



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Διευθυντής: Καθηγητής Κωνσταντίνος Ι. ΓΟΥΡΓΟΥΛΙΑΝΗΣ

Διδακτορική Διατριβή

"ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ"

υπό

ΑΝΔΡΕΑ Γ. ΖΑΧΑΡΙΑΔΗ

Ειδικός Πνευμονολόγος – Φυματιολόγος 2012

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των

απαιτήσεων για την απόκτηση του

Διδακτορικού Διπλώματος

Λάρισα, 2012

© 2012 Ανδρέας Ζαχαριάδης

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας δεν υποδηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (Ν. 5343/32 αρ. 202 παρ. 2).

**1^{ος} Εξεταστής
(Επιβλέπων)**

Δρ. Κωνσταντίνος Ι. **Γουργουλιάννης**
Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

2^{ος} Εξεταστής

Δρ. Σπυρίδων **Ποταμιάνος**
Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

3^{ος} Εξεταστής

Δρ. Ζωή **Δανιήλ**
Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής,
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

4^{ος} Εξεταστής

Δρ Πασχάλης-Αδάμ **Μολυβδάς**
Καθηγητής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

5^{ος} Εξεταστής

Δρ Γεώργιος **Νταλέκος**
Καθηγητής Παθολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

6^{ος} Εξεταστής

Δρ Χρήστος **Χατζηχριστοδούλου**
Αναπληρωτής Καθηγητής Υγιεινής και Επιδημιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

7^{ος} Εξεταστής

Δρ Χρυσή **Χατζόγλου**
Επίκουρος Καθηγήτρια Ιατρικής Φυσιολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Στην οικογένεια μου...

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Αρχικά, θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στον επιβλέποντα της μελέτης καθηγητή κο Κωνσταντίνο Γουργουλιάνη. Η συμβολή του ήταν καθοριστική τόσο στην επιλογή του θέματος της μελέτης όσο και στο σχεδιασμό και υλοποίηση της. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την καθοδήγηση του σε όλα τα στάδια της μελέτης, για την κατανόηση, την υπομονή του και την καλοσύνη που τον διακρίνει ως άνθρωπο. Ο κος Γουργουλιάνης με το ήθος, την αξιοπρέπεια και την ευγένεια ψυχής που τον χαρακτηρίζουν αποτελεί φωτεινό παράδειγμα για όλους τους νεότερους ιατρούς. Η προσφορά του είναι πραγματικά ανεκτίμητη και του είμαι παντοτινά ευγνώμων.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Ουρανία Αναγνωστοπούλου, Διευθύντρια της 8^{ης} Πνευμονολογικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αθηνών «Η Σωτηρία», η οποία αφιέρωσε ατελείωτες ώρες στην εκπαίδευση όλων, χωρίς ποτέ να αρνηθεί να εξυπηρετήσει οποιονδήποτε ζητούσε τη βοήθεια της και για το χρόνο και τις συμβουλές της για την ολοκλήρωση της μελέτης.

Οφείλω επίσης να ευχαριστήσω τους ιατρούς και νοσηλευτές της πνευμονολογικής κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας και Πάφου και ειδικότερα την κα Τώνια Αδαμίδα, τον κο Μαρίνο Λεμέσιο, την κα Μίνα Οικονομίδου και τον κο Άδωνη Ελευθερίου, για την προθυμία τους να συμμετάσχουν στη μελέτη, όπως επίσης και τη γραμματέα της κλινικής κα Έλενα Ανδρέου, την προϊσταμένη νοσηλευτική λειτουργό κα Καίτη Πρασίτη, την τεχνικό σπιρομέτρησης κα Νεοφύτα Αγαθοκλέους και το Διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας κο Ανδρέα Γεωργίου. Ο κος Γεωργίου παρείχε όλη τη στήριξη, τεχνογνωσία και εμπειρία για τη διεξαγωγή της μελέτης. Χωρίς τη δική του συμβολή, η οποία ήταν καταλυτική σε πολλές φάσεις της διατριβής, δεν θα ήταν δυνατή η διεξαγωγή και ολοκλήρωση της.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ, οφείλω στην αδελφή μου κα Θεοδώρα Ζαχαριάδου, Διευθύντρια του Κέντρου Υγείας Έγκωμης για τις πολύτιμες συμβουλές της σε κρίσιμα στάδια της μελέτης, για τη συμβολή της στη συγγραφή των εργασιών της μελέτης και για τη συνολική της στήριξη στο άτομο μου. Η επιμονή, η ψυχραιμία και η αισιοδοξία με τις οποίες αντιμετωπίζει την κάθε δυσκολία αποτελούν για μένα αστείρευτη πηγή δύναμης.

Επιπλέον θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στους ιατρούς και νοσηλευτές που εργάζονται σε όλα τα κέντρα υγείας και ιδιαίτερα τον κο Γιώργο Αθανασίου και την κα

Θεογνωσία Κουππάρη, οι οποίοι παρά το φόρτο εργασίας τους συμμετείχαν με ιδιαίτερη προθυμία στη μελέτη. Η συμβολή τους ήταν καθοριστική στη διανομή και συλλογή των ερωτηματολογίων και τους ευχαριστώ ιδιαίτερα.

Ευχαριστώ επίσης, το στατιστικολόγο της μελέτης κ. Σάββα Ζαννέτο, ο οποίος ανέλαβε τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης. Ο κ. Ζαννέτος διακρίνεται για την επαγγελματισμό του, την άριστη γνώση αλλά και την ικανότητα μετάδοσης των στατιστικών εννοιών και για το ήθος του. Τον ευχαριστώ για όλο το χρόνο που μου αφιέρωσε ακούραστα το διάστημα της μελέτης, για την άμεση ανταπόκριση του πάντοτε και την υπομονή του.

Ευχαριστώ ακόμα το λειτουργό του κυβερνητικού τυπογραφείου κ. Ιωάννη Βασιλείου για την προθυμία, την ανταπόκριση και το ζήλο που επέδειξε αυτός και οι υπόλοιποι υπάλληλοι του τυπογραφείου στην αναπαραγωγή των ερωτηματολογίων της μελέτης. Τους ευχαριστώ όλους θερμά.

Ανδρέας Ζαχαριάδης

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ

Γεννήθηκα στη Λευκωσία της Κύπρου στις 19 Μαΐου 1978. Φοίτησα στο Γυμνάσιο και Λύκειο Ακροπόλεως και κατόπιν εξετάσεων, που διοργανώνει το Υπουργείο Παιδείας της Κύπρου, εισήχθηκα στη Σχολή Επιστημών Υγείας του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, στο Ιατρικό Τμήμα, τον Αύγουστο του 1996. Μετά την υπηρεσία μου για 26 μήνες στην Εθνική Φρουρά ως Ανθυπολοχαγός, άρχισα τις σπουδές μου το Σεπτέμβριο του 1998. Αποφοίτησα από το Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης στις 23 Ιουλίου 2004 με βαθμό 'λίαν καλώς (7.98)'. Επέστρεψα στην Κύπρο και στις 16 Αυγούστου 2004 διορίστηκα στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας ως Ασκούμενος Ιατρός (Preregistration). Ολοκλήρωσα την άσκηση μου σε ένα έτος. Παρακάθισα στις καθιερωμένες εξετάσεις του Υπουργείου Υγείας της Κύπρου για διεκδίκηση θέσης Ειδικευόμενου Ιατρού Παθολογίας. Κατόπιν επιτυχίας μου στις πιο πάνω εξετάσεις, διορίστηκα την 1^η Νοεμβρίου 2005 ως Ειδικευόμενος Ιατρός στην Παθολογική Κλινική του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας μέχρι το Μάιο του 2008. Από τις 26/08/08 διορίστηκα ως ειδικευόμενος ιατρός στην 6^η πνευμονολογική κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α. «Σωτηρία» στην οποία υπηρέτησα μέχρι τις 23 Μαΐου 2012. Στις 2 Μαΐου 2012 έλαβα την 1^η θέση στις εξετάσεις που οργάνωσε η Ελληνική Πνευμονολογική Εταιρεία για τη χορήγηση μίας θέσης για μετεκπαίδευση για 6 μήνες στο εξωτερικό. Στις 23 Μαΐου 2012 κατόπιν επιτυχίας μου στις εξετάσεις στην Αθήνα για τον τίτλο ειδικότητας, απέκτησα την ειδικότητα της Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας. Στις 25 Σεπτεμβρίου κατόπιν επιτυχίας στις πανευρωπαϊκές εξετάσεις Hermes, απέκτησα τον ευρωπαϊκό τίτλο πνευμονολογίας EDRM. Στις 04 Οκτωμβρίου εκλέχθηκα μέλος (FCCP) του αμερικάνικου κολλεγίου πνευμονολόγων (ACCP).

Προσόντα:

A) Ξένες Γλώσσες

- i. Certificate of French GCE O' Level grade C, Ιούνιος 1994.
- ii. Certificat Pratique De Langue Française, Université De Paris-Sorbonne 1er degré, with grade "Passable", Ιούλιος 1995.
- iii. Certificate of Proficiency in English, University of Cambridge Level 2 (ESOL) grade C, Ιούνιος 2003

B) Ακαδημαϊκά και Επαγγελματικά Προσόντα

- i. Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης 23/07/2004.
- ii. Βεβαίωση συμμετοχής στο Εθελοντικό Πρόγραμμα ενίσχυσης μονάδων Κ.Υ. Βορείου Ελλάδας από τις 16/08/02-31/08/02.
- iii. Βεβαίωση συμμετοχής στο πρόγραμμα ανταλλαγής φοιτητών ιατρικής (IFMSA) στο τμήμα αιματολογίας και καρδιολογίας στη Βουδαπέστη Ουγγαρίας από 01/07/03-31/07/03.
- iv. Δίπλωμα Εθελοντικής Συμμετοχής στους Ολυμπιακούς Αγώνες της Αθήνας 2004 ως 'Εθελοντής Διασώστης'.
- v. Certificate of PHTLS Provider Course του National Association of Emergency Medical Technicians and American College of Surgeons, Οκτώβριος 2005.
- vi. Certificate of ALS Provider Course του European Resuscitation Council, Νοέμβριος 2005.
- vii. Τίτλος ειδικότητας Πνευμονολογίας-Φυματιολογίας από το Εθνικό Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών 23/05/12.
- viii. European Diploma of Respiratory Medicine 25/09/12.
- ix. Fellow of American College of Chest Physicians 04/10/12.
- x. Μεταπτυχιακός φοιτητής στο Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στα πλαίσια εκπόνησης διδακτορικής διατριβής με τίτλο: « Επιπολασμός της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας στην Κύπρο» από τον Ιούλιο του 2006 μέχρι το Σεπτέμβριο του 2012.

Γ) Ακαδημαϊκή δραστηριότητα

- i. 'Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια'. Διάλεξη στα μέλη της Παθολογικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, Ιανουάριος 2006.
- ii. 'Ίκτερος Φαρμακευτικής Αιτιολογίας'. Διάλεξη στα μέλη της Παθολογικής και Χειρουργικής Κλινικής του Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας, Μάιος 2006.
- iii. 'Πνευμονία της κοινότητας'. Διάλεξη στα μέλη της 6^{ης} πανεπιστημιακής κλινικής του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «Σωτηρία», Οκτώβριος 2010.
- iv. 'Βρογχιεκτασίες. Κοινή ποικίλη ανοσοανεπάρκεια'. Παρουσίαση περιστατικού στα μέλη του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «Σωτηρία», Δεκέμβριος 2010.

- v. 'Καταγραφή των περιστατικών Φυματίωσης στην 6^η Πνευμονολογική Κλινική του Γ. Ν. Ν. Θ. Α «Σωτηρία», κατά την περίοδο 1995-2010. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Νοέμβριος 2011.
- vi. 'Βρογχεκτασίες, μία αποφρακτική νόσος. Ομοιότητες με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια'. Αναρτημένη ανακοίνωση στο 20^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νοσημάτων Θώρακος. Νοέμβριος 2011.
- vii. **Andreas G. Zachariades**, Theodora Zachariadou, Tonia Adamide, Urania Anagnostopoulou, Andreas Georgiou, Konstantinos I. Gourgouliannis. Prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Cyprus: A Population-Based Study. COPD 2012; 9:1-9

Δ) Έρευνα

1. Βοηθός ερευνητής στη μελέτη Golden (καταγραφή περιστατικών ΧΑΠ), Δεκέμβριος 2010.
2. Βοηθός ερευνητής σε ερευνητικό πρωτόκολλο φάσης III για τη χρήση ινδακατερόλης σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV. 2011-2012.
3. Βοηθός ερευνητής σε ερευνητικό πρωτόκολλο φάσης III για τη σταδιακή μείωση εισπνεόμενης κορτιζόνης σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV. 2010-2011.
4. Βοηθός ερευνητής σε ερευνητικό πρωτόκολλο φάσης III για τη δράση της ροφλουμιλάστης σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV. 2011-2012.

Ε) Άλλα

- Συμμετοχή σε διεθνή και ελληνικά ιατρικά συνέδρια.
- Άριστη γνώση χρήσης Ηλεκτρονικού Υπολογιστή: (Certificate in computers "preliminary course", from the Institute of Computer Technology, 31/07/91, Certificate in "Practical Word Processing" course from the London Chamber Commerce and Industry examinations board, Ιούνιος 1993.
- Έντονο ενδιαφέρον στην Αντισφαίριση και τη Μουσική Παραγωγή.

"ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

ΣΤΗΝ ΚΥΠΡΟ"

ΑΝΔΡΕΑΣ ΖΑΧΑΡΙΑΔΗΣ

Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τμήμα Ιατρικής, 2012

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

1. **Δρ. Κωνσταντίνος Ι. Γουργουλιάνης**, Καθηγητής Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας- **(Επιβλέπων)**,
2. **Δρ. Σπυρίδων Ποταμιάνος**, Αναπληρωτής Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας,
3. **Δρ. Ζωή Δανιήλ**, Επίκουρος Καθηγήτρια Πνευμονολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας.

Περιεχόμενα

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	1-38
Κεφάλαιο 1	
Εισαγωγή.....	1
Κεφάλαιο 2	
Διάγνωση της ΧΑΠ	2-11
2.1 Ορισμός.....	2
2.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες.....	6
2.3 Παθογένεια.....	8
2.4 Παθοφυσιολογία.....	10
2.5 Συμπεράσματα.....	11
Κεφάλαιο 3	
Εκτίμηση της ΧΑΠ	12-19
3.1 Κλινική Εκτίμηση.....	12
3.2 Σπυρομέτρηση.....	14
3.3 Εκτίμηση του κινδύνου για παροξύνσεις.....	15
3.4 Συνδυασμένη εκτίμηση.....	15
3.5 Επιπλέον εργαστηριακές εξετάσεις.....	16
3.6 Συμπεράσματα.....	18
Κεφάλαιο 4	
Θεραπεία της ΧΑΠ	19-30
4.1 Θεραπευτικές επιλογές.....	19
4.2 Θεραπεία σταθερής νόσου.....	25
4.3 Θεραπεία παροξύνσεων.....	27
4.4 Συμπεράσματα.....	30
Κεφάλαιο 5	
ΧΑΠ και συννοσηρότητες	31-33
5.1 Γενικά.....	31
5.2 Συννοσηρότες.....	31
5.3 Συμπεράσματα.....	33
Κεφάλαιο 6	
Επιδημιολογία της ΧΑΠ	34-36
6.1 Επιπολασμός.....	34
6.2 Νοσηρότητα.....	34

6.3	Θνητότητα.....	35
6.4	Κοινωνικοοικονομικό κόστος.....	35
6.5	Συμπεράσματα.....	36
6.6	Αναγκαιότητα της μελέτης.....	37
6.7	Σκοπός της μελέτης.....	37
6.8	Ερευνητικά ερωτήματα.....	38
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....		39-87
Κεφάλαιο 7		
Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Κύπρο.....		40-62
7.1	Υλικό και μέθοδοι.....	40
7.2	Αποτελέσματα.....	43
7.3	Συζήτηση.....	55
7.4	Περιορισμοί της μελέτης.....	59
7.5	Εφαρμογές της μελέτης.....	60
7.6	Συμπεράσματα.....	61
Περίληψη		63
Παράρτημα Ι.....		66
Παράρτημα ΙΙ.....		72
Βιβλιογραφία.....		74
Περίληψη δημοσίευσης.....		87

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

Εισαγωγή

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια σημαντική, με αυξανόμενες τάσεις, αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας. Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από προοδευτική και μη πλήρως αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών, όπως αυτή μετράται από το βιαία εκπνεόμενο όγκο αέρα στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV₁). Ο περιορισμός της ροής του αέρα συνδέεται με μια χρόνια φλεγμονώδη διαδικασία στους αεραγωγούς και το πνευμονικό παρέγχυμα ως απάντηση της έκθεσης σε επιβλαβή σωματίδια ή αέρια, και ειδικά στον καπνό του τσιγάρου^{1,2}.

Η ΧΑΠ παρουσιάζει παγκοσμίως σημαντικά δυσμενή αποτελέσματα τόσο σε οικονομικό, όσο και σε κοινωνικό επίπεδο^{3,4}. Ο επιπολασμός, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ΧΑΠ, διαφέρουν μεταξύ των διαφόρων χωρών και ακόμη μεταξύ διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων στην ίδια χώρα. Συχνά, ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι άμεσα συνδεδεμένος με την καπνιστική συνήθεια, αν και σε πολλές περιοχές παγκοσμίως, η ρύπανση του εξωτερικού, εσωτερικού και εργασιακού χώρου παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου⁵. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της νόσου αυξάνονται με την ηλικία⁶, ενώ η νοσηρότητα επιδεινώνεται με την παρουσία άλλων συνοδών καταστάσεων που συχνά εμφανίζουν οι ασθενείς με ΧΑΠ όπως τα καρδιαγγειακά προβλήματα, η οστεοπόρωση, η κατάθλιψη και ο σακχαρώδης διαβήτης⁷.

Δυστυχώς, ακόμη και σήμερα, ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με ΧΑΠ δεν έχει διαγνωστεί, αλλά και πολλά άτομα στα οποία τέθηκε η διάγνωση δεν λαμβάνουν σωστή ή επαρκή θεραπεία⁸. Έτσι, αναδεικνύεται η ανάγκη εφαρμογής παρεμβάσεων τόσο σε επίπεδο κοινωνίας (εκπαίδευση των ασθενών στην πρόληψη, έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων της νόσου και στην αναζήτηση θεραπείας), όσο και σε επίπεδο εκπαίδευσης των ιατρών για την πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της νόσου. Με τη σύγχρονη θεραπευτική αγωγή της ΧΑΠ, φαρμακολογική και μη, μπορεί να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών, να μειωθεί η συχνότητα και σοβαρότητα των παροξύνσεων τους και να βελτιωθεί η γενικότερη κατάσταση της υγείας τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

Διάγνωση της ΧΑΠ

2.1 Ορισμός

Ο όρος ΧΑΠ είναι ακρωνύμιο για τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια. Πρόκειται για μία ασθένεια που μπορεί να προληφθεί, αλλά και να θεραπευτεί. Χαρακτηρίζεται από μη πλήρως αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, που συνήθως επιδεινώνεται με την πάροδο του χρόνου και σχετίζεται με χρόνια φλεγμονή των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος, ως απάντηση στην έκθεση σε επιβλαβείς ουσίες και κυρίως στον καπνό του τσιγάρου¹.

Ο χρόνιος περιορισμός της ροής του αέρα που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ προκαλείται από τη συνύπαρξη νόσου στους μικρούς αεραγωγούς (αποφρακτική βρογχιολίτιδα) και την καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα)¹. Αυτές οι δύο συνιστώσες έχουν άλλοτε άλλο βαθμό συμμετοχής στον κάθε ασθενή ξεχωριστά. Η χρόνια φλεγμονή προκαλεί δομικές αλλαγές στους μικρούς αεραγωγούς και τη στένωση τους τελικά. Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος λόγω φλεγμονώδους αντίδρασης, καταλήγει στην απώλεια των ενδοκυψελιδικών συνδέσεων με αποτέλεσμα τη μείωση της ελαστικής επαναφοράς των πνευμόνων. Ως αποτέλεσμα, μειώνεται η ικανότητα των αεραγωγών να παραμένουν βατοί κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Ο περιορισμός της ροής μετράται μέσω της σπιρομέτρησης, μίας ευρέως διαδεδομένης και καλά αναπαραγωγίσιμης εξέτασης.

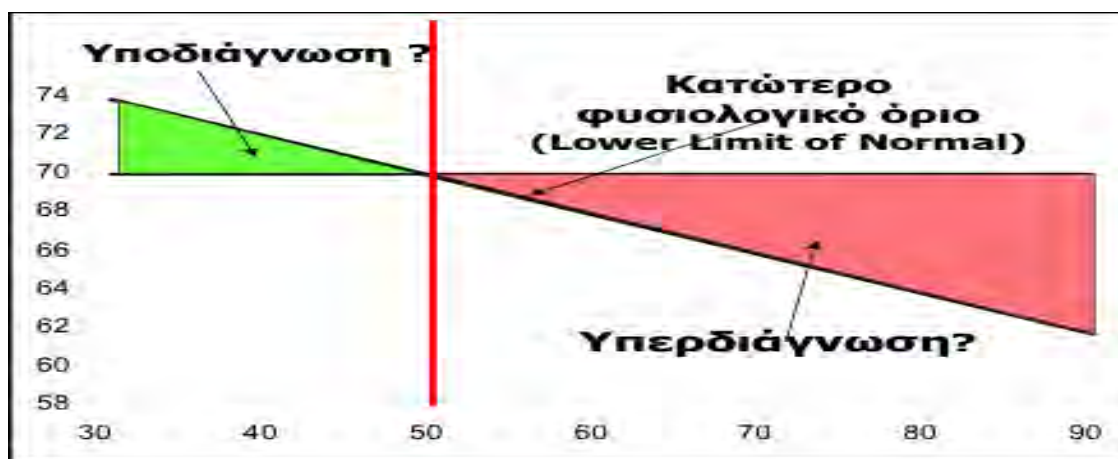
Κατά το παρελθόν ο ορισμός της ΧΑΠ εμπεριείχε δύο επιμέρους έννοιες: αυτή της χρόνιας βρογχίτιδας και αυτή του εμφυσήματος. Κατά το σύγχρονο πλέον ορισμό της ΧΑΠ, η πιο πάνω τάση διαχωρισμού έχει εγκαταληφθεί. Με το εμφύσημα δηλώνεται ουσιαστικά η καταστροφή της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, όπου τελείται η ανταλλαγή αερίων. Πρόκειται δηλαδή για παθολογοανατομικό όρο. Αντιθέτως, ο όρος 'χρόνια βρογχίτιδα' είναι κλινικός και υποδηλώνει την ύπαρξη βήχα με φλέγματα για τουλάχιστον 3 μήνες ετησίως και για τουλάχιστον 2 χρόνια συνεχόμενα. Συνήθως η χρόνια βρογχίτιδα, όπως ορίζεται παραπάνω, συνοδεύεται από σπιρομετρικά ευρήματα απόφραξης, όμως αυτό δεν συμβαίνει πάντα. Έτσι, μπορεί ένας ασθενής να εμφανίζει φυσιολογική σπιρομέτρηση παρά την κλινική διάγνωση χρόνιας βρογχίτιδας. Αντιθέτως, σήμερα για να χαρακτηριστεί κάποιο άτομο ότι πάσχει από ΧΑΠ, πρέπει απαραίτητως να πληρούνται συγκεκριμένα

σπιρομετρικά κριτήρια. Αυτά είναι η παρουσία απόφραξης των αεραγωγών μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού¹.

Έτσι, πρέπει ο λόγος του βίαια εκπνεόμενου αέρα το 1^ο δευτερόλεπτο (FEV₁) προς τη ζωτική χωρητικότητα (FVC) να είναι μικρότερος του 0.7, δηλαδή FEV₁/FVC <70% (Εικόνα 2). Έχει επιλεγεί ο συγκεκριμένος λόγος και το συγκεκριμένο όριο του 70% διότι αυτό επιβεβαιώνει τη μη πλήρως αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών και είναι εύκολο να εφαρμοστεί στις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες (GOLD-Global Initiative for Chronic Obstructive Pulmonary Disease)¹, σε αντίθεση με άλλα σπιρομετρικά κριτήρια, όπως π.χ. αυτά του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού. Ο λόγος αυτός λαμβάνεται εφόσον το άτομο έχει λάβει βρογχοδιασταλτική αγωγή με 200-400 μg σαλβουταμόλης τα προηγούμενα 15-20 λεπτά. Βέβαια, η χρήση του σταθερού λόγου FEV₁/FVC <70% έχει ως αποτέλεσμα τη συχνότερη διάγνωση της ΧΑΠ στα ηλικιωμένα άτομα⁹ και τη σπανιότερη διάγνωση της νόσου στα άτομα ηλικίας μικρότερης των 45 ετών¹⁰, συγκριτικά με τη χρήση του δείκτη του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (Lower Limit of Normal - LLN) (Εικόνα 1). Ο δείκτης LLN στηρίζεται στην κανονική κατανομή των σπιρομετρικών τιμών ενός πληθυσμού και κατατάσσει το χαμηλότερο 5% των τιμών ως παθολογικές.

