπνοής. Ο συνδυασμός αυτών των διαδοχικών γεγονότων επιδρούν αρνητικά στο μηχανισμό της αναπνοής με αποτέλεσμα ο κυψελιδικός αερισμός στους ασθενείς με ΧΑΠ να είναι σημαντικά μειωμένος. Σύντομα μπορεί να επέλθει η κόπωση των αναπνευστικών μυών. Η οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια με ταυτόχρονη οξυαιμία μπορεί να επηρεάσει σχεδόν όλα τα όργανα και κυρίως τους αναπνευστικούς μύες.

Αυτός ο αναποτελεσματικός κύκλος αναπνοής μπορεί να αποβεί μοιραίος για τον ασθενή αν δεν υποστηριχτεί με κάποιο είδος μηχανικού αερισμού. Ο στόχος αυτής της προσέγγισης είναι η ανάπαυση των αναπνευστικών μυών, η μείωση του αναπνευστικού έργου και η αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (VT) με παράλληλη

μείωση του αναπνευστικού ρυθμού (RR) και επακόλουθη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού. Ο ΜηΕΜΑ είναι μία συσκευή που είναι σε θέση να μειώσει το έργο των αναπνευστικών μυών, να βελτιώσει τον αναπνεόμενο όγκο αέρα ή / και τον ανά λεπτό αερισμό, να μειώσει την ενδογενή PEEP και τελικά να οδηγήσει στη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού, στη βελτίωση της υπερκαπνίας και όλων των επακόλουθων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Ένας μεγάλος αριθμός κλινικών μελετών καθόρισαν σαφώς το ρόλο του ΜηΕΜΑ στην αντιμετώπιση της οξείας παρόξυνσης της ΧΑΠ. Έχει τεκμηριωθεί ότι μειώνεται η επίπτωση της ενδοτραχειακής διασωλήνωσης ενώ έχει βελτιωθεί σημαντικά η επιβίωση των ασθενών που εισάγονται στο νοσοκομείο λόγω της παρόξυνσης. Ο Meduri και συν. (172) ήταν οι πρώτοι που αξιολόγησαν τη χρήση του ΜηΕΜΑ σε ασθενείς με ΧΑΠ σε παρόξυνση. Οι μετέπειτα αναλύσεις επιβεβαίωσαν τα πρώτα αποτελέσματα, ότι ο ΜηΕΜΑ βελτιώνει τις ανωμαλίες των φυσιολογικών παραμέτρων που παρουσιάζουν αυτοί οι ασθενείς. Ο Bott και συν. (173) διαπίστωσαν μείωση της θνητότητας των ασθενών που αντιμετωπίζονται με ΜηΕΜΑ. Η μείωση της θνητότητας, αλλά και η μείωση του χρόνου νοσηλείας, έχει σαν αποτέλεσμα η χρήση του ΜηΕΜΑ να αποτελεί, πλέον, ρουτίνα για την αντιμετώπιση των οξέων παροξύνσεων της ΧΑΠ. Ωστόσο τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ΜηΕΜΑ σε ασθενείς που είναι σε πιο σοβαρή κατάσταση δεν είναι τόσο κατηγορηματικά. Οι ασθενείς με σοβαρή οξέωση και υπερκαπνία δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν επιτυχώς με ΜηΕΜΑ(174). Εκτός από τη σοβαρή οξέωση υπάρχει και ένας σημαντικός αριθμός αντενδείξεων:

- μη συνεργάσιμος ασθενής
- ασθενής σε σύγχυση

- αιμοδυναμική αστάθεια ή παρουσία οργανικής ανεπάρκειας
- σοβαρές συννοσηρότητες
- πρόσφατος τραυματισμός του προσώπου ή του ανώτερου αεραγωγού
- πρόσφατο χειρουργείο του γαστρεντερικού σωλήνα
- απόφραξη του εντέρου
- υπερβολικές εκκρίσεις στους αεραγωγούς
- πνευμοθώρακας που ακόμη δεν έχει παροχετευθεί

Σαφώς η αντιμετώπιση με ΜηΕΜΑ δεν είναι πανάκεια καθώς υπάρχουν παράγοντες που οδηγούν σε αποτυχία του ΜηΕΜΑ και εν συνεχεία σε αντιμετώπιση του ασθενούς με μηχανικό αερισμό. Οι παράγοντες αυτοί είναι: α) η αδυναμία συνεργασίας του ασθενούς με το ΜηΕΜΑ κυρίως λόγω κακού συγχρονισμού, β) αδυναμία αποβολής των εκκρίσεων, γ) αιμοδυναμική αστάθεια, δ) συνέχιση της επιδείνωσης της οξυγόνωσης και ε) μη βελτίωση της PCO₂.

Οι ασθενείς με σοβαρή σταθερή ΧΑΠ που δε διαθέτουν το απαραίτητο αναπνευστικό απόθεμα προκειμένου να ανταποκριθούν στην ελάχιστη αύξηση των απαιτήσεων του αναπνευστικού βρίσκονται διαρκώς στα όρια της λειτουργικής φθοράς του πνεύμονα. Ο ΜηΕΜΑ και πιο συγκεκριμένα η χρήση του BiPAP σε επιλεγμένους ασθενείς με σοβαρή σταθερή ΧΑΠ μπορεί να βελτιώσει την ανταλλαγή των αερίων αίματος, την αντοχή, το έργο της αναπνοής, τη συχνότητα των νοσηλειών, την ποιότητα της ζωής του ασθενούς και την αναπνευστική λειτουργία(175). Η αποτελεσματικότητά κατά τη διάρκεια της νύχτας ή / και κατά τη διάρκεια της ημέρας όπου αυτό κρίνεται απαραίτητο, είναι προς όφελος της διαλείπουσας μείωσης του έργου της αναπνοής και την ανάπαυση των μυών

γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στη βελτίωση της ικανότητας για άσκηση βραχυπρόθεσμα.

Παρόλα αυτά οι κατευθυντήριες οδηγίες της BTS του 2002 που αφορούσαν στη χρήση του ΜηΕΜΑ ανανεώθηκαν το 2008 και εν συνεχεία το 2016(176) χωρίς ουσιώδεις διαφορές, αφήνοντας και πάλι σε εκκρεμότητα την αντιμετώπιση της χρόνιας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκεια. Έκτοτε διάφορες μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί προκειμένου να τεκμηριωθεί η μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ, αλλά πιθανότατα η ετερογένεια των ασθενών οδηγεί σε διαφορετικά συμπεράσματα για την εν λόγω θεραπευτική αντιμετώπιση.

1.10 BODE INDEX

Όπως προαναφέρθηκε η ΧΑΠ είναι μια νόσος, η βαρύτητα της οποίας δεν μπορεί να περιγραφεί με μία μόνο παράμετρο, όπως η FEV₁. Έτσι, ο Celli και συν., το 2004 υπέθεσαν πως ένα πολυδιάστατο σύστημα κατηγοριοποίησης που θα αξιοποιούσε τις εκδηλώσεις από το αναπνευστικό και τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου θα ήταν σε θέση να κατηγοριοποιήσει καλύτερα τους ασθενείς και θα μπορούσε να προβλέψει καλύτερα την έκβαση της νόσου, απ' ότι ο FEV₁ από μόνος του(177). Επιλέχθηκαν τέσσερις παράγοντες κινδύνου: ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) (B) ως δείκτης καχεξίας και αποδυνάμωσης των μυών, ο βαθμός απόφραξης των αεραγωγών (O) όπως εκφράζεται από την FEV₁, ο βαθμός της λειτουργικής δύσπνοιας (D) όπως εκφράζεται από την MRC και η ικανότητα για άσκηση (E) όπως εκφράζεται από το τεστ της εξάλεπτης βάρδισης 6MWT(178).

Έτσι κάνει για πρώτη φορά την εμφάνισή του ο BODE INDEX χρησιμοποιώντας τέσσερις ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου θνητότητας και

παροξύνσεων. Πιο πρόσφατες μελέτες στον πληθυσμό αποδεικνύουν πως ο BODE INDEX όταν χρησιμοποιείται μπορεί να προβλέψει την πιθανότητα νοσηλείας των ασθενών με ΧΑΠ λόγω παρόξυνσης της νόσου(179), όπως επίσης φαίνεται ότι μπορεί να προβλέψει την εξέλιξη της πνευμονικής αποκατάστασης(180). Η FEV₁ είναι σημαντικός παράγοντας για τη διάγνωση και την ποσοτικοποίηση της αναπνευστικής δυσλειτουργίας της ΧΑΠ(181, 182). Επιπλέον, η έκπτωση της FEV₁ είναι ένας ικανοποιητικός δείκτης της προόδου της νόσου και της θνητότητας(183) αλλά δεν αντανακλά επαρκώς το σύνολο των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου. Πιο συγκεκριμένα η FEV₁ δεν έχει ισχυρή σχέση με το βαθμό της δύσπνοιας του ασθενούς(184), ενώ οι μεταβολές της δεν αντανακλούν το βαθμό έκπτωσης της υγείας του ασθενούς(185). Μάλιστα μελέτες έχουν δείξει πως ο βαθμός της δύσπνοιας(186) και οι κλίμακες που αντανακλούν την κλινική κατάσταση του ασθενούς(187) προβλέπουν με μεγαλύτερη ακρίβεια τους παράγοντες κινδύνου θνητότητας απ' ότι η FEV₁.

Στο BODE INDEX συμπεριλαμβάνονται παράμετροι που αντανακλούν τη συστηματική πλευρά της ΧΑΠ, όπως ο BMI και το 6MWT, ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου θνητότητας αμφότεροι(188-190). Το 6MWT είναι μια απλή, εύκολη στην εφαρμογή της δοκιμασία και χρησιμοποιείται και σε άλλα χρόνια νοσήματα όπως η καρδιακή ανεπάρκεια για την πρόγνωση του κινδύνου θνητότητας(191).

Ο BODE INDEX χρησιμοποιείται και ως μέτρο θετικής έκβασης της πνευμονικής αποκατάστασης. Ο δείκτης μάζας σώματος αποτελεί επίσης ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου της θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ και για το λόγο αυτό συμπεριλήφθηκε από τους συγγραφείς στο BODE INDEX(177). Ο βαθμός δύσπνοιας τόσο σύμφωνα με τη GOLD όσο και με την ATS συστήνεται να

λαμβάνεται υπόψη σε κάθε σύστημα σταδιοποίησης της ΧΑΠ(3). Η δύσπνοια αποτελεί το πιο σημαντικό σύμπτωμα για τον ασθενή με ΧΑΠ που τον οδηγεί στην αναπηρία και ο βαθμός της δύσπνοιας μας δίνει σημαντικές πληροφορίες για την κατάσταση του ασθενούς και την αντίληψή του για την ίδια του τη νόσο(177). Η κλίμακα δύσπνοιας MRC είναι μια απλή κλίμακα που μπορεί να βρεθεί σε συνάρτηση με άλλες κλίμακες δύσπνοιας και ποιότητας ζωής(184, 185).

Ο BODE INDEX περιλαμβάνει αυτές τις τέσσερις απλές παραμέτρους αποτελώντας ο ίδιος έναν απλό δείκτη πρόβλεψης της θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ, ο οποίος δεν απαιτεί κάποιο ειδικό εξοπλισμό για πολύπλοκες μετρήσεις. Αυτό τον καθιστά εξαιρετικά σημαντικό εργαλείο προς χρήση στην καθημερινή εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ. Από την ημέρα της δημοσίευσής του ο BODE INDEX έχει χρησιμοποιηθεί επανειλημμένως σε σειρά μελετών, προκειμένου να αξιολογηθεί ένας μεγάλος αριθμός αποτελεσμάτων που αφορούν στον αριθμό των παροξύνσεων, στην ποιότητα ζωής των ασθενών(192, 193), στο βαθμό κατάθλιψης(194), στον κίνδυνο νοσηλείων και στη θνητότητα(179, 180, 188, 195, 196) και την ανταπόκριση των ασθενών στη φυσιοθεραπεία και την αναπνευστική αποκατάσταση(197, 198).

Εικόνα 16: BODE Index για τη ΧΑΠ

	0	1	2	3
FEV1%pred (προβλ)	≥65	50-64	35-49	<35
6MWD(μέτρα)	>350	250-349	150-249	<149
MMRC	0-1	2	3	4
BMI (κιλά)	>21	≤21		

FEV1% pred: η % προβλεπόμενη τιμή της μέγιστης εκπνευστικής ροής το πρώτο δευτερόλεπτο

6MWD: διανυόμενη απόσταση με περπάτημα σε έξι λεπτά

MMRC: modified medical research council dyspnea scale (Δείκτης δύσπνοιας)

BMI: Δείκτης μάζας σώματος

1.11 CAT Test (COPD assessment test)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η ΧΑΠ είναι μία πολυσυστηματική νόσος, η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί με σαφήνεια χρησιμοποιώντας μια μονοδιάστατη παράμετρο της σπιρομέτρησης, όπως η FEV₁. Σύμφωνα, με τις καινούριες πεποιθήσεις της GOLD η FEV₁ από μόνη της δεν μπορεί να εκφράσει την κατάσταση του ασθενούς(57). Η νέα προτεινόμενη μέθοδος προσέγγισης των ασθενών με ΧΑΠ αποβλέπει στην εξατομίκευση της θεραπείας, αλλά και στη δυνατότητα αξιολόγησης μελλοντικών κινδύνων και κυρίως των παροξύνσεων.

Η GOLD προτείνει τη χρήση του CAT προκειμένου να διαπιστωθεί αν ο ασθενής παρουσιάζει λιγότερα ή περισσότερα συμπτώματα. Η ανάπτυξη του CAT Test βασίστηκε στις μαρτυρίες των ασθενών για τη νόσο τους και την επίδραση που έχει σε αυτούς(58). Η τελική μορφή του CAT περιλαμβάνει οκτώ ερωτήσεις, η κάθε μία εκ των οποίων βαθμολογείται από μηδέν (0) που αντιστοιχεί στην πολύ καλή κατάσταση του ασθενούς (είμαι πολύ ευτυχισμένος /η) έως το πέντε (5) που αντιστοιχεί στη χειρότερη κατάσταση του ασθενούς (είμαι πολύ δυστυχισμένος / η). Οι ερωτήσεις αυτές αφορούν σε συμπτώματα, όπως ο βήχας, η παραγωγή των πτυέλων, η αίσθηση συσφικτικού άλγους οπισθοστερνικά, η δύσπνοια, αλλά και στον περιορισμό των δραστηριοτήτων του ασθενούς, στην εμπιστοσύνη που νιώθει

ο ασθενής για τον εαυτό του κατά την πραγματοποίηση των δραστηριοτήτων, την ποιότητα του ύπνου αλλά και το πόσο ενεργητικός αισθάνεται. Το σκορ των ερωτήσεων κυμαίνεται από (0-40).

Όλοι αυτοί οι ψυχομετρικοί παράγοντες του ερωτηματολογίου έχουν εκτιμηθεί σε ασθενείς, σε κλινικό περιβάλλον και φαίνεται πως διαθέτουν καλό βαθμό εγκυρότητας και οι μεταβολές τους αντανακλούν την κλινική κατάσταση του ασθενούς(59-61). Βέβαια είναι επίσης γνωστό ότι τέτοιου είδους ερωτηματολόγια μπορεί να επηρεάζονται από τη γλώσσα, την κουλτούρα και την εθνικότητα(62). Από την άλλη θα πρέπει να υπογραμμίσουμε ότι το CAT ερωτηματολόγιο δε επηρεάζεται από την ηλικία, το φύλο, τις σωματομετρικές παραμέτρους του ασθενούς ή το μορφωτικό τους επίπεδο(63) δίνοντας έτσι έμφαση στη σταθερότητα του ερωτηματολογίου για την αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς.