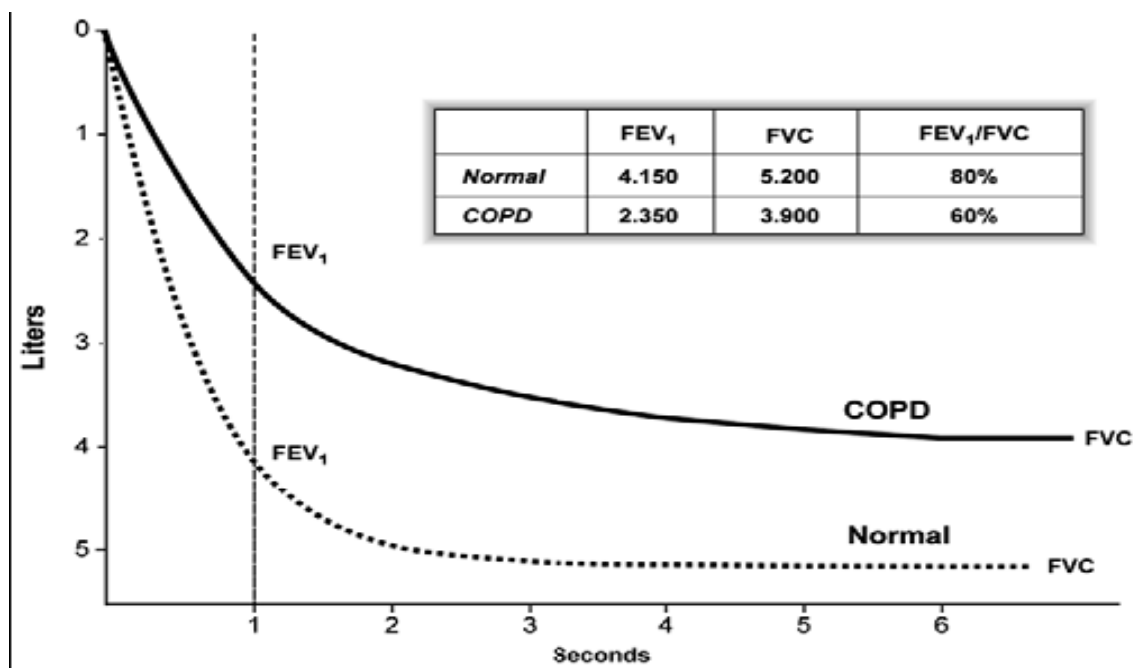
Όσον αφορά στην απάντηση στη βρογχοδιαστολή, σε παλαιότερους ορισμούς της ΧΑΠ λαμβανόταν υπόψη η μη απάντηση στο βρογχοδιασταλτικό παράγοντα. Αυτό σήμαινε ότι για να τεθεί η διάγνωση της ΧΑΠ, θα έπρεπε εκτός από το δείκτη FEV₁/FVC <70%, επιπλέον να ισχύουν και οι εξής δύο προϋποθέσεις: ο δείκτης FEV₁ να έχει μεταβληθεί λιγότερο από 200ml μεταξύ της σπιρομέτρησης προ και μετά βρογχοδιαστολής και η μεταβολή του να είναι <12% της αρχικής του τιμής (προ βρογχοδιαστολής)¹¹.

Εικόνα 1: Απεικόνιση του δείκτη FEV₁/FVC ως προς την ηλικία και σύγκριση του σταθερού λόγου <70% με το δείκτη LLN^{9,10}.



Αυτές οι προϋποθέσεις σήμερα πλέον έχουν καταργηθεί και έτσι το μόνο σπυρομετρικό κριτήριο που ισχύει για τη διάγνωση της ΧΑΠ είναι αυτό του δείκτη $FEV_1/FVC < 70\%$ (Εικόνα 2)¹. Τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της ΧΑΠ είναι η χρόνια και προοδευτικά επιδεινούμενη δύσπνοια, ο βήχας και η παραγωγή πτυέλων.

Εικόνα 2: Φυσιολογική σπυρομέτρηση και σπυρομέτρηση χαρακτηριστική ασθενούς με ΧΑΠ^{1*}



*Η μέτρηση του FEV1 είναι μετά την εισπνοή βρογχοδιασταλτικού.

COPD: ΧΑΠ

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, τα συμπτώματα μπορεί να εγκατασταθούν προτού να παρουσιάσει σπυρομετρική επιδείνωση ο ασθενής, αλλά μπορεί επίσης να συμβεί και το αντίστροφο. Είναι δηλαδή πιθανό, κάποιο άτομο να παρουσιάζει έκδηλα παθολογική σπυρομέτρηση, χωρίς όμως να εκδηλώσει κάποια από τα τυπικά συμπτώματα της νόσου¹². Για αυτό το λόγο, η διάγνωση της ΧΑΠ συνήθως γίνεται όταν ο ασθενής εκδηλώνει την πρώτη παρόξυνση της νόσου ή εμφανίζει χρόνια συμπτωματολογία για την οποία τελικώς διερευνάται.

Η ΧΑΠ λόγω των κοινών συμπτωμάτων που εμφανίζει, αλλά και των προδιαθεσικών της παραγόντων π.χ. κάπνισμα, πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκεται από άλλες συχνές καταστάσεις που έχουν παρόμοια χαρακτηριστικά. Αυτές είναι το βρογχικό άσθμα, η

συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, οι βρογχιεκτασίες, η φυματίωση και η αποφρακτική βρογχολίτιδα¹³.

Εκτός από τη σπιρομέτρηση που πρέπει να γίνει σε κάποιο άτομο στο οποίο υπάρχει υποψία για ΧΑΠ, άλλες χρήσιμες εξετάσεις είναι οι εξής¹:

- Ακτινογραφία θώρακα κυρίως για αποκλεισμό άλλων παθολογικών καταστάσεων στη διαφορική διάγνωση, π.χ. καρδιομεγαλία και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον όμως, μπορεί να αναδειχθούν στοιχεία υπερδιάτασης – επιπέδωση των ημιδιαφραγμάτων, αύξηση του οπισθοστερνικού χώρου, υπερδιάγυαση του πνευμονικού παρεγχύματος.
- Η αξονική τομογραφία θώρακος έχει θέση κυρίως στον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων, όταν η ακτινογραφία θώρακος δεν παρέχει επαρκή στοιχεία. Επιπλέον όμως παρέχει και πληροφορίες ως προς την κατανομή του εμφυσήματος σε υποψήφιους ασθενείς για χειρουργική μείωση του πνευμονικού όγκου¹⁴.
- Στατικοί όγκοι και διαχυτική ικανότητα του αναπνευστικού συστήματος. Με την πληθυσμογραφία μπορεί να καταδειχθεί η υπερδιάταση των πνευμονικών όγκων με την αυξημένη ολική πνευμονική χωρητικότητα TLC, τον αυξημένο υπολειπόμενο όγκο RV, και την αύξηση του λόγου RV/TLC. Επίσης, με τον έλεγχο της διαχυτικής ικανότητας του μονοξειδίου του άνθρακα DLCO, μπορεί να βρεθούν μειωμένες τιμές διάχυσης επί παρουσίας εμφυσήματος.
- Οξυμετρία και αέρια αρτηριακού αίματος. Σε προχωρημένα στάδια ΧΑΠ είναι συχνό φαινόμενο η υποξυγοναιμία. Ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια χρήζουν ελέγχου για την τιτλοποίηση της οξυγονοθεραπείας¹⁵.
- Έλεγχος για έλλειψη α_1 -αντιθρυψίνης. Συνήθως οι ασθενείς αυτοί εκδηλώνουν ΧΑΠ σε ηλικία μικρότερη των 45 ετών, ενώ οι εμφυσηματικές τους αλλοιώσεις αφορούν κυρίως στους κάτω λοβούς των πνευμόνων¹⁶.
- Δοκιμασίες κοπώσεως. Μπορεί να εφαρμόζονται στην πιο απλή τους μορφή που είναι τη δοκιμασία βάρδισης 6 λεπτών ή και στην πλήρη καρδιοαναπνευστική δοκιμασία. Χρησιμεύουν στη λειτουργική εκτίμηση των ασθενών με ΧΑΠ και αντιπροσωπεύουν αξιόπιστους προγνωστικούς δείκτες και μέσα εκτίμησης του βαθμού αναπηρίας των εξεταζομένων¹⁷.

2.2 Προδιαθεσικοί παράγοντες

Παρά το γεγονός ότι το κάπνισμα είναι ο καλύτερα μελετημένος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη ΧΑΠ, δεν είναι ο μοναδικός¹⁸. Είναι γνωστό ότι η νόσος δύναται να αναπτυχθεί και σε άτομα που δεν έχουν καπνίσει ποτέ στη ζωή τους. Ουσιαστικά η ΧΑΠ εκδηλώνεται όταν περιβαλλοντικοί παράγοντες επιδρούν σε ιδιοσυγκρασιακούς παράγοντες που αφορούν στον ίδιο τον ασθενή. Παράδειγμα αυτού, είναι το γεγονός ότι ανάμεσα σε άτομα με το ίδιο καπνιστικό ιστορικό, κάποιιοι θα εκδηλώσουν τη νόσο, με βάση τη γενετική τους προδιάθεση και άλλους παράγοντες, ενώ κάποιιοι δεν θα νοσήσουν ποτέ. Παρακάτω γίνεται συνοπτική αναφορά πρώτα στους περιβαλλοντικούς παράγοντες κινδύνου και ακολούθως στους ιδιοσυγκρασιακούς.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες

- Ο συχνότερος παράγοντας κινδύνου παγκοσμίως είναι το κάπνισμα. Οι καπνιστές τσιγάρων σε σχέση με τους μη καπνιστές έχουν μεγαλύτερη επίπτωση της νόσου, συχνότερα αναπνευστικά συμπτώματα και μεγαλύτερη ετήσια μείωση του FEV₁¹⁹. Επιπλέον, και το κάπνισμα πίπας, πούρων ή μαριχουάνας, αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τη ΧΑΠ^{20,21}. Επιπρόσθετα, το παθητικό κάπνισμα δεν πρέπει ποτέ να αγνοείται, καθώς, ως γνωστό συμβάλλει και αυτό με τη σειρά του στην παθογένεια της ΧΑΠ²². Είναι σημαντικό επίσης να αναφερθεί ότι το κάπνισμα της εγκύου θέτει το έμβρυο σε ρίσκο για τη φυσιολογική ανάπτυξη των πνευμόνων του και του ανοσοποιητικού του συστήματος, γεγονός που μπορεί αργότερα να έχει αντίκτυπο στην εκδήλωση της ΧΑΠ κατά την ενήλικη ζωή²³.
- Η έκθεση σε οργανικές και ανόργανες σκόνης, σε χημικούς παράγοντες και καπνούς συνήθως στα πλαίσια της επαγγελματικής ενασχόλησης του ατόμου, αποτελεί άλλο ένα προδιαθεσικό παράγοντα. Ειδικότερα στους μη καπνιστές, το ποσοστό της ΧΑΠ που μπορεί να αποδοθεί σε αυτές τις ουσίες φτάνει μέχρι και το 31.1%²⁴.
- Το μαγείρεμα και η θέρμανση στο σπίτι με τη χρήση καύσης βιομάζας (ξύλο, κάρβουνο) αποτελεί αιτία ρύπανσης του εσωτερικού χώρου στις αναπτυσσόμενες χώρες. Υπολογίζεται ότι παγκόσμια γύρω στα 3 δισεκατομμύρια πληθυσμού εκτίθενται σε αυτό τον παράγοντα κινδύνου²⁵.

- Η ατμοσφαιρική ρύπανση και ειδικότερα τα καυσαέρια από τα μηχανοκίνητα οχήματα, επιδεινώνει την αναπνευστική λειτουργία των ανθρώπων. Εντούτοις, η συνολική συνεισφορά στην εκδήλωση της ΧΑΠ πιστεύεται ότι είναι σχετικά μικρή²⁶.
- Η φτώχεια και το χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο σχετίζονται με την ανάπτυξη της νόσου, αλλά μάλλον έμμεσα. Πιθανότατα οι κακές συνθήκες υγιεινής, ο στενός συγχρωτισμός και η κακή διατροφή προδιαθέτουν τα άτομα των κατώτερων κοινωνικά τάξεων στη ΧΑΠ²⁷.
- Το ιστορικό σοβαρών λοιμώξεων στην παιδική ηλικία σχετίζεται με μειωμένη πνευμονική λειτουργία στην ενήλικη ζωή²⁸. Η λοίμωξη από τον ιό HIV επιδεινώνει το πνευμονικό εμφύσημα, ενώ ακόμα και η φυματίωση ενοχοποιείται στην εκδήλωση της ΧΑΠ²⁹.