Όπως ήδη αναφέρθηκε το CAT είναι ένα πολύτιμο εργαλείο από το οποίο λαμβάνουμε σημαντικές πληροφορίες για την επίδραση της ΧΑΠ στον ασθενή μέρα τη μέρα, παρά το μικρό αριθμό ερωτήσεων(58). Πολλές μελέτες έχουν ήδη αποδείξει τη στενή σχέση του CAT με το Health-related quality of life (HRQL) που αντανακλά την ποιότητα ζωής(64, 65). Το κυριότερο πλεονέκτημα του CAT είναι ότι βασίζεται εξ ολοκλήρου στον ασθενή. Και παρόλο που περιέχει μόλις οκτώ, απλές ερωτήσεις το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο αποδίδει αρκετά καλά την πολυμορφική νόσο που λέγεται ΧΑΠ(66). Σκεπτόμενοι το εύρος των σοβαρών αναπνευστικών συμπτωμάτων και την ποικιλομορφία του, με τη βοήθεια του CAT μπορεί να γίνει μια καλή εκτίμηση και αυτό είναι και το πλεονέκτημα αυτού του ερωτηματολογίου.

Επιπλέον, τέτοιου είδους εργαλεία, όπως και το ερωτηματολόγιο CAT, που είναι σε θέση να καλύπτουν όλα τα πρόσωπα της νόσου θα πρέπει να χρησιμοποιούνται προκειμένου να βελτιώσουν τη σχέση - επικοινωνία ασθενούς-γιατρού(67). Όταν εφαρμοστούν σωστά αυτά τα ερωτηματολόγια μπορεί να βελτιώσουν σημαντικά την ποιότητα διαχείρισης των ασθενών και της νόσου(67). Το CAT συμπληρώνεται αποκλειστικά από τον ασθενή, τις περισσότερες φορές στο σπίτι του, προκειμένου να απαντά με τη μεγαλύτερη δυνατή ειλικρίνεια.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί στις δομές πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας με σκοπό την κατηγοριοποίηση των ασθενών και την καλύτερη αντιμετώπισή τους. Ανάλογα με το σκορ που συγκεντρώνει κατατάσσεται: $CAT \leq 10$, $CAT 10-20$, $CAT 21-30$ και $CAT > 30$. Η κατάταξη αυτή μπορεί να χρησιμοποιηθεί προκειμένου να δοθούν οδηγίες αντιμετώπισης του ασθενούς με ΧΑΠ. $CAT \leq 10$: Η επίδραση της ΧΑΠ στον ασθενή είναι χαμηλή. Στην περίπτωση αυτή ο ασθενής μπορεί να αντιμετωπισθεί με παρέμβαση για διακοπή καπνίσματος, ετήσιο εμβολιασμό κατά της γρίπης, απομάκρυνση των παραγόντων κινδύνου και θεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες(58, 68, 86). Οι ασθενείς με $CAT > 10$ αντιμετωπίζονται από πνευμονολόγο με σκοπό την καλύτερη πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου(68).

Το CAT παρέχει στους γιατρούς και τους ασθενείς ένα αξιόπιστο μέτρο παρακολούθησης της γενικής κλινικής εικόνας του ασθενούς με ΧΑΠ συμβάλλοντας στην αξιολόγηση της νόσου και τη μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών. Σαφώς δεν αποτελεί διαγνωστικό μέσο και δεν μπορεί να αντικαταστήσει τα διαγνωστικά μέσα παρακολούθησης της νόσου, αλλά μπορεί να προσφέρει συμπληρωματικές πληροφορίες, και μαζί με τις μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας να είναι σε θέση ο θεράπων ιατρός να εκτιμήσει τον κίνδυνο μιας νέας

παρόξυνσης. Αυτό με τη σειρά του, θα επιτρέψει την πιο στοχευμένη θεραπεία της ΧΑΠ και τη βελτίωση της διαχείρισης των ασθενών.

2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

2.1 ΥΛΙΚΟ

Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν εβδομήντα πέντε (75) ασθενείς με ΧΑΠ και ΧΑΑII οι οποίοι προέρχονται από το “Εξωτερικό Ιατρείο ΧΑΠ” της Πανεπιστημιακής Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Οι ασθενείς, κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν όλοι σε σταθερή κατάσταση. Ήταν ασθενείς που είχαν διαγνωσθεί με ΧΑΠ σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS/ERS(2). Σύμφωνα με τις παραπάνω οδηγίες οι ασθενείς είχαν καπνιστική συνήθεια >20 PYS. Από το σπιρομετρικό έλεγχο μετά βρογχοδιαστολής παρουσίαζαν λόγο FEV1/FVC<70%.

Οι ασθενείς προκειμένου να εισαχθούν στη μελέτη έπρεπε να πληρούν τα παρακάτω κριτήρια: ηλικία ≤ 75 ετών, πρώην καπνιστές (απαραίτητη προϋπόθεση να έχουν διακόψει το κάπνισμα τουλάχιστον προ διετίας), με ΧΑΑII ($PO_2 < 60\text{mmHg}$, $PCO_2 > 50\text{mmHg}$, με $pH > 7,35$ αναπνέοντας αέρα δωματίου χωρίς να τους χορηγείται οξυγόνο). Απαραίτητη προϋπόθεση για την εισαγωγή τους στη μελέτη ήταν το να βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση τουλάχιστον τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες. Ως σταθερή κατάσταση θεωρείται η απουσία παρόξυνσης της νόσου, που να χρειάζεται αύξηση της φαρμακευτικής τους αγωγής ή / και νοσηλεία προκειμένου να επανέλθουν στην πρότερη κατάσταση. Η σημασία του να μην έχει υποφέρει ο ασθενής με ΧΑΠ από πρόσφατη παρόξυνση ήταν για να εξασφαλισθεί ότι η αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου II που αντιμετωπίζει είναι χρόνια κατάσταση. Όλοι οι ασθενείς ελάμβαναν φαρμακευτική αγωγή (βρογχοδιασταλτικά και / ή όχι εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) και μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS/ERS (2).

Οι ασθενείς, όπως ειπώθηκε και παραπάνω, ήταν ελεύθεροι παροξύνσεων τις τελευταίες τέσσερις εβδομάδες πριν την αξιολόγησή τους στα εξωτερικά ιατρεία. Ο ΜηΕΜΑ και πιο συγκεκριμένα, η συσκευή τύπου BiPAP, για την κατ' οίκον χρήση ως επιπρόσθετη θεραπεία για τη νόσο τους, προσφέρθηκε σε όλους τους ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη.

Από τη μελέτη αποκλείστηκαν ασθενείς με πολύ σοβαρή συννοσηρότητα που θα μπορούσε να επηρεάσει την έκβαση της κατ' οίκον χρήσης του ΜηΕΜΑ. Πιο συγκεκριμένα αποκλείστηκαν ασθενείς με βρογχεκτασίες, άσθμα, ασθενείς με σοβαρές επιπλοκές μετά από πνευμονική TBC, ασθενείς με δυσμορφίες του θωρακικού κλωβού, ασθενείς που έπασχαν από νευρομυϊκά νοσήματα, με καρκίνο του πνεύμονα και καρδιακή ανεπάρκεια.

Οι ασθενείς προκειμένου να αποκλεισθεί το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης με ΣΑΑΥ, υπεβλήθησαν στο ερωτηματολόγιο Epworth Sleepiness Scale (ESS) και σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου (PMY-RSG). Η ΠΜΥ πραγματοποιήθηκε με τη συσκευή Alice 4 Diagnostic Device OBS/G7829, Respironics. Στην πραγματικότητα, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που κατά τη ΠΜΥ παρουσίασαν AHI >15 άπνοιες/ώρα, με σοβαρή συμπτωματολογία ΣΑΑΥ (έντονη υπνηλία και ημερήσια κόπωση).

Τέλος, κριτήριο αποκλεισμού αποτέλεσε και το σωματικό βάρος των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα αποκλείστηκαν ασθενείς με BMI >35 Kg/m² καθώς στους ασθενείς αυτούς μπορεί να συνυπάρχει το σύνδρομο παχυσαρκίας - υποαερισμού(199, 200). Αποκλείστηκαν επίσης οι ασθενείς με BMI <19 καθώς οι ελλιποβαρείς ασθενείς παρουσιάζουν σημεία κακουχίας και αδυναμίας λόγω του υπερκαταβολισμού που χαρακτηρίζει τη νόσο. Είναι άλλωστε γνωστό ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα αυξημένης θνητότητας(201, 202).

2.2 ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι ασθενείς, προκειμένου να συμμετάσχουν στη μελέτη, εισήχθησαν στο νοσοκομείο για τρεις ημέρες. Την πρώτη ημέρα νοσηλείας τους, οι ασθενείς υποβάλλονταν σε ΠΜΥ. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο εργαστήριο μελέτης ύπνου της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Λάρισας. Καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης ο ασθενής βρισκόταν υπό παρακολούθηση από τον τεχνικό του εργαστηρίου. Σε περίπτωση που κατά την αρχή της κατάκλισης διαπιστωνόταν ότι ο ασθενής παρουσίαζε κορεσμό οξυγόνου (SatO_2) <88% κρίθηκε ηθικά ορθό να παρέμβουμε χορηγώντας οξυγόνο κατά την πραγματοποίηση της ΠΜΥ.

Από την επομένη της νοσηλείας τους άρχισε η χρήση του ΜηΕΜΑ (BiPAP) με σκοπό να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή ανοχή και συνεργασία του ασθενούς με το BiPAP. Ο τύπος του ΜηΕΜΑ που χρησιμοποιήθηκε ήταν spontaneous/timed μέσω full-face μάσκας με σύστημα δύο επιπέδων θετικής πίεσης (VPAP III ST, ResMed, Sydney, Australia). Αυτός ο τύπος επιλέχθηκε λόγω της ευελιξίας που τον διακρίνει να εφαρμόζει εισπνευστική και εκπνευστική πίεση καθώς και ο χρόνος που διαδοχικά εφαρμόζονται αυτές. Είναι το πλέον αποτελεσματικό μοντέλο για τους ασθενείς με ΧΑΠ(203). Συμπληρωματική παροχή οξυγόνου τέθηκε σε εφαρμογή προκειμένου να διατηρηθεί SatO_2 στο αίμα του ασθενούς 88% - 92%. Η θετική εισπνευστική πίεση Inspiratory positive airway pressure (IPAP) και η εκπνευστική θετική πίεση expiratory airway pressure (EPAP) ορίστηκαν εξαρχής σε επίπεδα τέτοια ώστε οι ασθενείς να ασθάνονται άνετα και να μπορούν να συγχρονιστούν με τον αναπνευστήρα.

Καθ' όλη τη διάρκεια της εφαρμογής του BiPAP, βρίσκονταν υπό στενή παρακολούθηση από το καταρτισμένο νοσηλευτικό και ιατρικό προσωπικό προκειμένου να γίνει άμεσα ανεκτός ο αναπνευστήρας και να αποφευχθούν κρίσεις πανικού κυρίως λόγω κλειστοφοβίας από την πλευρά των ασθενών, πραγματοποιώντας τις απαραίτητες τροποποιήσεις όπου αυτό κρίθηκε απαραίτητο. Μετά από είκοσι λεπτά εφαρμογής του BiPAP, ελήφθησαν αέρια αρτηριακού αίματος. Εν συνεχεία, όπου κρίθηκε απαραίτητο τροποποιήθηκαν οι πιέσεις IPAP και EPAP. Η διαδικασία λήψης αερίων αίματος επαναλήφθηκε μία ώρα αργότερα. Εφόσον διαπιστώθηκε ανταπόκριση στην εφαρμογή του ΜηΕΜΑ, όπως προέκυψε από τη βελτίωση των αερίων αίματος, και εφόσον οι ασθενείς δεν παραπονέθηκαν για δυσανεξία κατά τη χρήση της συσκευής, συνεχίστηκε η εφαρμογή του ΜηΕΜΑ με τη βοήθεια του προσωπικού της κλινικής.

Εικοσιτέσσερις ώρες πριν από την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, τόσο οι ασθενείς όσο και οι φροντιστές τους (άτομα που θα συμπαραστέκονται και θα φρόντιζαν τους ασθενείς σε καθημερινή βάση) εκπαιδεύτηκαν στην κλινική ώστε να είναι σε θέση να χρησιμοποιήσουν σωστά τον αναπνευστήρα και να είναι σε θέση να αντιμετωπίσουν τυχόν προβλήματα. Επιπλέον ενημερώθηκαν τόσο οι ασθενείς όσο και οι φροντιστές τους, ότι προκειμένου να αποκομίσουν τα οφέλη του ΜηΕΜΑ θα πρέπει να γίνεται καθημερινή χρήση αυτού, για τουλάχιστον έξι ώρες το εικοσιτετράωρο και ιδανικά κατά τις ώρες του ύπνου, χωρίς να είναι απαγορευτική η χρήση του και οποιαδήποτε άλλη ώρα της ημέρας.

Εν συνεχεία καταρτισμένοι τεχνικοί τοποθετούσαν τον αναπνευστήρα στο σπίτι του ασθενούς, σε παράλληλη σύνδεση με την παροχή του οξυγόνου και

δίνοντας τις κατάλληλες οδηγίες για την εφαρμογή του. Στους ασθενείς παρέχονταν τεχνική υποστήριξη άμεσα όποτε αυτό απαιτούνταν.

Τελικά από το σύνολο των εβδομήντα πέντε ασθενών που επιλέχθηκαν από τα εξωτερικά ιατρεία και εισήχθησαν στο νοσοκομείο, οι εξήντα πέντε (65) ασθενείς δέχθηκαν το ΜηΕΜΑ κατ' οίκον ως συμπληρωματική θεραπεία. Οι ασθενείς αυτοί επανελέχθηκαν ένα μήνα μετά την έξοδο από το νοσοκομείο με σκοπό να διαπιστωθεί η σωστή χρήση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον. Διαπιστώθηκε ότι οκτώ (8) εξ αυτών δεν έκαναν σωστή χρήση του ΜηΕΜΑ (διαλείπουσα χρήση, ή χρήση του ΜηΕΜΑ λιγότερο από τέσσερις ώρες / 24ωρο), οπότε και αποχώρησαν από τη μελέτη.

Μετά από την αρχική τους εκτίμηση στα εξωτερικά ιατρεία τον πρώτο μήνα, οι ασθενείς που τελικά συμμετείχαν στη μελέτη, επανεκτιμήθηκαν μετά το πέρας του πρώτου εξαμήνου και εν συνεχεία μετά από την συμπλήρωση ενός έτους από την πρώτη τους επίσκεψη. Σε κάθε προγραμματισμένη επίσκεψη, οι ασθενείς εκτιμήθηκαν με σπιρομετρικό έλεγχο, ανάλυση των αερίων αίματος στον αέρα δωματίου, καταγράφηκε κάθε παρόξυνση που ανέφεραν το προηγούμενο χρονικό διάστημα, οι ώρες χρήσεις του μηχανήματος (αυτή η πληροφορία λαμβάνονταν από το ίδιο το BiPAP), ο BODE index (BMI, MRC, 6MWT, FEV1) και το ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της ΧΑΠ (CAT test). Επίσης, κατά την ημέρα της επανεκτίμησης πραγματοποιούνταν και οι διορθώσεις της μάσκας και των ρυθμίσεων της IPAP, EPAP του μηχανήματος, εάν αυτό κρινόταν απαραίτητο. Ο σκοπός μας ήταν η βέλτιστη ανοχή και ο καλύτερος δυνατός συγχρονισμός του ασθενούς με τη συσκευή. Προκειμένου να θεωρηθεί ικανοποιητική η εφαρμογή

πέραν των έξι ωρών χρήσης της συσκευής δεν θα έπρεπε να καταγράφονται απώλειες του αέρα από τη μάσκα μεγαλύτερες των 10lt / min.

Η σπιρομέτρηση πραγματοποιήθηκε με ξηρό σπιρόμετρο (KoKo Legend, Ferraris, UK), σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της ATS(204). Η ανάλυση των αερίων αίματος πραγματοποιούνταν σε κατάσταση ηρεμίας, σε καθιστή θέση, ενώ ο ασθενής ανέπνεε αέρα δωματίου και η λήψη τους πραγματοποιούνταν πριν από τη σπιρομέτρηση και την πραγματοποίηση της δοκιμασίας 6MWT. Η δύσπνοια των ασθενών εκτιμάται με την κλίμακα δύσπνοιας Medical Research Council (MRC). Προκειμένου να εκτιμηθεί η ημερήσια υπνηλία χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο Epworth Sleepiness Scale (ESS)(205), το οποίο ερωτηματολόγιο έχει προσαρμοσθεί στην ελληνική γλώσσα(206). Το CAT test και ο BODE index, εκτιμώταν σε κάθε ραντεβού του ασθενούς στα εξωτερικά ιατρεία.

Ο ΜηΕΜΑ είχε ρυθμισθεί κατά την έξοδο των ασθενών από το νοσοκομείο, αλλά στο ραντεβού επανεκτιμήσεων γινόταν διορθωτικές αλλαγές των πιέσεων και ενδεχομένως του αριθμού των αναπνοών αν αυτό κρινόταν απαραίτητο κατά την εκτίμηση των παραμέτρων που είχαμε ορίσει. Οι μέσοι όροι των πιέσεων ήταν :

μέσος όρος της IPAP $17,04 \pm 2,81$ cmH₂O με ένα εύρος τιμών 16-20 cmH₂O, ενώ ο μέσος όρος της EPAP ήταν $5,7 \pm 1,62$ cmH₂O με ένα εύρος τιμών 5-8 cmH₂O. Οι ασθενείς χρησιμοποιούσαν τη συσκευή κατά μέσω όρο $8,71 \pm 1,43$ ώρες/24ωρο. Όλοι μας οι ασθενείς έκαναν παράλληλη χρήση οξυγονοθεραπείας με τη συσκευή με τιμές που κυμαίνονταν από 2-4 lt/min.

Όπως αναφέρθηκε και νωρίτερα, οι ασθενείς μας προκειμένου να ενταχθούν στη μελέτη μας υπεβλήθησαν σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Με τον τρόπο αυτό αποκλείστηκε το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΣΑΑΥ-ΧΑΠ.

Υπεβλήθησαν σε επαναληπτική μελέτη ύπνου κατά τη δεύτερη επανεκτίμησή τους. Η επανάληψη της ΠΜΥ πραγματοποιήθηκε με σκοπό να ελεγχθεί η πιθανή μεταβολή της αρχιτεκτονικής του ύπνου μετά από ένα χρόνο χρήσης του ΜηΕΜΑ. Η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου επαναλήφθηκε στις ίδιες συνθήκες με την πρώτη τους μελέτη, με άλλα λόγια υπό οξυγονοθεραπεία, αλλά χωρίς τη συσκευή ΜηΕΜΑ. Μάλιστα είχε ζητηθεί από τους ασθενείς να μην κάνουν χρήση της συσκευής τους το προηγούμενο βράδυ. Εκτιμήθηκαν ο δείκτης AHI, ο δείκτης OD, τα στάδια του ύπνου (S1, S2, S3+S4, REM), SatO₂<90% και SatO₂<80%.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Οι κανονικές διανεμειμένες μεταβλητές εκφράζονται ως μέση τιμή (τυπική απόκλιση SD), ενώ οι μεταβλητές με ασύμμετρη κατανομή εκφράζονται ως διάμεση τιμή (interquartile range). Ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Επανελημμένες μετρήσεις ανάλυσης της διακύμανσης (ANOVA) χρησιμοποιήθηκαν για να αξιολογηθούν οι αλλαγές που παρατηρούνται σε όλες τις παραμέτρους της μελέτης κατά την περίοδο παρακολούθησης στο συνολικό δείγμα και μεταξύ διαφορετικών ομάδων. Οι μετασχηματισμοί των λογαρίθμων χρησιμοποιήθηκαν σε περίπτωση στρεβλωμένης διανομής. Η Μέθοδος διόρθωσης Bonferroni χρησιμοποιήθηκε στην περίπτωση πολλαπλών δοκιμών με σκοπό τον έλεγχο για το σφάλμα τύπου I. Οι συντελεστές συσχέτισης κατά Pearson και Spearman χρησιμοποιήθηκαν για να διερευνήσουν τη σύνδεση δύο συνεχών μεταβλητών. Όλες οι αναφερόμενες τιμές p είναι διπλές (two-tailed). Η στατιστική

σημαντικότητα ορίστηκε στο $p < 0,05$ και οι αναλύσεις πραγματοποιήθηκαν με τη χρήση SPSS στατιστικού λογισμικού (έκδοση 19.0).

2.4 Αποτελέσματα

Το δείγμα μας αποτελούνταν από 57 συμμετέχοντες ασθενείς με ΧΑΠ και κατά κύριο λόγο ανήκαν στο ανδρικό φύλο (91,2% άνδρες και 8,8% γυναίκες) με μέσο όρο ηλικίας τα 68,8 έτη (SD=8.0 έτη). Στον πίνακα 1 περιγράφονται τα χαρακτηριστικά των ασθενών σε μέσους όρους καθώς και οι μέσοι όροι των αποτελεσμάτων από την ΠΜΥ. Ο δείκτης AHI ήταν κατά μέσο όρο 8.5 (SD=4.6), ενώ ο μέσος όρος κορεσμού κατά τον ύπνο ήταν SatO₂ 86.2% (SD=2.7) και μέσος όρος των επεισοδίων αποκορεσμών ήταν (OD) :10.

Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την εισαγωγή

	N (%)
Φύλο	
Άντρες	52 (91.2)
Γυναίκες	5 (8.8)
ηλικία, μέση τιμή (SD)	68.8 (8.0)
BMI, μέση τιμή (SD)	28.5 (5.4)
BMI	
Φυσιολογικό	14 (25.0)
Υπέρβαροι	18 (31.6)
Παχύσαρκοι	25 (43.9)
AHI, μέση τιμή (SD)	8.5 (4.6)
S1, μέση τιμή (SD)	6.7 (4.3)

S2, μέση τιμή (SD)	62.2 (17.1)
S3+S4, μέση τιμή (SD)	14.4 (13.6)
REM, μέση τιμή (SD)	12.3 (7.6)
SAT<90, μέση τιμή (SD)	71.7 (24)
SAT<80, μέση τιμή (IQR)	4.1 (1.3 - 8.9)
MEAN SATURATION, μέση τιμή (SD)	86.2 (2.7)
MIN SATURATION, μέση τιμή (SD)	74.7 (6.1)
OD, μέση τιμή (IQR)	10 (4.8 - 17)

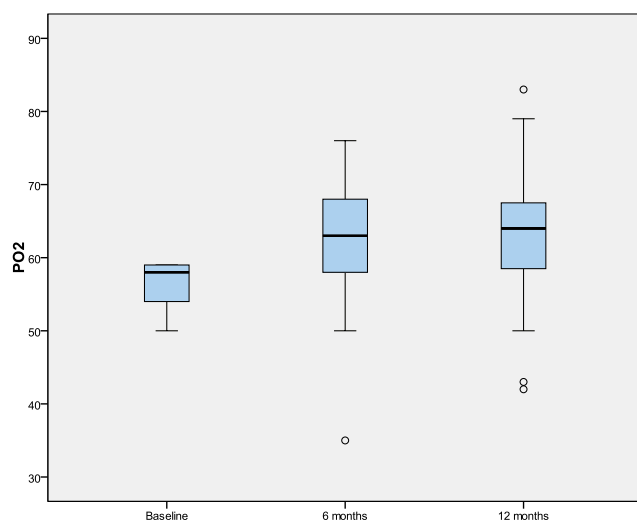
Στο πίνακα 2 περιγράφονται οι αλλαγές που διαπιστώθηκαν στις παραμέτρους που εξετάζονταν οι ασθενείς κατά τις δύο επισκέψεις τους τη χρονική περίοδο της παρακολούθησής τους. Από την αρχή της μελέτης ως τους πρώτους μήνες διαπιστώνεται σημαντική αύξηση βελτίωση των τιμών PO₂, pH, FEV₁ και 6MWT. Επίσης το αντίστοιχο χρονικό διάστημα διαπιστώθηκε σημαντική μείωση βελτίωση των τιμών των PCO₂, MRC, BODE, EXACERB (παροξύνσεις) και CAT. Σε αντίθεση με το πρώτο εξάμηνο, στο δεύτερο εξάμηνο δεν διαπιστώθηκε σημαντική μεταβολή σε όλες τις παραμέτρους. Σε μια γενική εικόνα, όταν ελέγχθηκαν οι ασθενείς από την πρώτη εκτίμηση μέχρι την ολοκλήρωση της παρακολούθησής τους στο χρόνο (M0 σε M12) διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική μεταβολή των μετρήσεων PO₂, PCO₂ (γράφημα 1 και 2 αντίστοιχα), pH, FVC, MRC, EXACERB (παροξύνσεις) και CAT. Τα γραφήματα 3 και 4 δείχνουν το μέσο όρο του BODE Index και CAT κατά την περίοδο παρακολούθησης.

Πίνακας 2. Οι μεταβολές των παραμέτρων που ελέγχθηκαν στη μελέτη κατά την καθορισμένη περίοδο παρακολούθησης

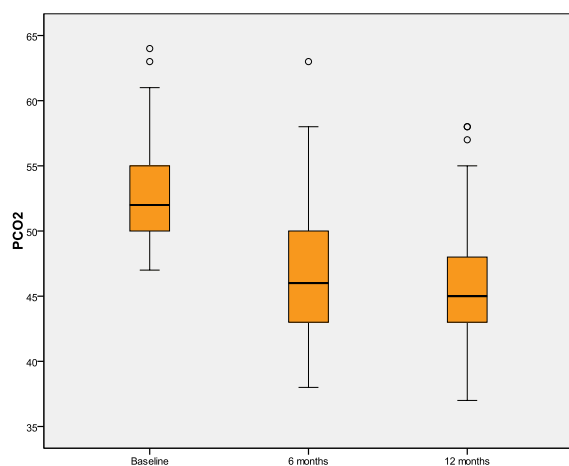
	Πρώτη επίσκεψη	Δεύτερη επίσκεψη (6 μήνες)	Τρίτη επίσκεψη (12 μήνες)	p** αρχική προς 6 μήνες	p** 6 προς 12 μήνες	p** αρχική προς 12 μήνες
PO2 \uparrow , μέση τιμή (IQR)	58.0 (54.0 – 59.0)	62 (58 - 68)	63 (58 - 67)	<0.001	0.919	<0.001
PCO2 \uparrow , μέση τιμή (IQR)	52.9 (50.0 – 55.0)	46 (43 - 50)	45 (43 - 48)	<0.001	0.663	<0.001
pH \uparrow , μέση τιμή (IQR)	7.41 (7.39 - 7.41)	7.42 (7.40 - 7.43)	7.41 (7.40 - 7.42)	<0.001	0.266	0.021
FEV1 \uparrow , μέση τιμή (IQR)	30.0 (27.0 – 46.0)	38 (25 - 52)	33 (26 - 50)	0.013	0.439	0.652
FVC, μέση τιμή (SD)	49.6 (15.1)	53.5 (17.7)	54.6 (16.5)	0.071	1.000	0.028
FEV1/FVC, μέση τιμή (SD)	56.0 (9.9)	55.1 (11.5)	53.6 (11.5)	1.000	0.180	0.115
MRC, μέση τιμή (SD)	2.79 (0.92)	2.51 (0.98)	2.50 (1.07)	0.009	0.672	<0.001
BMI, μέση τιμή (SD)	28.5 (5.4)	29.3 (5.6)	28.9 (5.6)	0.062	0.760	1.000
6MWT, μέση τιμή (SD)	247.5 (106.8)	268.9 (114.6)	254.2 (134.9)	0.049	0.420	1.000
BODE, μέση τιμή (SD)	5.8 (2.2)	4.8 (2.4)	5.2 (2.7)	<0.001	0.143	0.113
EXACERB \uparrow , μέση τιμή (IQR)	1 (1 - 2)	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	<0.001	0.196	<0.001
CAT, μέση τιμή (SD)	18.7 (6.9)	16.2 (6.8)	15.5 (8.4)	<0.001	0.499	0.001

* επαναλαμβανόμενες μετρήσεις ANOVA. Τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν διαφορές μεταξύ των ομάδων στο βαθμό μεταβολής κατά την περίοδο παρακολούθησης **Ζεύγη σύγκρισης μετά τη διόρθωση Bonferroni

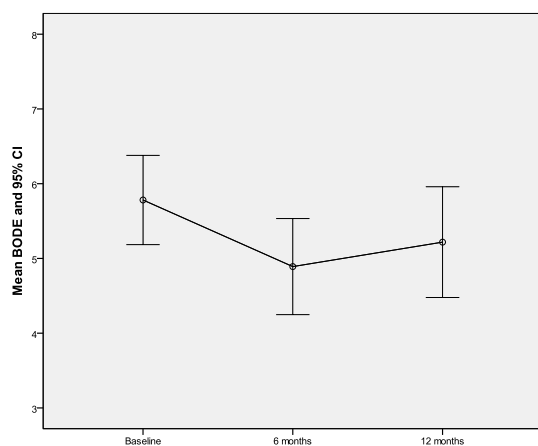
Γράφημα 1. τιμές PO2 τις περιόδους παρακολούθησης



Γράφημα 2. τιμές PCO2 τις περιόδους παρακολούθησης

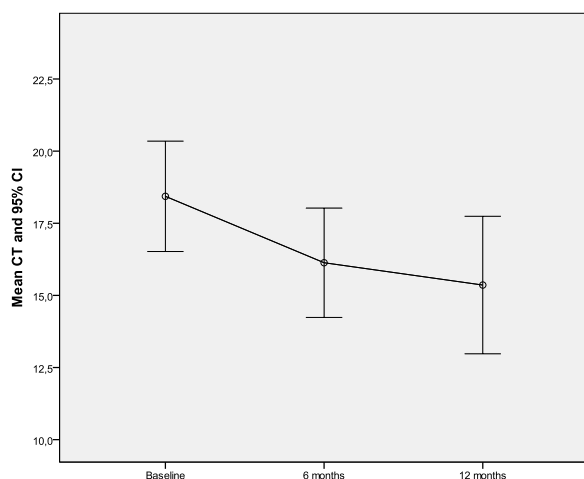


Γράφημα 3. Μέσες τιμές του BODE index κατά την περίοδο παρακολούθησης



Φαίνεται ότι ο BODE Index παρουσίασε σημαντική πτώση (βελτίωση) κατά το πρώτο εξάμηνο ενώ στο δεύτερο εξάμηνο παρουσίασε μια μικρή αύξηση, με αποτέλεσμα ο BODE Index στους 12 μήνες συνολικής παρακολούθησης να μην παρουσιάσει στατιστικά σημαντική βελτίωση.

Γράφημα 4. Μέσες τιμές του CAT κατά την περίοδο παρακολούθησης

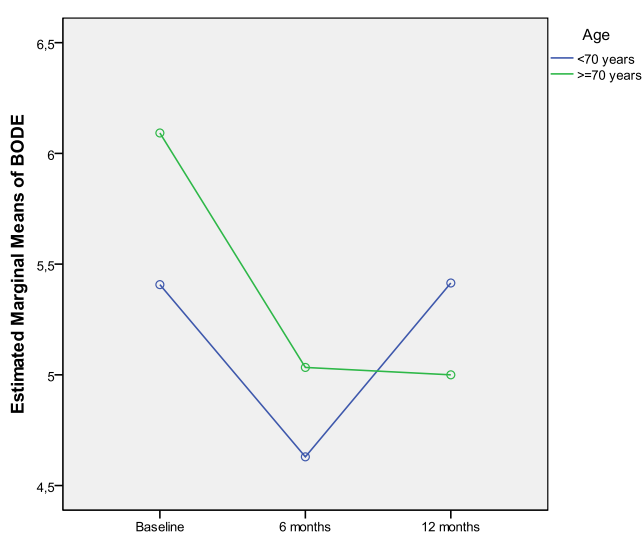


Αντίθετα το CATest παρουσίασε προοδευτική πτώση, που αντιστοιχεί σε βελτίωση των ασθενών, καθ' όλη τη διάρκεια της δωδεκάμηνης παρακολούθησης τους. Μάλιστα, διαπιστώθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την PCO₂ των αερίων αίματος εισαγωγής των ασθενών με τη μεταβολή του CAT κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ($p=0.039$). Πιο συγκεκριμένα ο ρυθμός πτώσης του CAT (που αντιστοιχεί σε βελτίωση του ασθενούς) ήταν μεγαλύτερος στις περιπτώσεις των ασθενών με υψηλότερη τιμή PCO₂ στα αέρια αίματος εισαγωγής του ασθενούς.