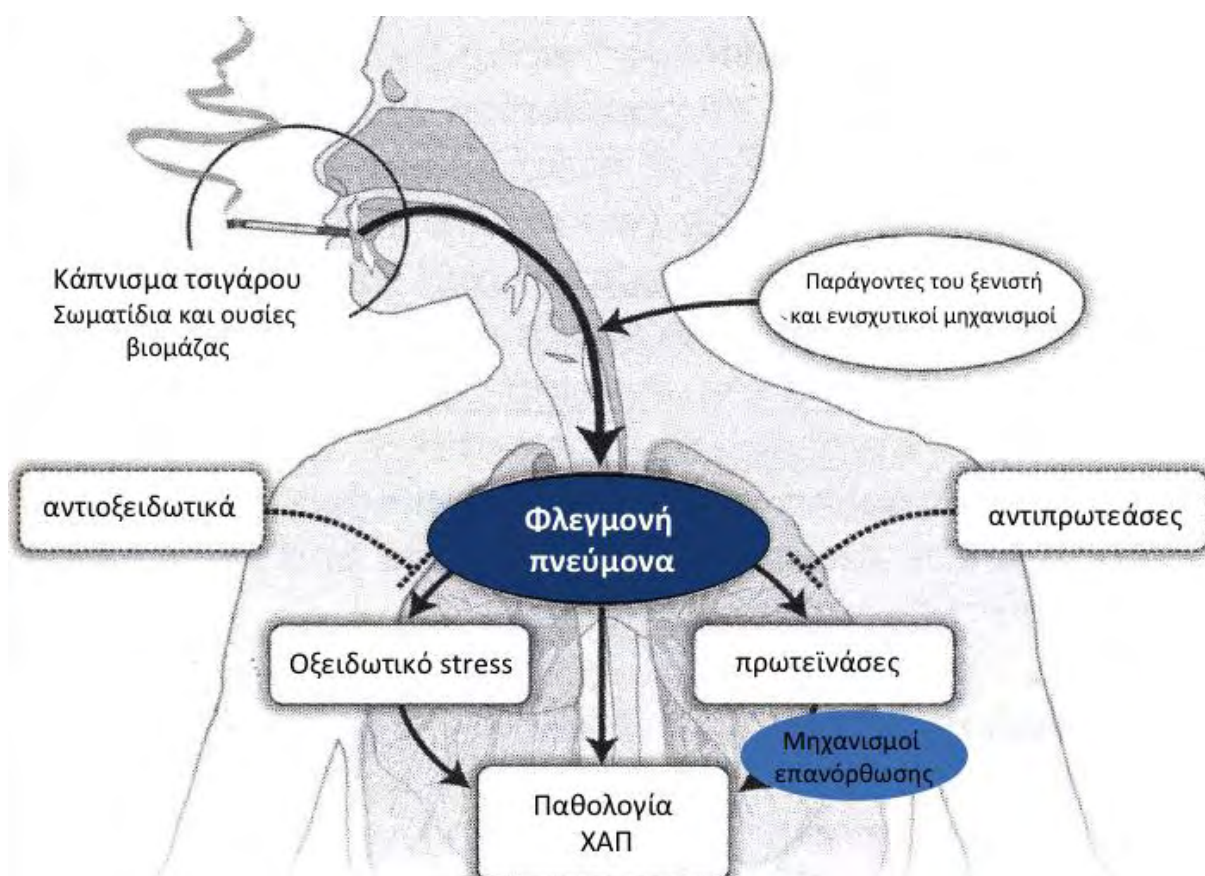
Ιδιοσυγκρασιακοί παράγοντες

- Η ηλικία αναφέρεται συχνά ως παράγοντας κινδύνου αν και δεν είναι ξεκάθαρο αν αυτό οφείλεται στη συνάθροιση όλων των περιβαλλοντικών παραγόντων με την πάροδο του χρόνου ή στη φυσιολογική γήρανση του οργανισμού.
- Το άρρεν φύλο, κυρίως κατά τα προηγούμενα χρόνια, αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Πιθανότατα η συσχέτιση αυτή να οφείλεται στις διαφορές στην καπνιστική συνήθεια μεταξύ των δύο φύλων. Αυτό επιβεβαιώνεται και από το γεγονός ότι πλέον το φύλο δεν είναι τόσο ισχυρός παράγοντας κινδύνου, γεγονός που αντικατοπτρίζει και την παρόμοια πλέον καπνιστική συνήθεια μεταξύ αντρών και γυναικών³⁰.
- Η έλλειψη α_1 -αντιθρυψίνης, που είναι αναστολέας των πρωτεασών, είναι η καλύτερα τεκμηριωμένη γενετική διαταραχή που υπάρχει στη ΧΑΠ. Νεότερα δεδομένα ενοχοποιούν και άλλες γενετικές ανωμαλίες όπως π.χ. διαταραχές στο γονίδιο που κωδικοποιεί τη μεταλλοπρωτεϊνάση 12 (MMP12)³¹.
- Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα εκδηλούμενη με άσθμα ή και χωρίς, έχει βρεθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για ανάπτυξη μη πλήρους βρογχικής αναστρεψιμότητας και κατ' επέκταση ΧΑΠ³².

2.3 Παθογένεια

Η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου και σε άλλα επιβλαβή σωματίδια, όπως π.χ. οι παραγόμενες ουσίες κατά την καύση βιομάζας, μπορεί να προκαλέσει φλεγμονώδη αντίδραση στους πνεύμονες, μια φυσιολογική απάντηση του ανθρώπινου οργανισμού, η οποία εντούτοις καθίσταται παθολογική στους ασθενείς που αναπτύσσουν τελικά ΧΑΠ. Αυτή η χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση μπορεί να καταστρέψει τόσο το πνευμονικό παρέγχυμα (με αποτέλεσμα τη δημιουργία εμφυσήματος), όσο και τους διάφορους επιδιορθωτικούς και αμυντικούς μηχανισμούς του ανθρώπου (με αποτέλεσμα την ίνωση των μικρών αεραγωγών). Αυτές οι παθολογοανατομικές αλλαγές τελικώς οδηγούν στην παγίδευση αέρα και στον προοδευτικό περιορισμό της ροής του αέρα στους αεραγωγούς³³ (Εικόνα 3).

Εικόνα 3: Παθογένεια της ΧΑΠ³³



Παθολογοανατομικές αλλοιώσεις χαρακτηριστικές της ΧΑΠ ανευρίσκονται στους αεραγωγούς, στο πνευμονικό παρέγχυμα αλλά και στην πνευμονική κυκλοφορία. Ανευρίσκεται αυξημένος αριθμός φλεγμονωδών κυττάρων και δομικές αλλοιώσεις λόγω της συνεχιζόμενης φλεγμονής και των διάφορων επιδιορθωτικών μηχανισμών που λαμβάνουν χώρα. Ακόμη και μετά τη διακοπή του καπνίσματος, οι αλλοιώσεις αυτές παραμένουν.

Η φλεγμονή της ΧΑΠ εμφανίζει χαρακτηριστικά από διάφορες εμπλεκόμενες κυτταρικές σειρές, τα οποία συμπεριλαμβάνουν διάφορες προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και μεσολαβητές του οξειδωτικού στρες που απελευθερώνονται τοπικά ή συστηματικά. Εκτός από την τοπική φλεγμονή των αεραγωγών στη ΧΑΠ, συνυπάρχει και μία συστηματική φλεγμονή. Αυτή καταγράφεται με την ανίχνευση αυξημένων επιπέδων κυτοκινών και φλεγμονωδών μεσολαβητών, κυρίως προερχόμενα από το ενδοθήλιο, τα οποία έχουν επιπρόσθετη βλαπτική δράση κατά του αναπνευστικού συστήματος³⁴.

Η παρουσία συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ έχει συνδεθεί με διάφορες επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της απώλειας βάρους, καχεξίας, οστεοπόρωσης, και καρδιαγγειακών παθήσεων. Επιπλέον, η αύξηση των επιπέδων των πρωτεϊνών οξείας φάσης σε ασθενείς με ΧΑΠ, δείχνει ότι τα άτομα με αυξημένους δείκτες συστηματικής φλεγμονής, όπως το ινωδογόνο ή C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), βιώνουν μια επιταχυνόμενη μείωση της πνευμονικής λειτουργίας και βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας εξαιτίας της ΧΑΠ^{35,36}.

Βιοδείκτες του οξειδωτικού στρες (π.χ. υπεροξειδίου του υδρογόνου) έχουν βρεθεί αυξημένοι στο συμπύκνωμα εκπνεόμενου αέρα, στα πτύελα και στο αίμα των ασθενών με ΧΑΠ³⁷. Ακόμη πιο αυξημένοι ανευρίσκονται κατά τις παροξύνσεις της νόσου. Ο καπνός του τσιγάρου όπως και άλλοι βλαπτικοί παράγοντες ενεργοποιούν τα μακροφάγα και τα ουδετερόφιλα για παραγωγή οξειδωτικών παραγώγων. Επιπρόσθετα, τα αντιοξειδωτικά στοιχεία του οργανισμού μετρούνται μειωμένα.

Υπάρχουν στοιχεία που δείχνουν ότι η διαταραχή στην ισορροπία μεταξύ των πρωτεασών και αντιπρωτεασών συμβάλλει στην παθογένεια της ΧΑΠ. Οι πρωτεάσες διασπούν συστατικά του συνδετικού ιστού, ενώ οι αντιπρωτεάσες αντιτίθενται σε αυτό. Ειδικότερα στο εμφύσημα, η καταστροφή που επιτελείται στην ελαστίνη – που είναι κύριο συστατικό του συνδετικού ιστού των πνευμόνων - μέσω των πρωτεασών, πιστεύεται ότι είναι η κύρια αιτία μόνιμης καταστροφής των ενδοκυψελιδικών συνδέσεων.

Τα κύρια κύτταρα που είναι χαρακτηριστικά της φλεγμονής στη ΧΑΠ είναι τα CD8+ λεμφοκύτταρα (κυτταροτοξικά). Αυτά μαζί με τα ουδετερόφιλα και τα μακροφάγα, εκλύουν διάφορους φλεγμονώδεις μεσολαβητές και τελικά, αλληλεπιδρούν με τα δομικά κύτταρα των αεραγωγών, του πνευμονικού παρεγχύματος και της πνευμονικής κυκλοφορίας³⁸. Οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές μπορεί να έλκουν φλεγμονώδη κύτταρα από την κυκλοφορία (χημειοτακτικοί παράγοντες), να ενισχύουν τη φλεγμονώδη αντίδραση (προφλεγμονώδεις κυτοκίνες) και να προκαλούν δομικές αλλαγές (αυξητικοί παράγοντες), συμβάλλοντας συνεργικά στην εγκατάσταση και πρόοδο της ΧΑΠ.

2.4 Παθοφυσιολογία

Ο βαθμός της φλεγμονής και της ίνωσης στους μικρούς αεραγωγούς σχετίζεται με τη μείωση των δεικτών FEV₁ και FEV₁/FVC. Η περιφερική απόφραξη των αεραγωγών προκαλεί προοδευτικά παγίδευση αέρα κατά την εκπνοή, και τελικά υπερδιάταση των πνευμόνων. Η υπερδιάταση με τη σειρά της μειώνει την εισπνευστική χωρητικότητα IC, ενώ αυξάνονται η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα FRC και ο υπολειμόμενος όγκος RV. Ειδικότερα κατά την άσκηση, όπου συμβαίνει και η δυναμική υπερδιάταση, αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι ασθενείς να βιώνουν έντονο αίσθημα δύσπνοιας και τελικά να περιορίζουν τη σωματική τους δραστηριότητα. Οι αναπνευστικοί μύες τίθενται σε μη ιδανικές συνθήκες σύσπασης, καθώς αλλάζει το μήκος των ινών τους κατά την ηρεμία, και έτσι παράγονται τοπικά προφλεγμονώδεις κυτοκίνες³⁹.

Οι διαταραχές ανταλλαγής αερίων που καταλήγουν στην υποξυγοναιμία και υπερκαπνία έχουν ως αίτιο διάφορους μηχανισμούς. Εκτός από το μεγάλο έργο αναπνοής που απαιτείται λόγω της σοβαρής απόφραξης και της υπερδιάτασης, μπορεί να συνυπάρχει και μειωμένο ερέθισμα για αερισμό. Αυτά συνδυαζόμενα και με τη χρόνια κόπωση των αναπνευστικών μυών, επιδεινώνουν ακόμα περισσότερο τα αέρια αρτηριακού αίματος. Ως αποτέλεσμα δημιουργούνται περιοχές διαταραχής του λόγου αερισμού – αιμάτωσης και το πρόβλημα ακολουθεί ένα φαύλο κύκλο.

Όταν συνυπάρχει χρόνια παραγωγή πτυέλων, αυτή οφείλεται στον αυξημένο αριθμό καλυκοειδών κυττάρων και στην υπερτροφία των υποβλεννογόνιων αδένων, ως απάντηση στη χρόνια φλεγμονή εξαιτίας των βλαπτικών παραγόντων. Πολλοί από τους μεσολαβητές

για την υπερπαραγωγή βλέννας δρουν μέσω ενεργοποίησης του υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR)⁴⁰.

Κατά τα τελικά στάδια της ΧΑΠ μπορεί να εκδηλωθεί πνευμονική υπέρταση⁴¹, η οποία κυρίως οφείλεται στην υποξαιμική αγγειοσύσπαση των μικρών πνευμονικών αρτηριών. Τελικά δημιουργούνται δομικές αλλαγές που περιλαμβάνουν την υπερπλασία του έσω χιτώνα των αρτηριών και την υπερτροφία και υπερπλασία της μυικής στοιβάδας των αγγείων. Με την πάροδο του χρόνου μπορεί να παρατηρηθεί υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια.

Όσον αφορά στις παροξύνσεις της ΧΑΠ, αυτές συνήθως προκαλούνται από ιογενείς και βακτηριακές λοιμώξεις ή έκθεση σε άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες. Κατά τις παροξύνσεις παρατηρείται έντονη υπερδιάταση και παγίδευση αέρα, μειωμένες εκπνευστικές ροές και αυξημένο αίσθημα δύσπνοιας⁴². Καταστάσεις που μιμούνται κλινικά τις παροξύνσεις ΧΑΠ, μπορεί να είναι και οι ίδιες αιτία για την επιδείνωση της κλινικής εικόνας ενός ατόμου με σταθερή ΧΑΠ. Αυτές συχνότερα περιλαμβάνουν την πνευμονική εμβολή, την πνευμονία και την καρδιακή ανεπάρκεια.

2.5 Συμπεράσματα

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια δεν μπορεί πλέον να θεωρείται πάθηση αποκλειστικά των πνευμόνων. Σχετίζεται με ένα εύρος συστηματικών επιπλοκών απότοκες της συστηματική φλεγμονής που χαρακτηρίζει τη νόσο. Η καλύτερη κατανόηση των προδιαθεσικών παραγόντων της νόσου, της παθογένειας και της παθοφυσιολογίας, μπορεί να οδηγήσει στην καλύτερη αντιμετώπιση των ασθενών, αλλά βεβαίως και στην πρόληψη της νόσου. Είναι απαραίτητη η γνώση των διαγνωστικών κριτηρίων σπιρομέτρησης από το σύνολο της ιατρικής κοινότητας, αλλά κυρίως από τους λειτουργούς πρωτοβάθμιας φροντίδας, έτσι ώστε η νόσος να διαγιγνώσκεται έγκαιρα και οι ασθενείς να τυγχάνουν της ιδανικής αντιμετώπισης.