Στις επαναλαμβανόμενες αναλύσεις μας έγιναν προσπάθειες συσχέτισης των παραμέτρων που χρησιμοποιήθηκαν για την παρακολούθηση των ασθενών με τα χαρακτηριστικά (φύλο, ηλικία, BMI), αλλά και με τα στοιχεία που απορρέουν από την ΠΜΥ (AHI, OD, αποκορεσμός κατά τα στάδια του ύπνου). Διαπιστώθηκε μια επίδραση της ηλικίας στη μεταβολή του BODE index ($p=0.039$). Πιο συγκεκριμένα, στην ηλικιακή ομάδα των ασθενών <70 ετών παρατηρήθηκε μείωση του BODE Index (αντιστοιχεί σε βελτίωση του ασθενή) το πρώτο εξάμηνο αλλά στο δεύτερο εξάμηνο ο BODE Index εμφάνισε εκ νέου αύξηση, με αποτέλεσμα μη στατιστικά

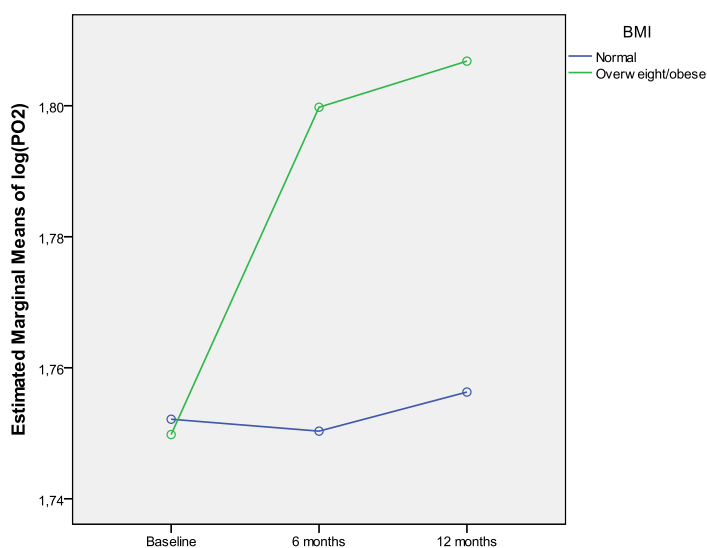
σημαντική βελτίωση αυτού όταν ελέγχονται οι ασθενείς για τη συνολική περίοδο παρακολούθησης. Αντίθετα, στην ηλικιακή ομάδα >70 ετών, η βελτίωση του BODE Index που είχε διαπιστωθεί στο πρώτο εξάμηνο εξακολουθεί να υφίσταται και στο δεύτερο εξάμηνο της παρακολούθησής τους (γράφημα 5).

Γράφημα 5. Οι αλλαγές του BODE index κατά την περίοδο παρακολούθησης σύμφωνα με τα ηλικιακά γκρουπ



Επιπλέον, σημαντική επίδραση φάνηκε να έχει και το BMI των ασθενών κατά την εισαγωγή στις μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου στα αέρια αίματος PO_2 ($p=0.002$). Πιο συγκεκριμένα η θετική μεταβολή της PO_2 στο πρώτο εξάμηνο, με άλλα λόγια η βελτίωση της PO_2 αφορούσε κυρίως τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς. Αντίθετα οι έχοντες BMI <25 δεν παρουσιάζαν καμία βελτίωση της οξυγόνωσής τους (γράφημα 6).

Γράφημα 6. μεταβολές της PO₂ κατά την περίοδο παρακολούθησης σύμφωνα με το BMI



Μια ακόμη παρατήρηση της μελέτης μας αφορά στη PO₂ των αερίων αίματος εισαγωγής που συσχετίστηκε θετικά με τη μεταβολή των παροξύνσεων του πρώτου εξαμήνου. Έτσι μεγαλύτερες τιμές της PO₂ κατά την έναρξη συσχετίστηκαν με μικρότερη μείωση των παροξύνσεων (EXACERB) από την έναρξη έως τους πρώτους 6 μήνες. Από την άλλη, μεγαλύτερες τιμές της PCO₂ κατά την έναρξη συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη μείωση του CAT και των παροξύνσεων (EXACERB) από την έναρξη έως τους πρώτους 6 μήνες και με μεγαλύτερη μείωση του CAT από την έναρξη έως τους 12 μήνες. Οι συσχετίσεις ήταν στατιστικά σημαντικές.

Μεταξύ των άλλων έγινε προσπάθεια συσχέτισης των πληροφοριών που προέκυψαν από τη μελέτη ύπνου με τα υπόλοιπα χαρακτηριστικά των ασθενών που καταγράφηκαν κατά την εισαγωγή τους στη μελέτη. Από την ανάλυση αυτών, διαπιστώθηκε πως οι ασθενείς με μεγαλύτερα ποσοστά (%) αποκορεσμών κατά τη διάρκεια του ύπνου (SATO₂ <90% και SATO₂ <80%) συσχετίστηκαν με μεγαλύτερη

μείωση των παροξύνσεων (EXACERB) τους πρώτους έξι μήνες παρακολούθησής τους.

Από τη σύγκριση του δείκτη AHI μεταξύ των δύο πολυκαταγραφικών μελετών στις οποίες υπεβλήθησαν οι ασθενείς κατά την είσοδό τους στη μελέτη και μετά από ένα χρόνο χρήσης κατ' οίκον ΜηΕΜΑ, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά. Χωρίς στατιστικά σημαντική διαφορά ήταν και η σύγκριση των σταδίων ύπνου των ασθενών. Μη στατιστικά σημαντική ήταν και η μεταβολή που παρατηρήθηκε και για τα ποσοστά αποκορεσμών κατά τη διάρκεια του ύπνου SATO2 <90% και SATO2 <80%.

2.5 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα κλινική μελέτη αξιολογήθηκε η πιθανή θετική επίδραση της αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΑΠ και ΧΑΑΙΙ με κατ' οίκον ΜηΕΜΑ για το χρονικό διάστημα ενός έτους. Η επίδραση εκτιμήθηκε με τις ακόλουθες παραμέτρους: τον BODE index, CAT Test, τον αριθμό των παροξύνσεων και την ανταλλαγή των αερίων αίματος στο προαναφερθέν χρονικό διάστημα. Παρότι καταγράφηκε βελτίωση στους πρώτους έξι μήνες χρήσης ΜηΕΜΑ κατ' οίκον, του BODE index αυτή η βελτίωση δεν διατηρήθηκε για όλο το χρονικό διάστημα της παρακολούθησης των ασθενών. Αντίθετα, ο αριθμός των παροξύνσεων, το CAT Test και τα αέρια αίματος (PO₂, PCO₂) παρουσίασαν σημαντική βελτίωση καθ' όλο το προκαθορισμένο χρονικό διάστημα. Αναλύοντας τις παραμέτρους του BODE Index διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση της FEV1 και του 6MWT μόνο στο πρώτο εξάμηνο της αντιμετώπισης των ασθενών με ΜηΕΜΑ, ενώ το BMI δεν παρουσίασε καμία μεταβολή κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Η μόνη παράμετρος που

παρουσίασε σημαντική βελτίωση στο συνολικό χρονικό διάστημα παρακολούθησης των ασθενών ήταν η mMRC, αλλά αυτό δεν ήταν αρκετό ώστε να έχουμε στατιστικά σημαντική βελτίωση του BODE Index.

Ο ρόλος του ΜηΕΜΑ στην οξεία παρόξυνση των ασθενών με ΧΑΠ που παρουσιάζουν υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια είναι καλά εδραιωμένος και γενικότερα αποδεκτός(207),(208),(209),(210), αλλά ο ρόλος του στη σταθερή ΧΑΠ μένει ακόμα να αποδειχθεί.

Παρά το γεγονός ότι οι μεταanalύσεις και οι κλινικές κατευθυντήριες οδηγίες δεν προτείνουν την κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ ως ρουτίνα και / ή ως συμπληρωματική θεραπεία, για τους ασθενείς που πάσχουν από σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, σε σταθερή κατάσταση με ΧΑΑII, η χρήση του αποτελεί κοινή πρακτική σε πολλές χώρες της Ευρώπης. Οι βασικότερες αιτίες που οδηγούν σε αυτή την πρακτική είναι οι επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις, καθώς και η αδυναμία απογαλακτισμού του ασθενούς από τον ΜηΕΜΑ προκειμένου να εξέλθει από το νοσοκομείο(211).

Η ΧΑΠ, ως νόσος χαρακτηρίζεται από την απόφραξη των αεραγωγών, σύμφωνα όμως με τις νέες κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD 2017(6) η FEV1 δεν είναι σε θέση να αποδώσει με σαφήνεια την κατάσταση του ασθενούς, καθώς πολλές συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου επηρεάζουν την πρόγνωση της ΧΑΠ. Ο BODE Index που περιλαμβάνει τέσσερις, απλές παραμέτρους (BMI, FEV1, MRC, 6MWT) αποτελεί ο ίδιος έναν δείκτη πρόβλεψης της θνητότητας των ασθενών με ΧΑΠ, ο οποίος δεν απαιτεί κάποιο ειδικό εξοπλισμό και πολύπλοκες μετρήσεις. Αυτό τον καθιστά εξαιρετικά σημαντικό εργαλείο προς χρήση στην καθημερινή εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ.

Στην παρούσα μελέτη φαίνεται ότι ο BODE Index παρουσιάζει σημαντική μείωση κατά το πρώτο εξάμηνο. Αντιθέτως στο δεύτερο εξάμηνο παρατηρείται μια αύξηση της τιμής του, με αποτέλεσμα στο συνολικό χρόνο παρακολούθησης των ασθενών που κάνουν χρήση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον να μην παρουσιάζει στατιστικά σημαντική βελτίωση. Από την αρχή της μελέτης ως τους πρώτους έξι μήνες διαπιστώνεται σημαντική βελτίωση του BODE Index, η οποία όταν αναλύονται ξεχωριστά οι τέσσερις παράμετροι, διαπιστώνεται ότι οφείλεται στη βελτίωση τριών εκ των τεσσάρων παραμέτρων του και πιο συγκεκριμένα των FEV1, MRC και 6MWT. Παρατηρώντας τις παραμέτρους ξεχωριστά σε βάθος ενός έτους, διαπιστώνεται στατιστικά σημαντική μεταβολή μόνον της MRC από την έναρξη της μελέτης. Η βελτίωση μίας και μόνης παραμέτρου για το χρονικό διάστημα του ενός έτους δεν αρκεί να επιφέρει την αναμενόμενη βελτίωση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μας είναι παρόμοια με αυτά της διεθνούς βιβλιογραφίας. Υπάρχουν βραχύχρονες μελέτες παρακολούθησης διάρκειας οκτώ εβδομάδων έως τριών μηνών(212-215) καθώς και πιο μακροχρόνιες μελέτες παρακολούθησης από έξι μήνες έως δύο χρόνια (216-218) σύμφωνα με τις οποίες δεν παρατηρείται στατιστικά σημαντική βελτίωση της FEV1 των ασθενών που λαμβάνουν ΜηΕΜΑ κατ' οίκον σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν μόνο φαρμακευτική αγωγή. Από την άλλη, υπάρχουν μελέτες παρακολούθησης ασθενών με ΧΑΠ υπό ΜηΕΜΑ κατ' οίκον δύο ετών (219) (220, 221) που διατυπώνουν βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών. Σύμφωνα με αυτές τις μελέτες χρειάζεται περισσότερος χρόνος προκειμένου να διαπιστωθεί βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Στη μελέτη μας εκτός από την FEV1 διαπιστώσαμε ότι και η FVC παρουσιάζει σημαντική βελτίωση ($p:0,028$) καθ' όλη τη διάρκεια

παρακολούθησης των ασθενών. Η βελτίωση της FVC αντανακλά μια βελτίωση της υπερδιάτασης των πνευμόνων. Υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που μπορούν να θεωρηθούν υπεύθυνοι για τη θετική επίδραση του ΜηΕΜΑ. Ένας από αυτούς είναι η μείωση του οιδήματος που υπάρχει στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ και ΧΑΑΙΙ και θα μπορούσε να οδηγήσει στη βελτίωση τόσο της FVC όσο και της FEV1 και κατ' επέκταση στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Είναι βέβαια γνωστό πως η ΧΑΠ είναι μια προοδευτικά επιδεινούμενη νόσος και από την άλλη οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι ένας εξαιρετικά ανομοιογενής πληθυσμός. Τα χαρακτηριστικά αυτά της νόσου θα μπορούσαν να είναι η αιτία της μη διατήρησης της βελτίωσης της FEV1 μετά το πρώτο εξάμηνο.

Το 6MWT, έχει χρησιμοποιηθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας παρακολούθησης των ασθενών με ΧΑΠ και ΧΑΑΙΙ υπό ΜηΕΜΑ σε αρκετές μελέτες(217-219, 221-223). Στις παραπάνω μελέτες διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση της απόστασης που καταφέρνει να διανύσει ο ασθενής σε έξι λεπτά μετά από μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ. Μια νέα μελέτη έρχεται να υποστηρίξει πως το 6MWT φαίνεται να είναι ο πιο σημαντικός προστατευτικός παράγοντας έναντι της θνητότητα στους ασθενείς με ΧΑΠ που αντιμετωπίζονται με ΜηΕΜΑ(224). Σύμφωνα με την προαναφερθείσα μελέτη κάθε ένα μέτρο που προστίθεται στο 6MWT μειώνεται κατά 90% το ποσοστό θνητότητας(224). Οι ασθενείς που έλαβαν μέρος στη μελέτη μας παρουσίασαν στατιστικά σημαντική βελτίωση το πρώτο εξάμηνο. Όπως διαπιστώθηκε, όμως, στον επανέλεγχο των ασθενών μετά από ένα χρόνο χρήσης του ΜηΕΜΑ, η βελτίωση που παρατηρήθηκε στο πρώτο εξάμηνο δεν είναι στατιστικά σημαντική. Οι ασθενείς μας δεν είχαν τη δυνατότητα να ακολουθήσουν εξ' αρχής ένα πρόγραμμα αναπνευστικής

αποκατάστασης, που ενδεχομένως θα μπορούσε να συμβάλλει στη διατήρηση της βελτίωσης της ικανότητας τους για άσκηση(225).

Η mMRC είναι μια από τις κλίμακες δύσπνοιας που χρησιμοποιούμε διεθνώς προκειμένου να σκιαγραφήσουμε τη δύσπνοια των ασθενών με ΧΑΠ. Σε αυτή ακριβώς την ποικιλομορφία οφείλεται και η αδυναμία έκφρασης ασφαλών αποτελεσμάτων στο ερώτημα βελτίωσης της δύσπνοιας σε περίπτωση μακροχρόνιας χρήσης του ΜηΕΜΑ. Σύμφωνα με τα ευρήματά μας η MRC είναι η μοναδική παράμετρος του BODE Index που παρουσιάζει στατιστικά σημαντική βελτίωση στο συνολικό χρόνο παρακολούθησης των ασθενών μας. Το αποτέλεσμα μας είναι ανάλογο του αποτελέσματος τεσσάρων άλλων μελετών(216, 217, 219, 221) κατά τις οποίες διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση του αισθήματος της δύσπνοιας στην ομάδα των ασθενών με μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Μια εύλογη εξήγηση για τη βελτίωση της MRC θα μπορούσε να είναι η μείωση του τελοεκπνευστικού όγκου και κατ' επέκταση η μείωση της υπερδιάτασης κατά τη χρήση του ΜηΕΜΑ. Αντίθετα, δύο μελέτες (212, 215) υποστηρίζουν πως η χρήση του ΜηΕΜΑ δεν οδηγεί σε βελτίωση της δύσπνοιας.

Η ανάλυση της τέταρτης παραμέτρου του BODE index, του BMI, δεν παρουσίασε καμία απολύτως μεταβολή μετά την έναρξη του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον. Δεν υπάρχουν διαθέσιμες μελέτες που να αναφέρουν μεταβολή του βάρους σώματος των ασθενών υπό ΜηΕΜΑ. Πρόσφατα, οι Piesiak και συν. μελέτησαν την επίδραση του ΜηΕΜΑ στους παχύσαρκους ασθενείς που παρουσίαζαν χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια καταλήγοντας πως οι παχύσαρκοι ασθενείς ανέχονται καλύτερα το ΜηΕΜΑ και εν τέλει αυτός είναι πιο αποτελεσματικός στους

παχύσαρκους ασθενείς(226). Άλλη μελέτη δείχνει πως οι ασθενείς με ΧΑΠ που είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι διαθέτουν έναν παράγοντα προστασίας κατά της θνησιμότητας(227), ενώ οι Schols και συν επίσης κατέγραψαν ότι η σύνθεση του σώματος με ελεύθερη λίπους μάζας σώματος είναι ο ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας θνησιμότητας σε ασθενείς με ΧΑΠ, ανεξαρτήτως λιπώδους ιστού(228).

Οι Landbo και συν. με τη σειρά τους διαπίστωσαν ότι ο BMI είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας θνησιμότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ και η αύξηση του BMI μειώνει το ποσοστό θνησιμότητας (190). Οι Borel και συν. πρότειναν ότι η μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ επηρεάζει θετικά την πρόγνωση των παχύσαρκων ασθενών με ΧΑΠ(229). Τα παραπάνω έρχονται σε συμφωνία με τα αποτελέσματα της μελέτης μας, καθώς οι ασθενείς μας που παρουσιάζουν βελτίωση της οξυγόνωσής τους είναι οι υπέρβαροι ασθενείς. Πιθανότατα γιατί οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν καλύτερη συμμόρφωση, όπως προκύπτει και από άλλες μελέτες(226) σε σύγκριση με τους ασθενείς με φυσιολογικό βάρος σώματος ή τους ελλιποβαρείς. Μία πιθανή εξήγηση μπορεί να αποτελεί το γεγονός ότι οι ασθενείς με BMI < 25 να παρουσιάζουν δομικές μεταβολές (εμφύσημα) με αποτέλεσμα η εφαρμογή του ΜηΕΜΑ να μην είναι τόσο αποτελεσματική. Μια δεύτερη εξήγηση θα μπορούσε να είναι η βελτίωση του νυχτερινού υποαερισμού που προσφέρει η μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ, με καλύτερη ανταπόκριση του κέντρου της αναπνοής στις μεταβολές των αερίων αίματος. Από τη στατιστική ανάλυση της μελέτης μας το BMI (εισόδου) των ασθενών φαίνεται να έχει σημαντική επίδραση στις μεταβολές της μερικής πίεσης του οξυγόνου στα αέρια αίματος PO₂ (p=0.002). Πιο συγκεκριμένα η θετική μεταβολή της PO₂ στο πρώτο εξάμηνο, με άλλα λόγια η βελτίωση της PO₂ αφορά κυρίως τους υπέρβαρους και παχύσαρκους ασθενείς.

Αντίθετα οι έχοντες BMI <25 δεν παρουσιάζουν καμία βελτίωση της οξυγόνωσής τους.

Στη μελέτη μας διαπιστώθηκε πως τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο εξάμηνο παρακολούθησης οι ασθενείς παρουσίασαν βελτίωση των αερίων αίματος. Με τον όρο βελτίωση εννοούμε τη μείωση της PCO₂ και την αύξηση της PO₂. Η βελτίωση αφορούσε όλη τη χρονική περίοδο παρακολούθησης τους. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι πιθανόν να αναπτύξουν νυχτερινό υποαερισμό, κυρίως κατά τη διάρκεια του σταδίου του ύπνου REM (γρήγορων κινήσεων των οφθαλμών ή ύπνος των ονείρων), όταν ο τόνος των ανώτερων αεραγωγών και των βοηθητικών αναπνευστικών μυών μειώνεται(230). Σε μελέτες, το 43% των ασθενών με ΧΑΠ παρουσιάζουν μια αύξηση της PCO₂ >10mmHg κατά τη διάρκεια του ύπνου, με αποτέλεσμα την προοδευτική επαναφορά του αναπνευστικού συστήματος ελέγχου για την υψηλότερη τιμή PCO₂(231, 232). Έχει προταθεί ένας μεγάλος αριθμός πιθανών μηχανισμών προκειμένου να εξηγηθεί η ευεργετική επίδραση του ΜηΕΜΑ στους υπερκαπνικούς ασθενείς με ΧΑΠ.

Η επιδείνωση του λόγου αερισμού - αιμάτωσης (V/Q) είναι πιθανότατα ο κύριος μηχανισμός που οδηγεί στην εμφάνιση της υποξαιμίας εξαιτίας της αύξησης του φυσιολογικού νεκρού χώρου και της επιμήκυνσης της φάσης του μη αποτελεσματικού αερισμού(233). Σε άλλη μελέτη αναφέρεται αύξηση της ανταπόκρισης του αναπνευστικού κέντρου στην αύξηση της PCO₂, που σχετίζεται με τα αέρια του αίματος κατά τη διάρκεια της ημέρας, αλλά δε διαπιστώθηκε καμία αλλαγή στην πίεση των εισπνευστικών μυών(234).

Υπάρχουν μελέτες σύμφωνα με τις οποίες η χρήση του ΜηΕΜΑ μπορεί να οδηγήσει στον έλεγχο της επιβλαβούς επίδρασης της δυναμικής υπερδιάτασης κατά

την άσκηση(235, 236), μειώνοντας το έργο των αναπνευστικών μυών(237), και το αίσθημα της δύσπνοιας(238). Ένας μεγάλος αριθμός μελετών δείχνει πως ο ΜηΕΜΑ αυξάνει την ικανότητα των ασθενών για άσκηση κυρίως όταν χρησιμοποιούνται υψηλής συχνότητας πιέσεις(236, 237, 239-241). Μια πιο πρόσφατη μελέτη δείχνει πως πολλοί ασθενείς που βιώνουν μια οξεία παρόξυνση με υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια παραμένουν υπερκαπνικοί μετά από την προηγηθείσα παρόξυνση και ίσως να αποτελούν το σύνολο των ασθενών που θα μπορούσαν να αντλήσουν σημαντικό όφελος από το ΜηΕΜΑ(223)(242).

Ο Casanova ήταν ο ερευνητής που οργάνωσε την πρώτη μακροχρόνια παρακολούθηση ασθενών με ΜηΕΜΑ κατ' οίκον με διάρκεια ενός έτους, για να ακολουθήσει η μελέτη του Clini(216, 217). Είναι η πρώτη φορά που διατυπώνεται η άποψη πως η μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον μπορεί να έχει ευεργετικά αποτελέσματα για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Μελέτη της κλινικής μας έδειξε ευεργετικά αποτελέσματα όσον αφορά στην ποιότητα ζωής και στον αριθμό ημερών νοσηλείας, καθώς και βελτίωση των αερίων αίματος των ασθενών με ΧΑΠ και κατ' οίκον ΜηΕΜΑ για ένα έτος(243). Πιο πρόσφατα ο Köhnelein και συν.(244) διερεύνησαν την επίδραση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον, και διαπίστωσαν σημαντική βελτίωση της υπερκαπνίας και βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών με σταθερή (τουλάχιστον για 4 εβδομάδες) σοβαρή ΧΑΠ. Τα δεδομένα αυτών των μελετών υποδεικνύουν πως σωστή χρήση του ΜηΕΜΑ οδηγεί σε μείωση της PCO₂ σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, διατήρηση της ικανότητας για άσκηση καθώς και μια σημαντική βελτίωση της επιβίωσής τους. Πιθανότατα η βελτίωση των αερίων αίματος να οφείλεται στη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού. Μάλιστα σε σχετικά πρόσφατη μελέτη αναφέρεται βελτίωση της σχέσης αερισμού - αιμάτωσης V/Q

στους ασθενείς με ΧΑΠ ακόμη και όταν πρόκειται για ασθενείς με εμφύσημα, καθώς διαπιστώθηκε η δυνατότητα ανακατανομής μάζας-ροής αέρα με τον αέρα που εισέρχεται στους αεραγωγούς να ανακατανέμεται στα πιο λειτουργικά τμήματα του πνεύμονα όπου διατηρείται ικανοποιητική ροή αίματος(222).

Η μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ επιδρά αποτελεσματικά στη μείωση των παροξύνσεων της νόσου, μειώνει τον αριθμό εισαγωγής στο νοσοκομείο σε μια αυστηρά επιλεγμένη ομάδα ασθενών με ΧΑΠ και ΧΑΑΙΙ(245). Ένας πιθανός μηχανισμός για τη μείωση των παροξύνσεων θα μπορούσε να είναι η κινητοποίηση των πτυέλων που επιτυγχάνεται με την εφαρμογή της PEEP(246). Με τον καθαρισμό και την απομάκρυνση της βλέννας, επιτυγχάνεται η απομάκρυνση του μικροβιώματος που μπορεί να οδηγήσει σε παρόξυνση της νόσου. Η αντιμετώπιση των συμπτωμάτων και η πρόληψη των παροξύνσεων είναι σημαντικές για την πρόληψη της εξέλιξης της ΧΑΠ. Θα μπορούσαμε να πούμε πως οι ασθενείς που κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης αντιμετωπίζονται με τα κατάλληλα αντιβιοτικά, βρογχοδιασταλτικά και από του στόματος κορτικοστεροειδή και παράλληλα κάνουν κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ, δεν παρουσιάζουν κόπωση των αναπνευστικών μυών και αναπνευστική ανεπάρκεια. Ακόμη και αν ο αριθμός των παροξύνσεων δε μεταβάλλεται στο σύνολό του, ο αριθμός των σοβαρών παροξύνσεων μεταβάλλεται σημαντικά(245). Οι ασθενείς μας από την ημέρα έναρξης του ΜηΕΜΑ μείωσαν σημαντικά τον αριθμό των παροξύνσεών τους κατά τη διάρκεια του ενός έτους παρακολούθησής τους.

Μεταξύ των άλλων διαπιστώθηκε μια σημαντική αλληλεπίδραση της ηλικίας των ασθενών και του BODE Index. Ειδικότερα, φαίνεται πως στην ομάδα των ασθενών με ηλικίας <70 ετών, ο BODE Index παρουσίασε μια σημαντική μείωση

κατά το πρώτο εξάμηνο, η οποία δε διατηρήθηκε στο δεύτερο εξάμηνο (M6-M12) εν αντιθέσει διαπιστώθηκε μια ήπια αύξηση. Αντίθετα οι ασθενείς άνω των 70 ετών παρουσίασαν βελτίωση του BODE Index κατά το πρώτο εξάμηνο και στο δεύτερο εξάμηνο η βελτίωσή του διατηρήθηκε. Πιθανότατα αυτό να οφείλεται στην καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών \geq των 70 ετών. Πράγματι σε μια από τις πιο πρόσφατες μελέτες διαπιστώνεται σημαντικό όφελος από τη μακροχρόνια χρήση του ΜηΕΜΑ στους ασθενείς με ΧΑΠ άνω των 75 ετών(247). Η χρήση του ΜηΕΜΑ κατ' οίκον φαίνεται πως βελτιώνει τους γηραιότερους ασθενείς και είναι καλά ανεκτός με εξίσου ευεργετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με αυτά των νεαρότερων ασθενών. Ο ΜηΕΜΑ κατ' οίκον βελτιώνει σημαντικά την ανταλλαγή των αερίων αίματος, μειώνει τη συνολική επιβάρυνση της κοινοτικής υγειονομικής περίθαλψης, μετριάζει το νυχτερινό υποαερισμό και όλα αυτά με ελάχιστες παρενέργειες(247). Παρόλα αυτά δεν κατάφερε να βελτιώσει την ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών αυτών(248).

Το CAT Test είναι ένα πρόσφατα θεσπισμένο όργανο, που συμβάλλει στην πιο ολοκληρωμένη αξιολόγηση του ασθενούς και τον ποσοτικό προσδιορισμό της ποιότητας της υγείας που σχετίζονται με τη ζωή και την επιβάρυνση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΑΠ(249). Στοιχεία έχουν δείξει ότι πρόκειται για όργανο καλής εσωτερικής συνοχής και αξιοπιστίας(64, 249) και είναι κατάλληλο για χρήση στην κάθε μέρα κλινική πράξη, τόσο σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ όσο και σε ασθενείς που βρίσκονται σε παρόξυνση(66, 209, 250-252). Στην προκειμένη μελέτη χρησιμοποιήσαμε το CAT Test, το οποίο έχει αποδειχθεί σημαντικό όργανο για τον καθορισμό της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ και ΧΑΑII που λαμβάνουν ΜηΕΜΑ κατ' οίκον.

Το CAT Test παρουσίασε προοδευτική πτώση καθ' όλη τη διάρκεια της δωδεκάμηνης παρακολούθησης των ασθενών. Η βελτίωσή του πιθανότατα οφείλεται στη βελτίωση των αερίων αίματος και κυρίως της μείωσης της PCO_2 , καθώς η υπερκαπνία προκαλεί κλινικά σημεία και συμπτώματα που φέρουν δυσφορία στον ασθενή. Όντως, διαπιστώθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη μερική πίεση του CO_2 των αερίων αίματος εισαγωγής των ασθενών με τη μεταβολή του CAT κατά τη διάρκεια παρακολούθησης των ασθενών ($p=0.039$). Πιο συγκεκριμένα ο ρυθμός πτώσης του CAT (που αντιστοιχεί σε βελτίωση του ασθενούς) είναι μεγαλύτερος στις περιπτώσεις των ασθενών με υψηλότερη τιμή PCO_2 στα αέρια αίματος εισαγωγής του ασθενούς. Η μείωση των παροξύνσεων είναι ο άλλος σημαντικός παράγοντας που οδηγεί στη βελτίωση του CAT, καθώς αυτό συνεπάγεται μείωση του βήχα και της απόχρεμψης, μείωση της δύσπνοιας και βελτίωση του ύπνου του ασθενούς.

Κατά την πραγματοποίηση της μελέτης μας οι ασθενείς υπεβλήθησαν αρχικά σε πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προκειμένου να αποκλεισθεί το σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης ΧΑΠ-ΣΑΑΥ, αλλά και να μελετηθεί πιθανή επίδραση του ΜηΕΜΑ στα στάδια του ύπνου. Δεν έχουμε υπόψη μας αντίστοιχη μελέτη που να αφορά σε ασθενείς με ΧΑΠ και ΧΑΑΙΙ. Στη διεθνή βιβλιογραφία αναφέρεται για πρώτη φορά μελέτη σε ασθενείς με πλάγια αμυατροφική σκλήρυνση (ALS) κατά την οποία διαπιστώθηκε βελτίωση της αρχιτεκτονικής του ύπνου με τη χρήση μηΕΜΑ. Οι Bart Vrijssen και συν. (253) χρησιμοποίησαν για πρώτη φορά την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου προκειμένου να μελετήσουν την αρχιτεκτονική του ύπνου σε αυτούς τους ασθενείς. Πιο συγκεκριμένα διαπιστώθηκε βελτίωση όλων των σταδίων ύπνου. Παράλληλα με τη βελτίωση της αρχιτεκτονικής διαπιστώθηκε

βελτίωση της ποιότητας ζωής, της ημερήσιας υπνηλίας και της οξυγόνωσής τους. Η βελτίωσή τους αυτή παρέμεινε μετά από ένα μήνα χρήσης του ΜηΕΜΑ.