3.1 Κλινική εκτίμηση

Η κλινική υποψία για ύπαρξη της ΧΑΠ πρέπει να τίθεται σε κάθε ασθενή άνω των 40 ετών που παρουσιάζει δύσπνοια, χρόνια βήχα με ή χωρίς χρόνια παραγωγή πτυέλων και έχει ιστορικό έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου (κεφάλαιο 2). Τα συμπτώματα μπορεί να προηγούνται της σπιρομετρικής τεκμηρίωσης της ΧΑΠ κατά πολλά χρόνια. Επίσης, αν και λιγότερο συχνό, είναι πιθανό κάποιος να εμφανίζει σπιρομετρική διάγνωση της ΧΑΠ αλλά να μην παρουσιάζει τα τυπικά συμπτώματα της νόσου¹.

Η δύσπνοια αποτελεί κυρίαρχο σύμπτωμα στους ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ είναι η κύρια αιτία που προκαλεί αναπηρία και περιορισμό των δραστηριοτήτων. Τυπικά περιγράφεται από τους ασθενείς με ΧΑΠ ως ένα αίσθημα δυσκολίας στην αναπνοή, βάρους στο στήθος ή έντονης ανάγκης για αναπνοή⁴³.

Ο βήχας είναι συνήθως το πρώτο σύμπτωμα που εκδηλώνουν οι ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια¹². Συχνά το εκλαμβάνουν σαν 'φυσικό' επακόλουθο του καπνίσματος τους και για αυτό δεν του δίνουν την πρέπουσα σημασία. Στα αρχικά στάδια της νόσου, ο βήχας μπορεί να είναι διαλείπων, αλλά αργότερα γίνεται επίμονος, κάθε μέρα και καθόλη τη διάρκεια της ημέρας. Δεν συνοδεύεται πάντοτε με την παραγωγή πτυέλων, ούτε παρουσιάζει κάποια άλλα παθολογικά χαρακτηριστικά για τη ΧΑΠ. Για αυτό, ασθενείς που εμφανίζουν χρόνια βήχα θα πρέπει να διερευνώνται και προς άλλες κατευθύνσεις στη διαφοροδιάγνωση, όπως το βρογχικό άσθμα, ο βρογχογενής καρκίνος, η φυματίωση, οι βρογχιεκτασίες, η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, η ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση, η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση και άλλες συναφείς καταστάσεις.

Όσον αφορά στην παραγωγή πτυέλων, αυτή δεν είναι πάντα εύκολο να εκτιμηθεί κλινικά, διότι πολλές φορές οι ασθενείς καταπίνουν τα πτύελα αντί να τα αποβάλουν με το βήχα. Πάντως, συχνά επικρατεί η αποβολή μικρών ποσοτήτων βλεννωδών πτυέλων με το βήχα σε καθημερινή βάση, ή μόνο επί παροξύνσεων. Η μεγάλη ποσότητα πτυέλων μπορεί να είναι έμμεσο σημείο υποκείμενης ύπαρξης βρογχιεκτασιών. Κατά την βακτηριακή λοίμωξη των ασθενών, συχνά τα πτύελα αποκτούν πυώδη χαρακτήρα⁴⁴.

Ο συριγμός και το συσφικτικό αίσθημα στο στήθος είναι δύο μη ειδικά συμπτώματα για τη ΧΑΠ, τα οποία μπορεί να παρουσιάζουν ευρεία διακύμανση κατά τη διάρκεια ενός 24ώρου. Ειδικότερα, το συσφικτικό άλγος έχει χαρακτήρα μυοσκελετικού άλγους και μπορεί να προέρχεται από τη σύσπαση των μεσοπλεύριων μυών.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς με προχωρημένο στάδιο νόσου, μπορεί να εμφανίζουν εύκολη κόπωση, απώλεια βάρους και ανορεξία. Βέβαια αυτά τα συμπτώματα μπορεί να υποκρύπτουν κάποια άλλη συνοδό πάθηση, για παράδειγμα καρκίνο του πνεύμονα, για αυτό θα πρέπει πάντα να διερευνώνται προτού αποδοθούν στη ΧΑΠ⁴⁵.

Επίσης, μπορεί να εκδηλωθεί κάποιο λιποθυμικό επεισόδιο μετά από έντονο βήχα, λόγω της απότομης αύξησης της ενδοθωρακικής πίεσης. Ο έντονος βήχας μπορεί ακόμη να προκαλέσει μέχρι και κάταγμα πλευρών, συνήθως ασυμπτωματικό. Τέλος, τα οιδήματα των κάτω άκρων, όταν εμφανίζονται, μπορεί να είναι το μόνο έμμεσο σημείο για την παρουσία δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας.

Το ιστορικό κάποιου ασθενούς στον οποίο υπάρχει η υποψία ΧΑΠ πρέπει να είναι λεπτομερές και να περιλαμβάνει τουλάχιστον τα κάτωθι¹:

- Έκθεση σε παράγοντες κινδύνου, π.χ. κάπνισμα
- Ατομικό ιστορικό, π.χ. παρουσία άσθματος στην παιδική ηλικία, λοιμώξεις στην παιδική ηλικία κλπ
- Οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ ή άλλων πνευμονοπαθειών
- Τύπος συμπτωμάτων
- Ιστορικό παροξύνσεων, προηγούμενων νοσηλειών, λήψης φαρμακευτικής αγωγής
- Άλλες συν-νοσηρότητες
- Επίπεδο περιορισμού δραστηριοτήτων
- Δυνατότητα υποστήριξης του ασθενούς σε οικογενειακό – κοινωνικό επίπεδο

Παρά τη σπουδαίο ρόλο που έχει στην άσκηση της ιατρικής πράξης γενικότερα, η κλινική εξέταση σπάνια είναι διαγνωστική για τη ΧΑΠ. Τα κλινικά σημεία του περιορισμού της ροής συνήθως δεν είναι εμφανή, παρά μόνο όταν έχει ήδη επιδεινωθεί πολύ η αναπνευστική λειτουργία. Η ανεύρεση τους άλλωστε δεν είναι ούτε ειδική, αλλά ούτε και ευαίσθητη για τη διάγνωση της ΧΑΠ.

Πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD¹ υπάρχει η σύσταση για τη συμπλήρωση του τροποποιημένου ερωτηματολογίου δύσπνοιας mMRC (modified Medical Research Council questionnaire) κατά την αξιολόγηση των συμπτωμάτων των ασθενών με ΧΑΠ, καθώς βρέθηκε ότι η βαρύτητα του σκορ στο ερωτηματολόγιο mMRC σχετίζεται με το μελλοντικό κίνδυνο θανάτου λόγω ΧΑΠ⁴⁶.

Πίνακας 1: Ερωτηματολόγιο δύσπνοιας mMRC

mMRC Βαθμός 0	Έχω δύσπνοια μόνο μετά από έντονη άσκηση
mMRC Βαθμός 1	Έχω δύσπνοια μόνο όταν βιάζομαι σε ίσιο δρόμο ή όταν ανεβαίνω ανήφορο
mMRC Βαθμός 2	Περπατώ πιο αργά από άλλα άτομα της ηλικίας μου λόγω δύσπνοιας, ή πρέπει να σταματώ για να πάρω αναπνοή όταν περπατώ με το δικό μου ρυθμό
mMRC Βαθμός 3	Σταματώ για να αναπνεύσω μετά από περπάτημα περίπου 100 μέτρων ή μετά από λίγα λεπτά σε ίσιο δρόμο
mMRC Βαθμός 4	Έχω τόση δύσπνοια, ώστε δεν μπορώ να βγω έξω από το σπίτι, ή λαχανιάζω όταν ντύνομαι ή ξεντύνομαι

Επιπλέον προτείνεται η χρήση του ερωτηματολογίου CAT (COPD Assessment Test) το οποίο έχει μεταφραστεί σε αρκετές γλώσσες (και στα ελληνικά). Μπορεί να λάβει τιμές από το 0 έως το 40 και είναι αξιόπιστο όπως και το St George Respiratory Questionnaire (SGRQ). Το CAT είναι διαθέσιμο και στο διαδίκτυο στη σελίδα: <http://www.catestonline.org>⁴⁷.

3.2 Σπιρομέτρηση

Η σπιρομέτρηση έχει κεντρικό ρόλο τόσο στη διάγνωση της ΧΑΠ, όσο και στον καθορισμό της βαρύτητας της. Η σταδιοποίηση της ΧΑΠ σύμφωνα με τη GOLD γίνεται με τη χρήση του FEV₁ και του λόγου FEV₁/FVC, όλα μετά βρογχοδιαστολής (εισπνοή 200-400μg σαλβουταμόλης). Έτσι προκύπτουν τα εξής στάδια βαρύτητας της ΧΑΠ¹ (Πίνακας 2):

Πίνακας 2: Σταδιοποίηση της ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση μετά βρογχοδιαστολή.

Στάδιο 1	$FEV_1 \geq 80\%$ προβλεπόμενου	$FEV_1/FVC < 70\%$
Στάδιο 2	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ προβλ.	$FEV_1/FVC < 70\%$
Στάδιο 3	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ προβλ.	$FEV_1/FVC < 70\%$
Στάδιο 4	$FEV_1 < 30\%$ προβλ. ή $FEV_1 < 50\%$ προβλ. και συνοδός αναπνευστική ανεπάρκεια	$FEV_1/FVC < 70\%$

3.3 Εκτίμηση του κινδύνου για παροξύνσεις

Η παρόξυνση ΧΑΠ ορίζεται ως μία οξεία κατάσταση που χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς, που είναι πέραν των ορίων της συνήθους - καθημερινής μεταβλητότητας τους και η οποία οδηγεί τελικώς σε τροποποίηση της φαρμακευτικής αγωγής του ασθενούς. Ο κίνδυνος για παρόξυνση είναι διαφορετικός σε κάθε ασθενή με ΧΑΠ. Ο καλύτερος τρόπος πρόβλεψης του κινδύνου για συχνές παροξύνσεις (≥ 2 ετησίως) είναι το ιστορικό προηγούμενων συμβαμάτων⁴⁸. Έτσι, εάν κάποιος ασθενής παρουσίασε ≥ 2 παροξύνσεις κατά τη διάρκεια του προηγούμενου έτους, αυτομάτως ανήκει στην ομάδα κινδύνου για συχνές παροξύνσεις της ΧΑΠ.

3.4 Συνδυασμένη εκτίμηση της ΧΑΠ

Η συνολική εκτίμηση της ΧΑΠ για κάθε ασθενή ξεχωριστά περιλαμβάνει την κλινική εκτίμηση μαζί με τη σπιρομετρική σταδιοποίηση και τον κίνδυνο για παροξύνσεις. Αυτή η προσέγγιση απεικονίζεται στον Πίνακα 3¹. Όπως αναφέρεται και πιο πάνω, η κλίμακα mMRC και το ερωτηματολόγιο CAT προτείνονται πλέον στις καινούριες οδηγίες της GOLD. Έτσι σκορ ≥ 2 της κλίμακας mMRC ή σκορ ≥ 10 για το ερωτηματολόγιο CAT, καταδεικνύουν έντονη κλινική συμπτωματολογία. Συνήθως προτιμάται η χρήση του CAT, ενώ δεν είναι απαραίτητη η ταυτόχρονη χρήση και των δύο δεικτών, αλλά μόνο του ενός. Αναφορικά με τον κίνδυνο παροξύνσεων, όπως φαίνεται από τον Πίνακα 3, αυτός αυξάνεται εάν ο ασθενής πάσχει από ΧΑΠ σταδίου 3 ή 4, ή έχει ιστορικό συχνών παροξύνσεων (≥ 2 το προηγούμενο έτος). Ο κανόνας που ισχύει κατά τη συνδυασμένη εκτίμηση της ΧΑΠ είναι ότι πάντα λαμβάνεται υπόψη ο βαρύτερος δείκτης ταξινόμησης. Δηλαδή εάν ένας ασθενής έχει

Πίνακας 3: Συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων, σπιρομετρικής σταδιοποίησης και κινδύνου παροξύνσεων¹.

Στάδιο ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση	4	C	D	≥2	Παροξύνσεων Ιστορικό
	3				
	2	A	B	1	
	1			0	
mMRC 0-1 CAT < 10		mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10			

CAT=12, 1 παρόξυνση το προηγούμενο έτος, αλλά στάδιο 3 της νόσου, ταξινομείται στο πεδίο βαρύτητας D και όχι στο B. Με την πιο πάνω ταξινόμηση, δημιουργούνται 4 ομάδες βαρύτητας ΧΑΠ (A,B,C,D) με την D να παρουσιάζει τη χειρότερη πρόγνωση. Επιπλέον, οι ασθενείς με μεγαλύτερο κίνδυνο παροξύνσεων συνηθέστερα ανήκουν στα στάδια 3 ή 4 της ΧΑΠ με βάση τη σπιρομέτρηση. Επίσης, οι ασθενείς που εμφανίζουν συχνές παροξύνσεις παρουσιάζουν ταχύτερη έκπτωση του FEV₁, ενώ σκορ ≥ 10 στο CAT σχετίζεται με σημαντικά επιδεινωμένη κλινική εικόνα⁴⁹.