Στη μελέτη μας, οι ασθενείς στο πέρας της περιόδου παρακολούθησης υπεβλήθησαν σε επαναληπτική πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου. Η μελέτη έγινε υπό οξυγονοθεραπεία, χωρίς τη χρήση του ΜηΕΜΑ, όπως και η αρχική μελέτη ύπνου. Στην επαναληπτική μελέτη δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές όσον αφορά στο δείκτη απνοιών-υποπνοιών. Στην ανάλυση των σταδίων του ύπνου δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της διάρκειας αυτών στις δύο μελέτες ύπνου που υπεβλήθησαν οι ασθενείς. Επίσης, δε διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά των $SatO_2 < 90\%$ και $SatO_2 < 80\%$. Πιθανότατα αυτό να οφείλεται στην άρση της ευεργετικής, για τον υποαερισμό των κυψελίδων, επίδρασης του ΜηΕΜΑ. Επιπλέον, οι ασθενείς μας δεν παρουσίαζαν συμπτωματολογία συμβατή με το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο ώστε η επίδραση στο κεντρικό νευρικό σύστημα να κάνει πιο ορατά τα αποτελέσματα.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έχει δείξει ότι η κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ βελτιώνει το BODE Index το πρώτο εξάμηνο, αλλά η βελτίωση αυτή δεν παραμένει στατιστικά σημαντική μέχρι του τέλους της ετήσιας παρακολούθησης των ασθενών. Αυτό δεν σημαίνει απαραίτητα αποτυχία του ΜηΕΜΑ, αν αναλογιστεί κανείς πως η ΧΑΠ είναι μια προοδευτικά επιδεινούμενη νόσος. Η κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ βελτιώνει την FEV₁, MRC, 6MWT και η μακροχρόνια χρήση του ίσως θα μπορούσε να επιβραδύνει την πρόοδο της νόσου. Επιπλέον, η κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ βελτιώνει το CAT Test σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ και ΧΑΑII, καθώς

βελτιώνει το αίσθημα δύσπνοιας. Η χρήση του οδηγεί σε βελτίωση τόσο των αερίων αρτηριακού αίματος όσο και στον αριθμό των παροξύνσεων των ασθενών με ΧΑΠ.

Η συμμόρφωση των ασθενών μας στη χρήση του κατ' οίκον ΜηΕΜΑ, οι ώρες χρήσης του ΜηΕΜΑ, καθώς και οι εξατομικευμένες ρυθμίσεις του αναπνευστήρα είναι οι λόγοι για τα θετικά αποτελέσματα της μελέτης. Οι πιο πρόσφατες οδηγίες που προέρχονται από το Ηνωμένο Βασίλειο συστήνουν την κατ' οίκον χρήση του ΜηΕΜΑ όταν ο ασθενής έχει εισαχθεί τρεις φορές στο νοσοκομείο λόγω οξείας υπερκαπνικής αναπνευστικής ανεπάρκειας, με σκοπό να περιορίσουν το κόστος νοσηλείας. Ίσως θα ήταν πρότερον οι ασθενείς με ΧΑΠ, υπέρβαροι με συχνές παροξύνσεις κατά τη διάρκεια του έτους ακόμη και χωρίς συμπτώματα ΣΑΑΥ να υποβάλλονται σε νυχτερινή οξυμετρία και ενδεχομένως και σε μελέτη ύπνου. Με τον τρόπο αυτό μπορεί να ανιχνευθούν οι ασθενείς με νυχτερινό υποαερισμό και προδιάθεση για υπερκαπνία, ώστε να μην καθυστερεί η χρήση του ΜηΕΜΑ και να αποφεύγονται οι σοβαρές κοινωνικο-οικονομικές επιπτώσεις που επιφέρει η ΧΑΠ.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Murray CJ, Lopez AD. Measuring the global burden of disease. *The New England journal of medicine*. 2013;369(5):448-57.
2. Celli BR, MacNee W, Force AET. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *The European respiratory journal*. 2004;23(6):932-46.
3. Global strategy for diagnosis management, and prevention of COPD;. Available from <http://www.goldcopd.com>. 2010.
4. Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL. Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest*. 2005;128(4):2099-107.
5. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respiratory medicine*. 2005;99(6):670-82.
6. Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of COPD . goldcopd.org/gold-2017. 2017.
7. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997;349(9061):1269-76.
8. van Durme YM, Verhamme KM, Stijnen T, van Rooij FJ, Van Pottelberge GR, Hofman A, et al. Prevalence, incidence, and lifetime risk for the development of COPD in the elderly: the Rotterdam study. *Chest*. 2009;135(2):368-77.
9. Census U. US Census Bureau [online]. Accessed 23 March 2005
URL: <http://www.census.gov/>. 2005.
10. Schroder TH, Storbeck B, Rabe KF, Weber C. The Aging Lung: Clinical and Imaging Findings and the Fringe of Physiological State. *Rofo*. 2015;187(6):430-9.
11. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clinical interventions in aging*. 2006;1(3):253-60.
12. Anto JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2001;17(5):982-94.
13. Viegi G, Pistelli F, Sherrill DL, Maio S, Baldacci S, Carrozzi L. Definition, epidemiology and natural history of COPD. *The European respiratory journal*. 2007;30(5):993-1013.
14. Lange P. Development and prognosis of chronic obstructive pulmonary disease with special reference to the role of tobacco smoking. An epidemiologic study. *Danish medical bulletin*. 1992;39(1):30-48.
15. Tager IB, Segal MR, Speizer FE, Weiss ST. The natural history of forced expiratory volumes. Effect of cigarette smoking and respiratory symptoms. *The American review of respiratory disease*. 1988;138(4):837-49.
16. Kohansal R, Martinez-Camblor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB. The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;180(1):3-10.
17. Gold DR, Wang X, Wypij D, Speizer FE, Ware JH, Dockery DW. Effects of cigarette smoking on lung function in adolescent boys and girls. *The New England journal of medicine*. 1996;335(13):931-7.
18. Hanrahan JP, Tager IB, Segal MR, Tosteson TD, Castile RG, Van Vunakis H, et al. The effect of maternal smoking during pregnancy on early infant lung function. *The American review of respiratory disease*. 1992;145(5):1129-35.

19. Lange P, Groth S, Nyboe GJ, Mortensen J, Appleyard M, Jensen G, et al. Effects of smoking and changes in smoking habits on the decline of FEV1. *The European respiratory journal*. 1989;2(9):811-6.
20. Raad D, Gaddam S, Schunemann HJ, Irani J, Abou Jaoude P, Honeine R, et al. Effects of water-pipe smoking on lung function: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2011;139(4):764-74.
21. Tan WC, Lo C, Jong A, Xing L, Fitzgerald MJ, Vollmer WM, et al. Marijuana and chronic obstructive lung disease: a population-based study. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne*. 2009;180(8):814-20.
22. Eisner MD, Balmes J, Katz PP, Trupin L, Yelin EH, Blanc PD. Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environmental health : a global access science source*. 2005;4(1):7.
23. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, Trieff N. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environmental research*. 1994;65(2):161-71.
24. Trupin L, Earnest G, San Pedro M, Balmes JR, Eisner MD, Yelin E, et al. The occupational burden of chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal*. 2003;22(3):462-9.
25. Balmes J, Becklake M, Blanc P, Henneberger P, Kreiss K, Mapp C, et al. American Thoracic Society Statement: Occupational contribution to the burden of airway disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(5):787-97.
26. Weinmann S, Vollmer WM, Breen V, Heumann M, Hnizdo E, Villnave J, et al. COPD and occupational exposures: a case-control study. *Journal of occupational and environmental medicine / American College of Occupational and Environmental Medicine*. 2008;50(5):561-9.
27. Bergdahl IA, Toren K, Eriksson K, Hedlund U, Nilsson T, Flodin R, et al. Increased mortality in COPD among construction workers exposed to inorganic dust. *The European respiratory journal*. 2004;23(3):402-6.
28. Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G. Association between chronic obstructive pulmonary disease and employment by industry and occupation in the US population: a study of data from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *American journal of epidemiology*. 2002;156(8):738-46.
29. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bulletin of the World Health Organization*. 2000;78(9):1078-92.
30. Dennis RJ, Maldonado D, Norman S, Baena E, Martinez G. Woodsmoke exposure and risk for obstructive airways disease among women. *Chest*. 1996;109(1):115-9.
31. Ezzati M, Kammen DM. The health impacts of exposure to indoor air pollution from solid fuels in developing countries: knowledge, gaps, and data needs. *Environmental health perspectives*. 2002;110(11):1057-68.
32. Bakke PS, Hanoa R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *American journal of epidemiology*. 1995;141(11):1080-8.
33. Krzyzanowski M, Kauffmann F. The relation of respiratory symptoms and ventilatory function to moderate occupational exposure in a general population. Results from the French PAARC study of 16,000 adults. *International journal of epidemiology*. 1988;17(2):397-406.
34. Prescott E, Lange P, Vestbo J. Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *The European respiratory journal*. 1999;13(5):1109-14.
35. Svanes C, Sunyer J, Plana E, Dharmage S, Heinrich J, Jarvis D, et al. Early life origins of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2010;65(1):14-20.

36. Stein CE, Kumaran K, Fall CH, Shaheen SO, Osmond C, Barker DJ. Relation of fetal growth to adult lung function in south India. *Thorax*. 1997;52(10):895-9.
37. Stoller JK, Aboussouan LS. Alpha1-antitrypsin deficiency. *Lancet*. 2005;365(9478):2225-36.
38. Ranes J, Stoller JK. A review of alpha-1 antitrypsin deficiency. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2005;26(2):154-66.
39. Barker DJ, Godfrey KM, Fall C, Osmond C, Winter PD, Shaheen SO. Relation of birth weight and childhood respiratory infection to adult lung function and death from chronic obstructive airways disease. *Bmj*. 1991;303(6804):671-5.
40. Stern DA, Morgan WJ, Wright AL, Guerra S, Martinez FD. Poor airway function in early infancy and lung function by age 22 years: a non-selective longitudinal cohort study. *Lancet*. 2007;370(9589):758-64.
41. Gold DR, Tager IB, Weiss ST, Tosteson TD, Speizer FE. Acute lower respiratory illness in childhood as a predictor of lung function and chronic respiratory symptoms. *The American review of respiratory disease*. 1989;140(4):877-84.
42. Shaheen SO, Barker DJ, Shiell AW, Crocker FJ, Wield GA, Holgate ST. The relationship between pneumonia in early childhood and impaired lung function in late adult life. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(3 Pt 1):616-9.
43. Britton J, Martinez FD. The relationship of childhood respiratory infection to growth and decline in lung function. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(6 Pt 2):S240-5.
44. Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, et al. Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *The European respiratory journal*. 2007;30(6):1180-5.
45. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology*. 2010;15(4):623-8.
46. Silva GE, Sherrill DL, Guerra S, Barbee RA. Asthma as a risk factor for COPD in a longitudinal study. *Chest*. 2004;126(1):59-65.
47. Lange P, Parner J, Vestbo J, Schnohr P, Jensen G. A 15-year follow-up study of ventilatory function in adults with asthma. *The New England journal of medicine*. 1998;339(17):1194-200.
48. Agusti A, Calverley PM, Celli B, Coxson HO, Edwards LD, Lomas DA, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respiratory research*. 2010;11:122.
49. Sherman CB, Xu X, Speizer FE, Ferris BG, Jr., Weiss ST, Dockery DW. Longitudinal lung function decline in subjects with respiratory symptoms. *The American review of respiratory disease*. 1992;146(4):855-9.
50. Kerstjens HA, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV1 by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax*. 1997;52(9):820-7.
51. Fragoso CA, Concato J, McAvay G, Yaggi HK, Van Ness PH, Gill TM. Staging the severity of chronic obstructive pulmonary disease in older persons based on spirometric Z-scores. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2011;59(10):1847-54.
52. Bestall JC, Paul EA, Garrod R, Garnham R, Jones PW, Wedzicha JA. Usefulness of the Medical Research Council (MRC) dyspnoea scale as a measure of disability in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1999;54(7):581-6.
53. Fletcher CM. The clinical diagnosis of pulmonary emphysema; an experimental study. *Proceedings of the Royal Society of Medicine*. 1952;45(9):577-84.
54. Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, Wood CH. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *British medical journal*. 1959;2(5147):257-66.

55. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580-6.
56. Jones PW. Health status measurement in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2001;56(11):880-7.
57. Vestbo J, Hurd SS, Agusti AG, Jones PW, Vogelmeier C, Anzueto A, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187(4):347-65.
58. Jones P, Harding G, Wiklund I, Berry P, Leidy N. Improving the process and outcome of care in COPD: development of a standardised assessment tool. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2009;18(3):208-15.
59. Tsiligianni IG, van der Molen T, Moraitaki D, Lopez I, Kocks JW, Karagiannis K, et al. Assessing health status in COPD. A head-to-head comparison between the COPD assessment test (CAT) and the clinical COPD questionnaire (CCQ). *BMC pulmonary medicine*. 2012;12:20.
60. Dodd JW, Marns PL, Clark AL, Ingram KA, Fowler RP, Canavan JL, et al. The COPD Assessment Test (CAT): short- and medium-term response to pulmonary rehabilitation. *Copd*. 2012;9(4):390-4.
61. Mackay AJ, Donaldson GC, Patel AR, Jones PW, Hurst JR, Wedzicha JA. Usefulness of the Chronic Obstructive Pulmonary Disease Assessment Test to evaluate severity of COPD exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2012;185(11):1218-24.
62. McGee HM, O'Boyle CA, Hickey A, O'Malley K, Joyce CR. Assessing the quality of life of the individual: the SEIQoL with a healthy and a gastroenterology unit population. *Psychological medicine*. 1991;21(3):749-59.
63. Dal Negro RW, Bonadiman L, Turco P. Sensitivity of the COPD assessment test (CAT questionnaire) investigated in a population of 681 consecutive patients referring to a lung clinic: the first Italian specific study. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2014;9(1):15.
64. Jones PW, Brusselle G, Dal Negro RW, Ferrer M, Kardos P, Levy ML, et al. Properties of the COPD assessment test in a cross-sectional European study. *The European respiratory journal*. 2011;38(1):29-35.
65. Lari SM, Ghobadi H, Attaran D, Mahmoodpour A, Shadkam O, Rostami M. COPD assessment test (CAT): simple tool for evaluating quality of life of chemical warfare patients with chronic obstructive pulmonary disease. *The clinical respiratory journal*. 2014;8(1):116-23.
66. Jones PW, Harding G, Wiklund I, Berry P, Tabberer M, Yu R, et al. Tests of the responsiveness of the COPD assessment test following acute exacerbation and pulmonary rehabilitation. *Chest*. 2012;142(1):134-40.
67. Gruffydd-Jones K, Marsden HC, Holmes S, Kardos P, Escamilla R, Dal Negro R, et al. Utility of COPD Assessment Test (CAT) in primary care consultations: a randomised controlled trial. *Primary care respiratory journal : journal of the General Practice Airways Group*. 2013;22(1):37-43.
68. Lari SM, Attaran D, Tohidi M. Improving communication between the physician and the COPD patient: an evaluation of the utility of the COPD Assessment Test in primary care. *Patient related outcome measures*. 2014;5:145-52.
69. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Mullerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2010;363(12):1128-38.
70. Soriano JB, Lamprecht B, Ramirez AS, Martinez-Camblor P, Kaiser B, Alfageme I, et al. Mortality prediction in chronic obstructive pulmonary disease comparing the GOLD 2007 and 2011 staging systems: a pooled analysis of individual patient data. *The Lancet Respiratory medicine*. 2015;3(6):443-50.