3.5 Επιπλέον εργαστηριακές εξετάσεις

Οι ακόλουθες εξετάσεις θεωρούνται συμπληρωματικές για τη διάγνωση και την εκτίμηση της ΧΑΠ¹:

Απεικονιστικές εξετάσεις. Η ακτινογραφία θώρακος δεν είναι χρήσιμη για τη διάγνωση της ΧΑΠ, αλλά είναι πολύτιμη στον αποκλεισμό άλλων πιθανών διαγνώσεων και στην επιβεβαίωση ύπαρξης συν-νοσηροτήτων εκ του αναπνευστικού συστήματος (πνευμονική ίνωση, βρογχιεκτασίες, πλευριτική συλλογή, πνευμοθώρακας), εκ του μυοσκελετικού συστήματος (π.χ. κυφοσκολίωση) και του καρδιαγγειακού συστήματος (π.χ. καρδιομεγαλία). Οι ακτινολογικές αλλοιώσεις που σχετίζονται με τη ΧΑΠ περιλαμβάνουν την υπερδιάταση (επιπέδωση ημιδιαφραγμάτων στην πλάγια ακτινογραφία θώρακος, και αύξηση του οπισθοστερνικού χώρου) υπερδιαύγεια του πνευμονικού παρεγχύματος και περιφερική εξάλειψη των αγγειακών σκιάσεων. Η αξονική τομογραφία (CT) θώρακος δεν

είναι εξέταση ρουτίνας στους ασθενείς με ΧΑΠ. Εντούτοις, όταν υπάρχει αμφιβολία για τη διάγνωση, η αξονική τομογραφία είναι βοηθητική. Επιπλέον, εάν υπάρχει το ενδεχόμενο χειρουργικής επέμβασης, όπως π.χ. για μείωση του πνευμονικού όγκου, η αξονική τομογραφία θώρακος είναι απαραίτητη, καθότι είναι απαραίτητη η τεκμηρίωση εμφυσήματος στους άνω λοβούς για να πληρούνται τα κριτήρια για χειρουργείο⁵⁰.

Πνευμονικοί όγκοι και διαχυτική ικανότητα. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν παγίδευση αέρα (αύξηση του RV) από τα αρχικά στάδια της νόσου. Καθώς επιδεινώνεται ο περιορισμός της ροής με την πρόοδο της νόσου, παρουσιάζουν στατική υπερδιάταση (αύξηση του TLC)¹. Αυτές οι διαταραχές μπορεί να επιβεβαιωθούν με τη χρήση της πληθυσμογραφίας. Αυτές οι μετρήσεις βοηθούν στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου αλλά δεν είναι απαραίτητες για τον καθορισμό της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών. Η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO) παρέχει πληροφορίες για τη λειτουργία της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης, ενώ μπορεί να είναι χρήσιμη στους ασθενείς που εμφανίζουν δυσανάλογα έντονη δύσπνοια σε σχέση με τον περιορισμό της ροής των αεραγωγών τους.

Οξυμετρία και μέτρηση των αερίων του αρτηριακού αίματος. Η οξυμετρία χρησιμοποιείται για τη μέτρηση του κορεσμού οξυγόνου του ασθενούς και για την έλεγχο ύπαρξης αναπνευστικής ανεπάρκειας. Στην περίπτωση που ο κορεσμός είναι < 92%, τότε θα πρέπει να λαμβάνονται και αέρια αρτηριακού αίματος⁵¹.

Έλεγχος για ανεπάρκεια για α1-αντιθρυψίνη. Ο τυπικός ασθενής με έλλειψη της α1-αντιθρυψίνης είναι συνήθως νεαρής ηλικίας (< 45 ετών) με εμφύσημα στους κάτω λοβούς⁵². Τα μέλη της οικογένειας του πρέπει επίσης να ελεγχθούν έτσι ώστε να εντοπιστούν και άλλα άτομα με την ανωμαλία αυτή. Επίπεδα α1-αντιθρυψίνης κατώτερα του 15-20% των φυσιολογικών τιμών είναι πολύ ύποπτα για ύπαρξη αυτής της συγγενούς ανωμαλίας.

Δοκιμασία κοπώσεως. Μετράει αντικειμενικά τον περιορισμό της ικανότητας για άσκηση, όπως καταγράφεται με τις διάφορες μεθόδους άσκησης^{53,54} και επίσης είναι καλός προγνωστικός δείκτης. Τα τεστ βάρδισης εκτιμούν το βαθμό αναπηρίας και χρησιμοποιούνται στην εκτίμηση της αποτελεσματικότητας των προγραμμάτων

αποκατάστασης. Με τη χρήση εργοσπιρομετρίας μπορεί να ανιχνευτούν συννοσηρότητες π.χ. καρδιακή νόσος.

Συνδυασμένοι δείκτες. Ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος είναι ο δείκτης BODE (Body mass index, Obstruction, Dyspnea, Exercise). Λαμβάνει υπόψη το δείκτη μάζας σώματος, το βαθμό απόφραξης, τη δύσπνοια και την ικανότητα για άσκηση. Έχει βρεθεί ότι ο δείκτης BODE είναι καλύτερος προγνωστικός δείκτης σε σχέση με τους επιμέρους δείκτες που χρησιμοποιούνται για τον υπολογισμό του⁵⁵ (Πίνακας 4).

Πίνακας 4: Υπολογισμός του προγνωστικού δείκτη BODE.

	0	1	2	3
FEV1% προβλ.	≥65	50-64	36-49	≤35
6MWD (m)	≥350	250-349	150-249	≤149
mMRC	0-1	2	3	4
BMI (Kg/m²)	>21	≤21		

6MWD: απόσταση βάρδισης 6 λεπτών

BMI: δείκτης μάζας σώματος

3.6 Συμπεράσματα

Η ΧΑΠ είναι μία νόσος που χρειάζεται μία πολυπαραγοντική εκτίμηση, τόσο κλινικά, όσο και σπιρομετρικά, έτσι ώστε να είναι δυνατή η σωστή αξιολόγηση της πρόγνωσης της και της φυσικής της πορείας. Επιπρόσθετα, λαμβάνοντας υπόψη διάφορες συνιστώσες και χρησιμοποιώντας συγκεκριμένα ερωτηματολόγια, μπορούμε να εφαρμόσουμε το κατάλληλο θεραπευτικό πλάνο για τον εκάστοτε ασθενή κατατάσσοντας τον αντίστοιχα σε μία από τις 4 (A,B,C,D) ομάδες κινδύνου.

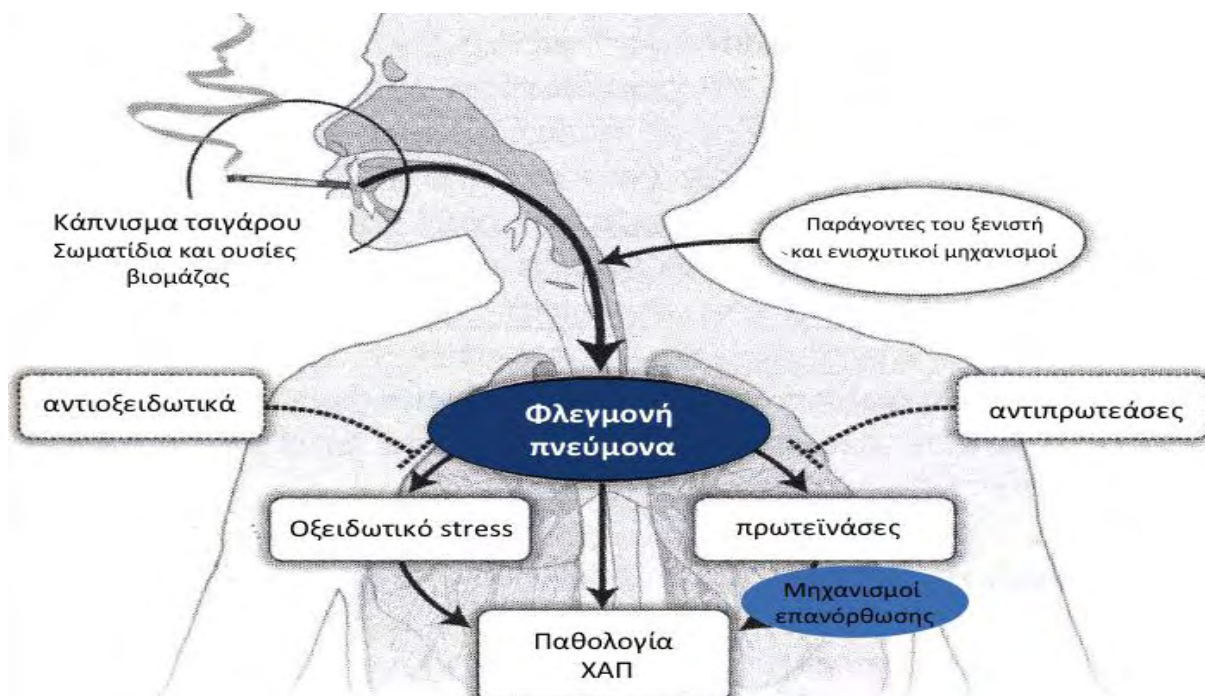
4.1 Θεραπευτικές επιλογές

Διακοπή καπνίσματος

Η διακοπή καπνίσματος είναι η παρέμβαση που είναι πιθανότερο να αλλάξει τη φυσική πορεία των ασθενών με ΧΑΠ (Εικόνα 1)⁵⁶. Η φαρμακοθεραπεία για τη διακοπή καπνίσματος αποτελείται κυρίως από τα υποκατάστατα νικοτίνης, τη βουπροπιόνη και τη βαρενικλίνη.

Τα υποκατάστατα νικοτίνης κυκλοφορούν σε διάφορες μορφές (τσίχλα, εισπνεόμενο σπρέι, ρινικό σπρέι, διαδερμικό αυτοκόλλητο, υπογλώσσιο δισκίο, παστίλια). Παρατείνουν την αποχή από το κάπνισμα εφόσον κάποιος καταφέρει να το διακόψει^{57,58}. Αντενδείξεις για τη χρησιμοποίηση των υποκατάστατων νικοτίνης είναι η μη σταθεροποιημένη στεφανιαία νόσος, το μη θεραπευμένο πεπτικό έλκος και το πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου ή/και εγκεφαλικό επεισόδιο. Τα όξινα ροφήματα, ειδικά ο καφές, οι χυμοί και τα αναψυκτικά, επηρεάζουν την απορρόφηση της νικοτίνης.

Εικόνα 1: Επίδραση του καπνίσματος στη φυσική πορεία της ΧΑΠ⁵⁶



Τόσο η βαρενικλίνη, όσο και η βουπροπιόνη επιτυγχάνουν μακροπρόθεσμα αποτελέσματα διακοπής καπνίσματος^{56,58}. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σαν μονοθεραπεία, αλλά αντιθέτως να εντάσσονται σε ένα πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος μαζί με υποστηρικτική και συμβουλευτική παρέμβαση. Ειδικότερα για τη βουπροπιόνη, τα ποσοστά αποχής από το κάπνισμα για ένα χρόνο φτάνουν στο 35% εφόσον συνδυαστεί με διαδερμικό αυτοκόλλητο νικοτίνης⁵⁹.

Ακόμα και μία σύντομη (3-λεπτη) αναφορά για τη διακοπή καπνίσματος και τα οφέλη της βρέθηκε ότι επιτυγχάνει ποσοστά διακοπής 5-10%⁶⁰. Υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διάρκειας της συμβουλευτικής παρέμβασης και της επιτυχίας για διακοπή του καπνίσματος⁶¹.

Φαρμακευτική αγωγή

Τα φάρμακα χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΑΠ με σκοπό να μειώσουν τα συμπτώματα, να μειώσουν τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων, αλλά και για να αυξήσουν την ικανότητα για άσκηση και την ποιότητα ζωής των ασθενών. Δυστυχώς, κανένα φάρμακο μέχρι σήμερα δεν έχει αποδειχτεί ότι επιβραδύνει την επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη φυσική πορεία της νόσου.

Είναι σημαντικό κατά τη χρήση των εισπνεόμενων φαρμάκων να δίνεται έμφαση στη σωστή τεχνική χρήσης, έτσι ώστε η θεραπεία να είναι αποτελεσματική και ταυτόχρονα να μειώνονται τυχόν παρενέργειες του φαρμάκου από τη λανθασμένη του χρήση⁶². Πολλά φάρμακα είναι διαθέσιμα και για χρήση με νεφελοποιητή. Αυτά συνήθως προτιμούνται ειδικότερα σε ασθενείς με σοβαρή υπερδιάταση που έχουν πολύ χαμηλές εισπνευστικές ροές. Είναι σημαντικό εντούτοις να σημειωθεί ότι η χρήση νεφελοποιητή για τη χορήγηση των φαρμάκων πρέπει να γίνεται στους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν συμπτωματική βελτίωση με τη χρήση άλλων πιο απλών και πιο οικονομικών μεθόδων.