71. Poole PJ, Chacko E, Wood-Baker RW, Cates CJ. Influenza vaccine for patients with chronic obstructive pulmonary disease. The Cochrane database of systematic reviews. 2006(1):CD002733.
72. Berry MJ, Rejeski WJ, Adair NE, Zaccaro D. Exercise rehabilitation and chronic obstructive pulmonary disease stage. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(4):1248-53.
73. Foglio K, Bianchi L, Bruletti G, Battista L, Pagani M, Ambrosino N. Long-term effectiveness of pulmonary rehabilitation in patients with chronic airway obstruction. The European respiratory journal. 1999;13(1):125-32.
74. Griffiths TL, Burr ML, Campbell IA, Lewis-Jenkins V, Mullins J, Shiels K, et al. Results at 1 year of outpatient multidisciplinary pulmonary rehabilitation: a randomised controlled trial. Lancet. 2000;355(9201):362-8.
75. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High-dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. Am Rev Respir Dis. 1988;138(4):850-5.
76. Gross NJ, Petty TL, Friedman M, Skorodin MS, Silvers GW, Donohue JF. Dose response to ipratropium as a nebulized solution in patients with chronic obstructive pulmonary disease. A three-center study. Am Rev Respir Dis. 1989;139(5):1188-91.
77. O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, Hamilton A, Webb K, Aguilaniu B, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. The European respiratory journal. 2004;23(6):832-40.
78. O'Donnell DE, Sciruba F, Celli B, Mahler DA, Webb KA, Kalberg CJ, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. Chest. 2006;130(3):647-56.
79. Hay JG, Stone P, Carter J, Church S, Eyre-Brook A, Pearson MG, et al. Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. 1992;5(6):659-64.
80. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, Ferguson GT, Jenkins C, Jones PW, et al. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. The New England journal of medicine. 2007;356(8):775-89.
81. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. Respiratory medicine. 1995;89(5):357-62.
82. Ulrik CS. Efficacy of inhaled salmeterol in the management of smokers with chronic obstructive pulmonary disease: a single centre randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. Thorax. 1995;50(7):750-4.
83. Kornmann O, Dahl R, Centanni S, Dogra A, Owen R, Lassen C, et al. Once-daily indacaterol versus twice-daily salmeterol for COPD: a placebo-controlled comparison. The European respiratory journal. 2011;37(2):273-9.
84. Casaburi R, Mahler DA, Jones PW, Wanner A, San PG, ZuWallack RL, et al. A long-term evaluation of once-daily inhaled tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. The European respiratory journal. 2002;19(2):217-24.
85. Kesten S, Casaburi R, Kukafka D, Cooper CB. Improvement in self-reported exercise participation with the combination of tiotropium and rehabilitative exercise training in COPD patients. International journal of chronic obstructive pulmonary disease. 2008;3(1):127-36.
86. Disease GfCOL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. <http://www.goldcopd.org>. update 2014.
87. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. American journal of respiratory and critical care medicine. 2007;176(6):532-55.

88. Calverley PM, Rabe KF, Goehring UM, Kristiansen S, Fabbri LM, Martinez FJ, et al. Roflumilast in symptomatic chronic obstructive pulmonary disease: two randomised clinical trials. *Lancet*. 2009;374(9691):685-94.
89. Rabe KF. Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *British journal of pharmacology*. 2011;163(1):53-67.
90. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *The European respiratory journal*. 2002;20(1):38-42.
91. group Nott. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. *Ann Intern Med* 1980. 1980;93((3)):391-8.
92. Moore RP, Berlowitz DJ, Denehy L, Pretto JJ, Brazzale DJ, Sharpe K, et al. A randomised trial of domiciliary, ambulatory oxygen in patients with COPD and dyspnoea but without resting hypoxaemia. *Thorax*. 2011;66(1):32-7.
93. Struik FM, Lacasse Y, Goldstein R, Kerstjens HM, Wijkstra PJ. Nocturnal non-invasive positive pressure ventilation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013(6):CD002878.
94. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
95. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002;57(10):847-52.
96. Connors AF, Jr., Dawson NV, Thomas C, Harrell FE, Jr., Desbiens N, Fulkerson WJ, et al. Outcomes following acute exacerbation of severe chronic obstructive lung disease. The SUPPORT investigators (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatments). *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154(4 Pt 1):959-67.
97. Dewan NA, Rafique S, Kanwar B, Satpathy H, Ryschon K, Tillotson GS, et al. Acute exacerbation of COPD: factors associated with poor treatment outcome. *Chest*. 2000;117(3):662-71.
98. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, et al. Respiratory viruses, symptoms, and inflammatory markers in acute exacerbations and stable chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;164(9):1618-23.
99. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2005;60(11):925-31.
100. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, Romagnoli M, Casolari P, Caramori G, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173(10):1114-21.
101. Jones PW, Willits LR, Burge PS, Calverley PM, Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study i. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *The European respiratory journal*. 2003;21(1):68-73.
102. Davies L, Nisar M, Pearson MG, Costello RW, Earis JE, Calverley PM. Oral corticosteroid trials in the management of stable chronic obstructive pulmonary disease. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians*. 1999;92(7):395-400.
103. Trask CH, Cree EM. Oximeter studies on patients with chronic obstructive emphysema, awake and during sleep. *The New England journal of medicine*. 1962;266:639-42.

104. Koo KW, Sax DS, Snider GL. Arterial blood gases and pH during sleep in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of medicine*. 1975;58(5):663-70.
105. Leitch AG, Clancy LJ, Leggett RJ, Tweeddale P, Dawson P, Evans JI. Arterial blood gas tensions, hydrogen ion, and electroencephalogram during sleep in patients with chronic ventilatory failure. *Thorax*. 1976;31(6):730-5.
106. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1978;118(5):909-39.
107. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. 1982;37(11):840-4.
108. Krieger J, Turlot JC, Mangin P, Kurtz D. Breathing during sleep in normal young and elderly subjects: hypopneas, apneas, and correlated factors. *Sleep*. 1983;6(2):108-20.
109. Douglas NJ. Control of breathing during sleep. *Clinical science*. 1984;67(5):465-71.
110. al Me. Mechanism of hemoglobin during REM sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis*. 1980;121:463-9.
111. Fletcher EC GB, Levin DC. Non apneic mechanism of arterial oxygen desaturation during rapid-eye-movement sleep *J Appl Physiol*. 1983;54:632-9.
112. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in severe COPD. *Chest*. 1996;109(2):387-94.
113. Bradley TD, Mateika J, Li D, Avendano M, Goldstein RS. Daytime hypercapnia in the development of nocturnal hypoxemia in COPD. *Chest*. 1990;97(2):308-12.
114. Vos PJ, Folgering HT, van Herwaarden CL. Predictors for nocturnal hypoxaemia (mean SaO₂ < 90%) in normoxic and mildly hypoxic patients with COPD. *The European respiratory journal*. 1995;8(1):74-7.
115. Heijdra YF, Dekhuijzen PN, van Herwaarden CL, Folgering HT. Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1995;50(6):610-2.
116. Midgren B, Airikkala P, Ryding E, Elmqvist D. Transcutaneous CO₂ monitoring and disordered breathing during sleep. *European journal of respiratory diseases*. 1984;65(7):521-8.
117. Medicine AAoS. The international classification of sleep disorders: diagnosis end coding manual; 2nd ed. Westchester,IL American Academy of sleep Medicine. 2005:165-7.
118. Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxicemic syndromes. *Chest*. 2007;131(6):1936-48.
119. Simon PM, Dempsey JA, Landry DM, Skatrud JB. Effect of sleep on respiratory muscle activity during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(1):32-7.
120. Worsnop C, Kay A, Pierce R, Kim Y, Trinder J. Activity of respiratory pump and upper airway muscles during sleep onset. *Journal of applied physiology*. 1998;85(3):908-20.
121. Morrell MJ, Harty HR, Adams L, Guz A. Changes in total pulmonary resistance and PCO₂ between wakefulness and sleep in normal human subjects. *Journal of applied physiology*. 1995;78(4):1339-49.
122. Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *Journal of applied physiology*. 2005;99(5):2036-44.
123. Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, Chenuel B, Xie A, Nakayama H, et al. The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *The Journal of physiology*. 2004;560(Pt 1):1-11.
124. Gould GA, Gugger M, Molloy J, Tsara V, Shapiro CM, Douglas NJ. Breathing pattern and eye movement density during REM sleep in humans. *Am Rev Respir Dis*. 1988;138(4):874-7.
125. Orem JM, Lovering AT, Vidruk EH. Excitation of medullary respiratory neurons in REM sleep. *Sleep*. 2005;28(7):801-7.

126. Xi L, Smith CA, Saupe KW, Henderson KS, Dempsey JA. Effects of rapid-eye-movement sleep on the apneic threshold in dogs. *Journal of applied physiology*. 1993;75(3):1129-39.
127. Millman RP, Knight H, Kline LR, Shore ET, Chung DC, Pack AI. Changes in compartmental ventilation in association with eye movements during REM sleep. *Journal of applied physiology*. 1988;65(3):1196-202.
128. Remmers JE, Sterling JA, Thorarinsson B, Kuna ST. Nasal airway positive pressure in patients with occlusive sleep apnea. Methods and feasibility. *Am Rev Respir Dis*. 1984;130(6):1152-5.
129. Hudgel DW, Martin RJ, Johnson B, Hill P. Mechanics of the respiratory system and breathing pattern during sleep in normal humans. *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology*. 1984;56(1):133-7.
130. Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ. The variation in isometric tension with sarcomere length in vertebrate muscle fibres. *The Journal of physiology*. 1966;184(1):170-92.
131. Byrd RB, Hyatt RE. Maximal respiratory pressures in chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1968;98(5):848-56.
132. Douglas NJ, Flenley DC. Breathing during sleep in patients with obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141(4 Pt 1):1055-70.
133. Fleetham J, West P, Mezon B, Conway W, Roth T, Kryger M. Sleep, arousals, and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease. The effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(3):429-33.
134. Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ, Catterall JR, Flenley DC. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis*. 1982;126(2):206-10.
135. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, et al. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2003;167(1):7-14.
136. Veale D, Cooper BG, Griffiths CJ, Corris PA, Gibson GJ. The effect of controlled-release salbutamol on sleep and nocturnal oxygenation in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 1994;88(2):121-4.
137. McNicholas WT, Calverley PM, Lee A, Edwards JC, Tiotropium Sleep Study in CI. Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *The European respiratory journal*. 2004;23(6):825-31.
138. Martin RJ, Pak J. Overnight theophylline concentrations and effects on sleep and lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1992;145(3):540-4.
139. Berry RB, Desa MM, Branum JP, Light RW. Effect of theophylline on sleep and sleep-disordered breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. 1991;143(2):245-50.
140. Man GC, Champman KR, Ali SH, Darke AC. Sleep quality and nocturnal respiratory function with once-daily theophylline (Uniphyll) and inhaled salbutamol in patients with COPD. *Chest*. 1996;110(3):648-53.
141. Flenley DC. Sleep in chronic obstructive lung disease. *Clinics in chest medicine*. 1985;6(4):651-61.
142. Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Ifoundza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(1):82-6.
143. (GOLD) GIfCOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease. GOLD website. update 2013; http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2013.

144. Drinker P, Shaw LA. AN APPARATUS FOR THE PROLONGED ADMINISTRATION OF ARTIFICIAL RESPIRATION: I. A Design for Adults and Children. *The Journal of clinical investigation*. 1929;7(2):229-47.
145. Drinker PA, McKhann CF, 3rd. Landmark perspective: The iron lung. First practical means of respiratory support. *Jama*. 1986;255(11):1476-80.
146. HCA L. Management of life-threatening poliomyelitis. Edinburgh: E&S Livingstone;. 1956.
147. Pierson DJ. History and epidemiology of noninvasive ventilation in the acute-care setting. *Respiratory care*. 2009;54(1):40-52.
148. Pierson DJ. Complications associated with mechanical ventilation. *Critical care clinics*. 1990;6(3):711-24.
149. Slutsky AS. Ventilator-induced lung injury: from barotrauma to biotrauma. *Respiratory care*. 2005;50(5):646-59.
150. Motley HL, Werko L, et al. Observations on the clinical use of intermittent positive pressure. *The Journal of aviation medicine*. 1947;18(5):417-35.
151. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.
152. Ellis ER, Bye PT, Bruderer JW, Sullivan CE. Treatment of respiratory failure during sleep in patients with neuromuscular disease. Positive-pressure ventilation through a nose mask. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(1):148-52.
153. Bach JR, Alba AS, Saporito LR. Intermittent positive pressure ventilation via the mouth as an alternative to tracheostomy for 257 ventilator users. *Chest*. 1993;103(1):174-82.
154. Kerby GR, Mayer LS, Pingleton SK. Nocturnal positive pressure ventilation via nasal mask. *Am Rev Respir Dis*. 1987;135(3):738-40.
155. Mehta S, Hill NS. Noninvasive ventilation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163(2):540-77.
156. Garay SM, Turino GM, Goldring RM. Sustained reversal of chronic hypercapnia in patients with alveolar hypoventilation syndromes. Long-term maintenance with noninvasive nocturnal mechanical ventilation. *The American journal of medicine*. 1981;70(2):269-74.
157. Curran FJ, Colbert AP. Ventilator management in Duchenne muscular dystrophy and postpoliomyelitis syndrome: twelve years' experience. *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 1989;70(3):180-5.
158. Klein G, Ruhle KH, Matthys H. Long-term oxygen therapy vs. IPPB therapy in patients with COLD and respiratory insufficiency: survival and pulmonary hemodynamics. *European journal of respiratory diseases Supplement*. 1986;146:409-15.
159. Rideau Y, Gatin G, Bach J, Gines G. Prolongation of life in Duchenne's muscular dystrophy. *Acta neurologica*. 1983;5(2):118-24.
160. Ozsancak A, D'Ambrosio C, Hill NS. Nocturnal noninvasive ventilation. *Chest*. 2008;133(5):1275-86.
161. Zwillich CW, Pierson DJ, Creagh CE, Sutton FD, Schatz E, Petty TL. Complications of assisted ventilation. A prospective study of 354 consecutive episodes. *The American journal of medicine*. 1974;57(2):161-70.
162. Craven DE, Kunches LM, Kilinsky V, Lichtenberg DA, Make BJ, McCabe WR. Risk factors for pneumonia and fatality in patients receiving continuous mechanical ventilation. *The American review of respiratory disease*. 1986;133(5):792-6.
163. Stauffer JL, Olson DE, Petty TL. Complications and consequences of endotracheal intubation and tracheotomy. A prospective study of 150 critically ill adult patients. *The American journal of medicine*. 1981;70(1):65-76.