Βρογχοδιασταλτικά

Τα φάρμακα που βελτιώνουν την τιμή του FEV₁ ή άλλες σπιρομετρικές παραμέτρους μέσω επίδρασης στον τόνο των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, καλούνται βρογχοδιασταλτικά⁶³. Τα βρογχοδιασταλτικά βοηθούν στο 'άδειασμα' των πνευμόνων κατά την εκπνοή, έτσι μειώνουν τη δυναμική υπερδιάταση και αυξάνουν την ικανότητα για άσκηση^{64,65}. Αυτή τους η δράση εντούτοις, δεν αντικατοπτρίζεται άμεσα από τη βελτίωση των σπιρομετρικών

τιμών και ειδικά του FEV₁⁶⁶.

Τα βρογχοδιασταλτικά χορηγούνται είτε μόνο όταν ο ασθενής τα χρειάζεται λόγω συμπτωμάτων, δηλαδή κατ'επίκληση, είτε σε σταθερή βάση για την πρόληψη ή μείωση της συμπτωματολογίας. Αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο στη συμπτωματική θεραπεία της ΧΑΠ. Προτιμάται πάντοτε η εισπνεόμενη οδός χορήγησης, λόγω λιγότερων συστηματικών ανεπιθύμητων δράσεων. Στα βρογχοδιασταλτικά ανήκουν οι βήτα-2 αγωνιστές, τα αντιχολινεργικά και η θεοφυλλίνη. Ο συνδυασμός μεταξύ τους βελτιώνει τη συνολική τους δράση και επίσης αποφεύγονται τοξικά υψηλές δόσεις των επιμέρους φαρμάκων¹.

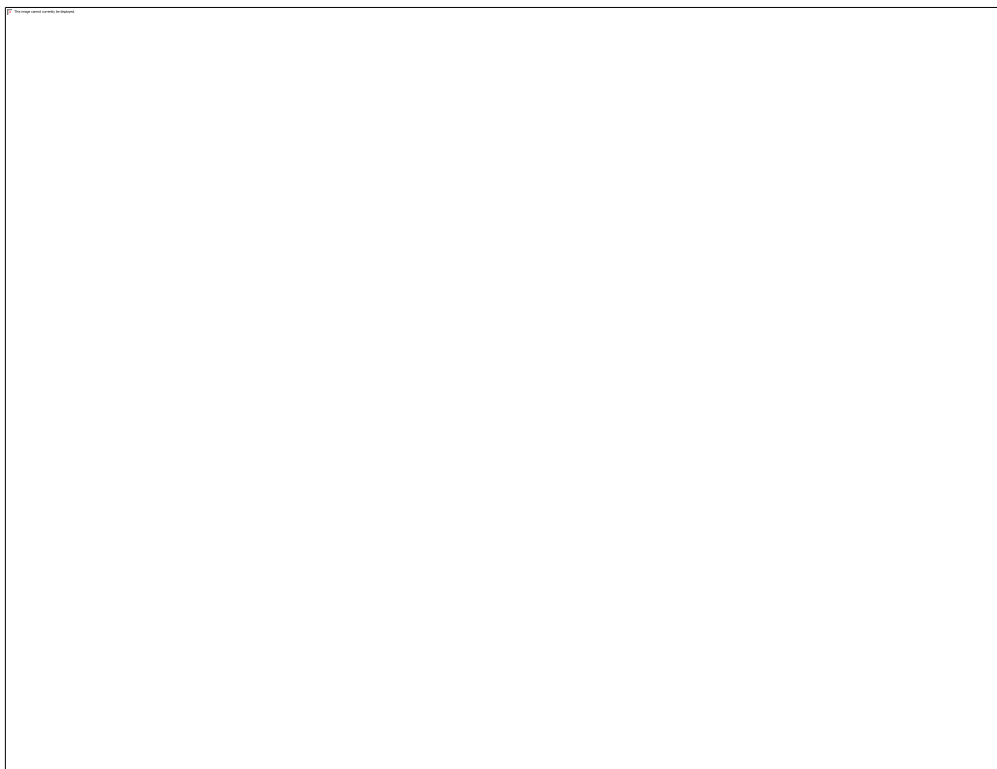
Βήτα-2 αγωνιστές. Η κύρια δράση των βήτα-2 αγωνιστών είναι η χάλαση των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, μέσω διέγερσης των βήτα-2 υποδοχέων (Εικόνα 2). Έτσι τελικώς αυξάνεται το κυκλικό AMP και προκαλείται βρογχοδιαστολή. Οι ταχείας δράσης βήτα-2 αγωνιστές έχουν διάρκεια δράσης 4–6 ώρες⁶⁷. Σε αυτή την κατηγορία ανήκει η σαλβουταμόλη. Οι μακράς δράσης βήτα-2 αγωνιστές έχουν διάρκεια δράσης 12 ή περισσότερες ώρες. Εδώ ανήκει η σαλμετερόλη, η φορμοτερόλη και η ινδακατερόλη. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες των βήτα-2 αγωνιστών είναι η φλεβοκομβική ταχυκαρδία και γενικά διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, τρόμος και υποκαλιαμία.

Αντιχολινεργικά. Η σημαντικότερη δράση των αντιχολινεργικών στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι η αναστολή της δράσης της ακετυλοχολίνης στους μουσκαρινικούς υποδοχείς. Εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας φαρμάκων είναι το ιπρατρόπιο και το τιοτρόπιο. Το ιπρατρόπιο αναστέλλει τους M2 και M3 μουσκαρινικούς υποδοχείς και έχει ταχεία δράση η οποία διαρκεί 6-8 ώρες⁶⁸. Το μακράς δράσης αντιχολινεργικό τιοτρόπιο δρα εκλεκτικά στους M3 και M1 μουσκαρινικούς υποδοχείς και διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες⁶⁹. Πρόκειται για αρκετά ασφαλή κατηγορία φαρμάκων. Η κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια τους είναι η ξηροστομία, η μεταλλική γεύση και ενδεχομένως δυσουρικά ενοχλήματα λόγω προστατικής δυσλειτουργίας.

Μεθυλξανθίνες. Ασκούν δράση ως μη εκλεκτικοί αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης. Η θεοφυλλίνη που είναι ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας είναι λιγότερο δραστική και λιγότερο καλά ανεκτή σε σχέση με τα εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα μακράς δράσης⁷⁰. Για αυτό το λόγο και παρά το μικρότερο κόστος, θεωρείται ως φάρμακο δεύτερης γραμμής στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ. Η τοξικότητα των ξανθινών είναι

δοσοεξαρτώμενη και λόγω του μικρού θεραπευτικού εύρους, χρειάζεται συχνά παρακολούθηση των επιπέδων τους στο αίμα. Σοβαρές παρενέργειες τους είναι οι κολπικές ή κοιλιακές αρρυθμίες και οι επιληπτικοί σπασμοί, ενώ συχνά είναι αιτία πονοκεφάλων, ναυτίας και αϋπνίας.

Εικόνα 2: Σχηματική αναπαράσταση της δράσης των βρογχοδιασταλτικών.



Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Η δράση τους στην τοπική και συστηματική φλεγμονή στους ασθενείς με ΧΑΠ είναι αμφιλεγόμενη. Εντούτοις, μειώνουν τον αριθμό παροξύνσεων στους ασθενείς με ΧΑΠ που παρουσιάζουν FEV1 < 60% της προβλεπόμενης τιμής⁷¹. Η χορήγηση τους μπορεί να επιπλακεί με στοματική καντιτίαση, βράγχος φωνής και αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης πνευμονίας.

Από του στόματος κορτικοστεροειδή. Αυτά συνοδεύονται από αρκετές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ειδικά στους ασθενείς με ΧΑΠ, η εκδήλωση μυοπάθειας⁷² λόγω λήψης συστηματικών στεροειδών επιδεινώνει τη μυϊκή αδυναμία, την ήδη μειωμένη ικανότητα για άσκηση των ασθενών και τελικώς συντελεί στην εμφάνιση αναπνευστικής ανεπάρκειας στα άτομα με πολύ σοβαρή ΧΑΠ.

Αναστολείς της φωσφοδιεστεράσης-4. Η κύρια τους δράση έγκειται στην αναστολή της αποδόμησης του ενδοκυττάριου κυκλικού AMP. Εκπρόσωπος τους είναι η ροφλουμιλάστη η οποία χορηγείται άπαξ ημερησίως. Η ένδειξη της είναι η χορήγηση στους ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα, που παρουσιάζουν τουλάχιστον 2 παροξύνσεις ετησίως και έχουν σοβαρή ή πολύ σοβαρή ΧΑΠ με βάση τα σπιρομετρικά τους ευρήματα⁷³. Οι συχνότερες επιπλοκές που παρουσιάζουν τα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η ναυτία, το κοιλιακό άλγος, οι διάρροιες, οι διαταραχές ύπνου, η κεφαλαλγία και η απώλεια σωματικού βάρους. Τέλος, τα φάρμακα αυτά δεν πρέπει να συγχωρηγούνται με τις μεθυλξανθίνες.

Εμβόλια. Ο εμβολιασμός κατά του ιού της γρίπης μειώνει τις νοσηλείες λόγω σοβαρής γρίπης⁷⁴ και τη θνητότητα της νόσου στους ασθενείς με ΧΑΠ⁷⁵. Το εμβόλιο κατά του ιού της γρίπης χορηγείται μία φορά ετησίως στα άτομα με ΧΑΠ. Το πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο έχει ένδειξη στους ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι είναι 65 ετών ή και μεγαλύτεροι. Βρέθηκε ότι μειώνει την επίπτωση της πνευμονίας της κοινότητας στα άτομα με ΧΑΠ που εμφανίζουν $FEV_1 < 40\%$ προβλεπόμενης τιμής⁷⁶.

Θεραπεία υποκατάστασης με α1-αντιθρυψίνη. Ενδείκνυται στους νεαρούς ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι πάσχουν από εμφύσημα λόγω έλλειψης της α1-αντιθρυψίνης.

Αντιβιοτικά. Έχουν θέση μόνο στη θεραπεία της παρόξυνσης της ΧΑΠ λόγω λοιμώδους αιτιολογίας⁷⁷.

Βλεννολυτικά και αντιοξειδωτικά. Παρά το γεγονός ότι κάποιοι ασθενείς με ΧΑΠ που εμφανίζουν παχύρρευστες βρογχικές εκκρίσεις μπορεί να ωφεληθούν από τα βλεννολυτικά, το συνολικό όφελος είναι πολύ μικρό⁷⁸. Επίσης, άτομα με ΧΑΠ που δεν λαμβάνουν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, είναι δυνατόν να μειώσουν τον αριθμό παροξύνσεων τους μετά από θεραπεία με βλεννολυτικά όπως η καρβοκυστεΐνη και η Ν-ακετυλκυστεΐνη^{79,80}.

Πνευμονική αποκατάσταση

Οι κύριοι στόχοι ενός προγράμματος αποκατάστασης είναι η μείωση της συμπτωματολογίας και η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών. Εκτός από τη σωματική άσκηση, περιλαμβάνει οδηγίες για σωστή διατροφή, διακοπή του καπνίσματος, ψυχολογική υποστήριξη και εκπαίδευση των ασθενών σχετικά με τη νόσο τους. Έχει

αποδειχτεί ότι βελτιώνει τη μέγιστη ικανότητα για άσκηση και τη μέγιστη κατανάλωση οξυγόνου⁸¹. Ακόμη μειώνει τις μελλοντικές νοσηλείες λόγω ΧΑΠ, αλλά επιταχύνει και την ανάρρωση μετά από μία παρόξυνση της νόσου⁸².

Η ελάχιστη διάρκεια που πρέπει να έχει ένα τέτοιο πρόγραμμα για να είναι αποτελεσματικό είναι τουλάχιστον 6 εβδομάδες, ενώ όσο μεγαλύτερη διάρκεια έχει, τόσο πιο μακροπρόθεσμα διατηρούνται τα αποτελέσματά του⁸³.

Οξυγονοθεραπεία

Η μακροχρόνια (>15 ώρες ημερησίως) χορήγηση οξυγόνου στους ασθενείς με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια βρέθηκε ότι αυξάνει την επιβίωση ειδικά εάν συνυπάρχει και υποξυγοναιμία κατά την ηρεμία⁸⁴. Έτσι η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία έχει ένδειξη στους ασθενείς που έχουν:

- $PaO_2 \leq 55$ mmHg ή $SaO_2 \leq 88\%$, με ή χωρίς υπερκαπνία, τα οποία επιβεβαιώνονται δύο τουλάχιστον φορές εντός χρονικού διαστήματος 3 εβδομάδων, ή
- PaO_2 56-60 mmHg ή SaO_2 88-90%, εφόσον συνυπάρχει πνευμονική υπέρταση, περιφερικό οίδημα λόγω συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας ή πολυερυθραιμία (αιματοκρίτης > 55%).

Αναπνευστική υποστήριξη

Ο μη επεμβατικός αερισμός (NIV) έχει αποδειχτεί ότι μπορεί να παρατείνει το προσδόκιμο επιβίωσης, αλλά δεν βελτιώνει καθόλου την ποιότητα ζωής των ασθενών⁸⁵. Ειδικότερα στους ασθενείς με σύνδρομο αλληλοεπικάλυψης (ΧΑΠ και αποφρακτικές άπνοιες ύπνου), η χρήση συσκευής συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP), βρέθηκε ότι βελτιώνει τόσο την επιβίωση όσο και τον κίνδυνο μελλοντικών νοσηλειών λόγω της νόσου⁸⁶.