164. Bach JR, Intintola P, Alba AS, Holland IE. The ventilator-assisted individual. Cost analysis of institutionalization vs rehabilitation and in-home management. *Chest*. 1992;101(1):26-30.
165. Katz JA, Marks JD. Inspiratory work with and without continuous positive airway pressure in patients with acute respiratory failure. *Anesthesiology*. 1985;63(6):598-607.
166. Vaisanen IT, Rasanen J. Continuous positive airway pressure and supplemental oxygen in the treatment of cardiogenic pulmonary edema. *Chest*. 1987;92(3):481-5.
167. Younes M. Proportional assist ventilation, a new approach to ventilatory support. *Theory. The American review of respiratory disease*. 1992;145(1):114-20.
168. Brochard L, Isabey D, Piquet J, Amaro P, Mancebo J, Messadi AA, et al. Reversal of acute exacerbations of chronic obstructive lung disease by inspiratory assistance with a face mask. *The New England journal of medicine*. 1990;323(22):1523-30.
169. Meduri GU, Turner RE, Abou-Shala N, Wunderink R, Tolley E. Noninvasive positive pressure ventilation via face mask. First-line intervention in patients with acute hypercapnic and hypoxemic respiratory failure. *Chest*. 1996;109(1):179-93.
170. Appendini L, Patessio A, Zanaboni S, Carone M, Gukov B, Donner CF, et al. Physiologic effects of positive end-expiratory pressure and mask pressure support during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1994;149(5):1069-76.
171. Vitacca M, Clini E, Rubini F, Nava S, Foglio K, Ambrosino N. Non-invasive mechanical ventilation in severe chronic obstructive lung disease and acute respiratory failure: short- and long-term prognosis. *Intensive care medicine*. 1996;22(2):94-100.
172. Meduri GU, Conoscenti CC, Menashe P, Nair S. Noninvasive face mask ventilation in patients with acute respiratory failure. *Chest*. 1989;95(4):865-70.
173. Bott J, Carroll MP, Conway JH, Keilty SE, Ward EM, Brown AM, et al. Randomised controlled trial of nasal ventilation in acute ventilatory failure due to chronic obstructive airways disease. *Lancet*. 1993;341(8860):1555-7.
174. Squadrone E, Frigerio P, Fogliati C, Gregoretto C, Conti G, Antonelli M, et al. Noninvasive vs invasive ventilation in COPD patients with severe acute respiratory failure deemed to require ventilatory assistance. *Intensive care medicine*. 2004;30(7):1303-10.
175. Kolodziej MA, Jensen L, Rowe B, Sin D. Systematic review of noninvasive positive pressure ventilation in severe stable COPD. *The European respiratory journal*. 2007;30(2):293-306.
176. Davidson AC, Banham S, Elliott M, Kennedy D, Gelder C, Glossop A, et al. BTS/ICS guideline for the ventilatory management of acute hypercapnic respiratory failure in adults. *Thorax*. 2016;71 Suppl 2:ii1-35.
177. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, et al. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *The New England journal of medicine*. 2004;350(10):1005-12.
178. Celli BR, Calverley PM, Rennard SI, Wouters EF, Agusti A, Anthonisen N, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory medicine*. 2005;99(12):1546-54.
179. Ong KC, Earnest A, Lu SJ. A multidimensional grading system (BODE index) as predictor of hospitalization for COPD. *Chest*. 2005;128(6):3810-6.
180. Cote CG, Celli BR. Pulmonary rehabilitation and the BODE index in COPD. *The European respiratory journal*. 2005;26(4):630-6.
181. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, Jenkins CR, Hurd SS, Committee GS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)

- Workshop summary. American journal of respiratory and critical care medicine. 2001;163(5):1256-76.
182. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. The European respiratory journal. 1995;8(8):1398-420.
183. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis. 1986;133(1):14-20.
184. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest. 1984;85(6):751-8.
185. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. Bmj. 2000;320(7245):1297-303.
186. Nishimura K, Izumi T, Tsukino M, Oga T. Dyspnea is a better predictor of 5-year survival than airway obstruction in patients with COPD. Chest. 2002;121(5):1434-40.
187. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Felez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 2002;166(5):680-5.
188. Gerardi DA, Lovett L, Benoit-Connors ML, Reardon JZ, ZuWallack RL. Variables related to increased mortality following out-patient pulmonary rehabilitation. The European respiratory journal. 1996;9(3):431-5.
189. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998;157(6 Pt 1):1791-7.
190. Landbo C, Prescott E, Lange P, Vestbo J, Almdal TP. Prognostic value of nutritional status in chronic obstructive pulmonary disease. American journal of respiratory and critical care medicine. 1999;160(6):1856-61.
191. Shah MR, Hasselblad V, Gheorghiu M, Adams KF, Jr., Swedberg K, Califf RM, et al. Prognostic usefulness of the six-minute walk in patients with advanced congestive heart failure secondary to ischemic or nonischemic cardiomyopathy. The American journal of cardiology. 2001;88(9):987-93.
192. Marin JM, Cote CG, Diaz O, Lisboa C, Casanova C, Lopez MV, et al. Prognostic assessment in COPD: health related quality of life and the BODE index. Respiratory medicine. 2011;105(6):916-21.
193. Liu SF, Tseng CW, Tu ML, Wang CC, Tseng CC, Chin CH, et al. The clinical COPD questionnaire correlated with BODE index-A cross-sectional study. TheScientificWorldJournal. 2012;2012:361535.
194. Funk GC, Kirchheiner K, Burghuber OC, Hartl S. BODE index versus GOLD classification for explaining anxious and depressive symptoms in patients with COPD - a cross-sectional study. Respiratory research. 2009;10:1.
195. Imfeld S, Bloch KE, Weder W, Russi EW. The BODE index after lung volume reduction surgery correlates with survival. Chest. 2006;129(4):873-8.
196. Cote CG, Pinto-Plata VM, Marin JM, Nekach H, Dordelly LJ, Celli BR. The modified BODE index: validation with mortality in COPD. The European respiratory journal. 2008;32(5):1269-74.
197. Kurzaj M, Wierzejski W, Dor A, Stawska J, Rozek K. The impact of specialized physiotherapy methods on BODE index in COPD patients during hospitalization. Advances in

- clinical and experimental medicine : official organ Wroclaw Medical University. 2013;22(5):721-30.
198. Borghi-Silva A, Beltrame T, Reis MS, Sampaio LM, Catai AM, Arena R, et al. Relationship between oxygen consumption kinetics and BODE Index in COPD patients. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2012;7:711-8.
199. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2007;11(2):117-24.
200. Piper AJ, Grunstein RR. Current perspectives on the obesity hypoventilation syndrome. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2007;13(6):490-6.
201. Ferreira IM, Brooks D, White J, Goldstein R. Nutritional supplementation for stable chronic obstructive pulmonary disease. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;12:CD000998.
202. Collins PF, Elia M, Stratton RJ. Nutritional support and functional capacity in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2013;18(4):616-29.
203. Windisch W, Kostic S, Dreher M, Virchow JC, Jr., Sorichter S. Outcome of patients with stable COPD receiving controlled noninvasive positive pressure ventilation aimed at a maximal reduction of Pa(CO₂). *Chest*. 2005;128(2):657-62.
204. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *The European respiratory journal*. 2005;26(2):319-38.
205. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
206. Tsara V, Serasli E, Amfilochiou A, Constantinidis T, Christaki P. Greek version of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2004;8(2):91-5.
207. Cheung AP, Chan VL, Liang JT, Lam JY, Leung WS, Lin A, et al. A pilot trial of non-invasive home ventilation after acidotic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease*. 2010;14(5):642-9.
208. Kramer N, Meyer TJ, Meharg J, Cece RD, Hill NS. Randomized, prospective trial of noninvasive positive pressure ventilation in acute respiratory failure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;151(6):1799-806.
209. Lightowler JV, Wedzicha JA, Elliott MW, Ram FS. Non-invasive positive pressure ventilation to treat respiratory failure resulting from exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: Cochrane systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2003;326(7382):185.
210. Thys F, Roeseler J, Reynaert M, Liistro G, Rodenstein DO. Noninvasive ventilation for acute respiratory failure: a prospective randomised placebo-controlled trial. *The European respiratory journal*. 2002;20(3):545-55.
211. Crimi C, Noto A, Princi P, Cuvelier A, Masa JF, Simonds A, et al. Domiciliary Non-invasive Ventilation in COPD: An International Survey of Indications and Practices. *Copd*. 2016:1-8.
212. Garrod R, Mikelsons C, Paul EA, Wedzicha JA. Randomized controlled trial of domiciliary noninvasive positive pressure ventilation and physical training in severe chronic obstructive pulmonary disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(4 Pt 1):1335-41.
213. Gay PC, Hubmayr RD, Stroetz RW. Efficacy of nocturnal nasal ventilation in stable, severe chronic obstructive pulmonary disease during a 3-month controlled trial. *Mayo Clinic proceedings*. 1996;71(6):533-42.

214. Meecham Jones DJ, Paul EA, Jones PW, Wedzicha JA. Nasal pressure support ventilation plus oxygen compared with oxygen therapy alone in hypercapnic COPD. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152(2):538-44.
215. Strumpf DA, Millman RP, Carlisle CC, Grattan LM, Ryan SM, Erickson AD, et al. Nocturnal positive-pressure ventilation via nasal mask in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *The American review of respiratory disease*. 1991;144(6):1234-9.
216. Casanova C, Celli BR, Tost L, Soriano E, Abreu J, Velasco V, et al. Long-term controlled trial of nocturnal nasal positive pressure ventilation in patients with severe COPD. *Chest*. 2000;118(6):1582-90.
217. Clini E, Sturani C, Rossi A, Viaggi S, Corrado A, Donner CF, et al. The Italian multicentre study on noninvasive ventilation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *The European respiratory journal*. 2002;20(3):529-38.
218. Bhatt SP, Peterson MW, Wilson JS, Durairaj L. Noninvasive positive pressure ventilation in subjects with stable COPD: a randomized trial. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2013;8:581-9.
219. Xiang PC, Zhang X, Yang JN, Zhang EM, Guo WA, Ju LX, et al. [The efficacy and safety of long term home noninvasive positive pressure ventilation in patients with stable severe chronic obstructive pulmonary disease]. *Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases*. 2007;30(10):746-50.
220. Struik FM, Sprooten RT, Kerstjens HA, Bladder G, Zijnen M, Asin J, et al. Nocturnal non-invasive ventilation in COPD patients with prolonged hypercapnia after ventilatory support for acute respiratory failure: a randomised, controlled, parallel-group study. *Thorax*. 2014;69(9):826-34.
221. Duiverman ML, Wempe JB, Bladder G, Vonk JM, Zijlstra JG, Kerstjens HA, et al. Two-year home-based nocturnal noninvasive ventilation added to rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease patients: a randomized controlled trial. *Respiratory research*. 2011;12:112.
222. De Backer L, Vos W, Dieriks B, Daems D, Verhulst S, Vinchurkar S, et al. The effects of long-term noninvasive ventilation in hypercapnic COPD patients: a randomized controlled pilot study. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2011;6:615-24.
223. Funk GC, Breyer MK, Burghuber OC, Kink E, Kirchheiner K, Kohansal R, et al. Long-term non-invasive ventilation in COPD after acute-on-chronic respiratory failure. *Respiratory medicine*. 2011;105(3):427-34.
224. Altinoz H, Adiguzel N, Salturk C, Gungor G, Mocin O, Berk Takir H, et al. Obesity might be a good prognosis factor for COPD patients using domiciliary noninvasive mechanical ventilation. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2016;11:1895-901.
225. Ambrosino N, Cigni P. Non invasive ventilation as an additional tool for exercise training. *Multidisciplinary respiratory medicine*. 2015;10(1):14.
226. Piesiak P, Brzecka A, Kosacka M, Jankowska R. Efficacy of noninvasive mechanical ventilation in obese patients with chronic respiratory failure. *Advances in experimental medicine and biology*. 2013;788:167-73.
227. Cao C, Wang R, Wang J, Bunjhoo H, Xu Y, Xiong W. Body mass index and mortality in chronic obstructive pulmonary disease: a meta-analysis. *PloS one*. 2012;7(8):e43892.
228. Schols AM, Broekhuizen R, Weling-Scheepers CA, Wouters EF. Body composition and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *The American journal of clinical nutrition*. 2005;82(1):53-9.
229. Borel JC, Pepin JL, Pison C, Vesin A, Gonzalez-Bermejo J, Court-Fortune I, et al. Long-term adherence with non-invasive ventilation improves prognosis in obese COPD patients. *Respirology*. 2014;19(6):857-65.

230. Weitzenblum E, Chaouat A. Sleep and chronic obstructive pulmonary disease. *Sleep medicine reviews*. 2004;8(4):281-94.
231. Becker HF, Piper AJ, Flynn WE, McNamara SG, Grunstein RR, Peter JH, et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159(1):112-8.
232. O'Donoghue FJ, Catcheside PG, Ellis EE, Grunstein RR, Pierce RJ, Rowland LS, et al. Sleep hypoventilation in hypercapnic chronic obstructive pulmonary disease: prevalence and associated factors. *The European respiratory journal*. 2003;21(6):977-84.
233. Calverley PM. Respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. *The European respiratory journal Supplement*. 2003;47:26s-30s.
234. Elliott MW, Mulvey DA, Moxham J, Green M, Branthwaite MA. Domiciliary nocturnal nasal intermittent positive pressure ventilation in COPD: mechanisms underlying changes in arterial blood gas tensions. *The European respiratory journal*. 1991;4(9):1044-52.
235. van 't Hul A, Gosselink R, Hollander P, Postmus P, Kwakkel G. Training with inspiratory pressure support in patients with severe COPD. *The European respiratory journal*. 2006;27(1):65-72.
236. Puhan MA, Schunemann HJ, Frey M, Bachmann LM. Value of supplemental interventions to enhance the effectiveness of physical exercise during respiratory rehabilitation in COPD patients. A systematic review. *Respiratory research*. 2004;5:25.
237. Borghi-Silva A, Oliveira CC, Carrascosa C, Maia J, Berton DC, Queiroga F, Jr., et al. Respiratory muscle unloading improves leg muscle oxygenation during exercise in patients with COPD. *Thorax*. 2008;63(10):910-5.
238. Dreher M, Storre JH, Schmoor C, Windisch W. High-intensity versus low-intensity non-invasive ventilation in patients with stable hypercapnic COPD: a randomised crossover trial. *Thorax*. 2010;65(4):303-8.
239. Dreher M, Doncheva E, Schwoerer A, Walterspacher S, Sonntag F, Kabitz HJ, et al. Preserving oxygenation during walking in severe chronic obstructive pulmonary disease: noninvasive ventilation versus oxygen therapy. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2009;78(2):154-60.
240. Barakat S, Michele G, Nesme P, Nicole V, Guy A. Effect of a noninvasive ventilatory support during exercise of a program in pulmonary rehabilitation in patients with COPD. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2007;2(4):585-91.
241. Ambrosino N. Exercise and noninvasive ventilatory support. *Monaldi archives for chest disease = Archivio Monaldi per le malattie del torace*. 2000;55(3):242-6.
242. Mas A, Masip J. Noninvasive ventilation in acute respiratory failure. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease*. 2014;9:837-52.
243. Tsolaki V, Pastaka C, Karetsi E, Zygoulis P, Koutsokera A, Gourgoulis KI, et al. One-year non-invasive ventilation in chronic hypercapnic COPD: effect on quality of life. *Respiratory medicine*. 2008;102(6):904-11.
244. Kohnlein T, Windisch W, Kohler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, et al. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *The Lancet Respiratory medicine*. 2014;2(9):698-705.
245. Ankjaergaard KL, Maibom SL, Wilcke JT. Long-term non-invasive ventilation reduces readmissions in COPD patients with two or more episodes of acute hypercapnic respiratory failure. *European clinical respiratory journal*. 2016;3:28303.
246. Tang CY, Taylor NF, Blackstock FC. Chest physiotherapy for patients admitted to hospital with an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (COPD): a systematic review. *Physiotherapy*. 2010;96(1):1-13.
247. Comer DM, Oakes A, Mukherjee R. Domiciliary non-invasive ventilation in the elderly. Effective, tolerated and justified. *The Ulster medical journal*. 2015;84(1):22-5.

248. Tissot A, Jaffre S, Gagnadoux F, Levailant M, Corne F, Chollet S, et al. Home Non-Invasive Ventilation Fails to Improve Quality of Life in the Elderly: Results from a Multicenter Cohort Study. *PloS one*. 2015;10(10):e0141156.
249. Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *The European respiratory journal*. 2009;34(3):648-54.
250. Marchand E, Maury G. [Evaluation of the COPD Assessment Test in patients with stable COPD]. *Revue des maladies respiratoires*. 2012;29(3):391-7.
251. Kelly JL, Bamsey O, Smith C, Lord VM, Shrikrishna D, Jones PW, et al. Health status assessment in routine clinical practice: the chronic obstructive pulmonary disease assessment test score in outpatients. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2012;84(3):193-9.
252. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. *Thorax*. 2002;57(3):192-211.
253. Vrijsen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M, et al. Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2015;11(5):559-66.