Χειρουργικές επεμβάσεις

Εγχείρηση μείωσης πνευμονικού (LVRS). Σε αυτή την επέμβαση, τμήματα των πνευμόνων αφαιρούνται για να μειωθεί τελικώς η υπερδιάταση. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα οι αναπνευστικοί μύες να συσπώνται αποδοτικότερα γιατί βελτιώνονται οι μηχανικές τους ιδιότητες⁸⁷. Το όφελος της συγκεκριμένης εγχείρησης είναι πιο εμφανές στους ασθενείς με εμφύσημα κυρίως των άνω λοβών και χαμηλή ικανότητα για άσκηση. Εντούτοις, η εγχείρηση σε σχέση με τη συντηρητική φαρμακευτική αγωγή, προκαλεί τελικά μεγαλύτερη

θνητότητα στους ασθενείς με σοβαρό εμφύσημα που έχουν $FEV1 \leq 20\%$ προβλ. και είτε ομογενές εμφύσημα (μη εντοπισμένο στους άνω λοβούς), είτε $DLCO \leq 20\%$ της προβλεπόμενης τιμής⁸⁸.

Μπουλεκτομή. Πρόκειται για μια πιο παλιά χειρουργική επέμβαση κατά την οποία αφαιρούνται μεγάλες μπούλες από τους πνεύμονες, οι οποίες έτσι και αλλιώς ελάχιστα συνεισφέρουν στην οξυγόνωση του ατόμου, έτσι ως αποτέλεσμα, αποσυμφoreείται το λοιπό υγιές πνευμονικό παρέγχυμα και τελικά βελτιώνεται η αναπνευστική λειτουργία του ασθενούς.

Μεταμόσχευση πνευμόνων. Δυστυχώς ο ρόλος της ακόμα είναι περιορισμένος λόγω του μικρού αριθμού οργάνων αλλά και του υψηλού κόστους. Τα προτεινόμενα κριτήρια που πρέπει να πληρούνται για ενδεχόμενη μεταμόσχευση είναι τα εξής:

- Δείκτης BODE 7-10 και τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα:
- ιστορικό παρόξυνσης με συνοδεία οξείας υπερκαπνίας ($PaCO_2 > 50$ mmHg), πνευμονική υπέρταση, πνευμονική καρδιά και τιμή του $FEV1 < 20\%$ προβλ, μαζί με $DLCO < 20\%$ προβλ. ή διάχυτη κατανομή του εμφυσηματος⁸⁹.

Οι συχνότερες επιπλοκές μετά από μεταμόσχευση πνευμόνων είναι η μετεγχειρητική αύξηση της θνητότητας, ο οξεία απόρριψη, η αποφρακτική βρογχιολίτιδα, οι ευκαιριακές λοιμώξεις (ιός-CMV, μύκητες-*Candida*, *Aspergillus*, *Cryptococcus*, *Pneumocystis*, βακτήρια-*Pseudomonas*, *Staphylococcus*) και τα λεμφοϋπερπλαστικά σύνδρομα.

4.2 Θεραπεία σταθερής νόσου

Οι στόχοι της θεραπείας των ασθενών με ΧΑΠ όταν είναι σε σταθερή κατάσταση είναι να βελτιωθεί η ικανότητα για άσκηση, να μειωθούν τα συμπτώματα και να βελτιωθεί η γενικότερη κλινική εικόνα των ασθενών. Επιπλέον, είναι σημαντικό να προλαμβάνεται η εξέλιξη της νόσου, να προλαμβάνονται και να θεραπεύονται τυχόν παροξύνσεις και τελικώς να μειώνεται η θνητότητα λόγω της ΧΑΠ. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι ασθενείς να κατανοούν τη φύση της ασθένειάς τους και να γνωρίζουν για τους παράγοντες κινδύνου για την εξέλιξη της. Έτσι λοιπόν, είναι απαραίτητο σε κάθε επίσκεψη των ασθενών με ΧΑΠ στο γιατρό τους, να γίνεται εκτίμηση της ύπαρξης των προδιαθεσικών παραγόντων και να

γίνεται επίσης αντικειμενικός έλεγχος της εξέλιξης της νόσου, της δράσης της θεραπείας και καταγραφή τυχόν παρενεργειών λόγω της θεραπείας. Επιπρόσθετα οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν οδηγίες ώστε να διατηρούν καλό επίπεδο θρέψης και να ενθαρρύνονται για εκτέλεση σωματικής άσκησης ανάλογα με τις λειτουργικές τους εφεδρείες. Όλοι οι καπνιστές πρέπει να λαμβάνουν τη δέουσα βοήθεια, συμβουλευτική και φαρμακευτική φροντίδα, ώστε να επιτύχουν διακοπή του καπνίσματος σε μακροχρόνια βάση. Η μείωση στην έκθεση σε επαγγελματικές σκόες, στην ατμοσφαιρική ρύπανση και στα διάφορα αέρια και καπνούς θα πρέπει να επιδιώκεται σε κάθε ευκαιρία¹.

Όπως αναφέρθηκε και στο κεφάλαιο 3, κάθε ασθενής ξεχωριστά για σκοπούς πρόγνωσης αλλά και θεραπείας, κατατάσσεται σε μία από τις 4 ομάδες, A, B, C ή D. Αυτή η κατάταξη γίνεται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς σε συνδυασμό με τα τη σπυρομετρική σταδιοποίηση και τον κίνδυνο για παροξύνσεις (Πίνακας 1)¹:

Πίνακας 1: Συσχέτιση μεταξύ συμπτωμάτων, σπυρομετρικής σταδιοποίησης και κινδύνου παροξύνσεων¹.

Στάδιο ΧΑΠ με βάση τη σπυρομέτρηση	4	C	D	≥2	Ιστορικό Παροξύνσεων
	3			1	
	2	A	B	0	
	1				
		mMRC 0-1 CAT < 10	mMRC ≥ 2 CAT ≥ 10		

Με αυτή την κατάταξη η θεραπεία της σταθερής νόσου διακρίνεται στα γενικά θεραπευτικά μέτρα (Πίνακας 2) και στη φαρμακευτική αγωγή (Πίνακας 3)

Πίνακας 2: Γενικά θεραπευτικά μέτρα για την αντιμετώπιση των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ¹.

Ομάδα	ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ	ΣΥΝΙΣΤΩΜΕΝΟ
A	<ul style="list-style-type: none">• ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ• ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΠΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ	ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ
B, C, D	<ul style="list-style-type: none">• ΔΙΑΚΟΠΗ ΚΑΠΝΙΣΜΑΤΟΣ• ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΙΟΥ ΤΗΣ ΓΡΙΠΠΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ• ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ	ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ

4.3 Θεραπεία παροξύνσεων

Με τον όρο παρόξυνση της ΧΑΠ εννοούμε ένα οξύ γεγονός το οποίο χαρακτηρίζεται από επιδείνωση των αναπνευστικών συμπτωμάτων του ασθενούς, πέραν της μεταβλητότητας που αυτά εμφανίζουν από μέρα σε μέρα, και το οποίο απαιτεί τροποποίηση της αγωγής που ήδη ελάμβανε ο άρρωστος. Ο αντίκτυπος στην υγεία του ασθενούς είναι σοβαρός διότι οι παροξύνσεις σχετίζονται με αύξηση της θνητότητας, ειδικά εάν απαιτείται νοσηλεία του αρρώστου, αλλά επίσης επιταχύνουν τη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας⁹⁰. Επιπλέον, επιφέρουν πολύ ψηλό κοινωνικοοικονομικό κόστος⁹¹.

Η συχνότερη αιτία παρόξυνσης είναι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, ιογενούς ή βακτηριακής αιτιολογίας⁹². Επίσης, η ατμοσφαιρική ρύπανση μπορεί να προκαλέσει παρόξυνση της νόσου, ενώ όχι και τόσο σπάνια ως αιτία αναγνωρίζεται η διακοπή ή η μη συμμόρφωση στη θεραπεία εκ μέρους των ασθενών. Ενώ κάποιοι ασθενείς παρουσιάζουν πολύ αραιά παροξύνσεις, υπάρχει μία κατηγορία ασθενών με φαινότυπο συχνών παροξύνσεων, δηλαδή ≥ 2 παροξύνσεις ετησίως. Αρκετά συχνά στην κλινική πράξη, τα συμπτώματα μίας παρόξυνσης πρέπει να διαφοροδιαγιγνώσκονται από τα αντίστοιχα που

προκαλούνται λόγω πνευμονίας, πνευμονικής εμβολής, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, πνευμοθώρακα και πλευριτικής συλλογής.

Πίνακας 3: Φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των ασθενών με σταθερή ΧΑΠ¹.

Ομάδα ασθενούς	1η επιλογή
A	βραχείας δράσης βήτα-2 αγωνιστής κατ'επίκληση ή βραχείας δράσης αντιχολινεργικό κατ'επίκληση
B	μακράς δράσης βήτα-2 αγωνιστής ή μακράς δράσης αντιχολινεργικό
C	εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές + μακράς δράσης βήτα-2 αγωνιστής ή εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές + μακράς δράσης αντιχολινεργικό
D	εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές + μακράς δράσης βήτα-2 αγωνιστής ή εισπνεόμενο κορτικοστεροειδές + μακράς δράσης αντιχολινεργικό

Η εκτίμηση της σοβαρότητας μίας παρόξυνσης μπορεί να γίνει με διάφορα μέσα¹:

- Η παλμική οξυμετρία βοηθά στη διάγνωση της αναπνευστικής ανεπάρκειας και στη ρύθμιση της οξυγονοθεραπείας.
- Η μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος είναι απαραίτητη επί υποψίας υπερκαπνίας ($\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$), καθώς και για την εκτίμηση της οξεοβασικής ισορροπίας⁹³.
- Η ακτινογραφία θώρακος βοηθά στον αποκλεισμό άλλων διαγνώσεων.
- Το ηλεκτροκαρδιογράφημα συντελεί στη διάγνωση συνύπαρξης καρδιολογικών προβλημάτων.

Ο σκοπός της θεραπείας των παροξύνσεων είναι εκτός από τη βελτίωση της κλινικής κατάστασης του ασθενούς, η πρόληψη μελλοντικών παρόμοιων επεισοδίων. Ανάλογα με

τη σοβαρότητα της παρόξυνσης και της υποκείμενης νόσου, ο ασθενής μπορεί να λάβει αγωγή σε εξωτερική βάση ή ενδονοσοκομειακά. Οι ενδείξεις για ενδονοσοκομειακή νοσηλεία είναι οι εξής¹:

- Έντονη συμπτωματολογία, π.χ. ξαφνική εγκατάσταση δύσπνοιας ηρεμίας
- Σοβαρή υποκείμενη ΧΑΠ
- Εγκατάσταση κυάνωσης ή περιφερικού οιδήματος
- Αποτυχία αρχικής αντιμετώπισης της παρόξυνσης σε εξωτερική βάση
- Παρουσία σημαντικής συννοσηρότητας
- Φαινότυπος συχνών παροξύνσεων
- Μεγάλη ηλικία
- Ανεπαρκής φροντίδα κατ'οίκον.

Για τη θεραπεία μίας παρόξυνσης πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η σοβαρότητα των συμπτωμάτων, η οξυγόνωση του ασθενούς και η ακτινολογική εικόνα. Επί αναπνευστικής ανεπάρκειας επιβάλλεται η χορήγηση οξυγόνου. Τα βρογχοδιασταλτικά χορηγούνται σε μεγαλύτερη δοσολογία και συχνότητα σε σχέση με τη χορήγηση τους επί σταθερής νόσου. Είναι δυνατόν να χρειαστεί η χορήγηση συστηματικών κορτικοστεροειδών, ενώ αντιβιοτικά ενδείκνυνται όταν υπάρχουν σημεία λοιμώξεως. Επιπρόσθετα, η χρήση μη επεμβατικού αερισμού έχει πολύ καλά αποτελέσματα ειδικά σε περιπτώσεις υπερκαπνίας. Σε κάθε περίπτωση πρέπει να παρακολουθείται η θρέψη και η λήψη υγρών από τον ασθενή, ενώ η αντιπηκτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη δεν πρέπει να παραλείπεται όπου υπάρχει ένδειξη. Τέλος, επειδή είναι συχνές διάφορες συνυπάρχουσες νόσου, όπως π.χ. αρρυθμίες, καρδιακή ανεπάρκεια κλπ, αυτές θα πρέπει να ρυθμίζονται και να παρακολουθούνται τουλάχιστον καθόλη τη διάρκεια της παρόξυνσης¹.

Η νοσηλεία του ασθενούς σε μονάδα εντατικής θεραπείας θα πρέπει να γίνεται εφόσον υπάρχουν αλλαγές του επιπέδου συνείδησης (σύγχυση, λήθαργος, κώμα), ή εμμένουσα και επιδεινούμενη υποξυγοναιμία παρά την εφαρμοζόμενη θεραπεία, καθώς και σε περιπτώσεις αναπνευστικής οξέωσης ($\text{pH} < 7.25$) παρά τη χρήση μη επεμβατικού αερισμού. Επίσης, νοσηλεία στην εντατική ενδείκνυται επί αιμοδυναμικής αστάθειας και ανάγκης για επεμβατικό αερισμό¹.

4.4 Συμπεράσματα

Διάφορες θεραπευτικές στρατηγικές, φαρμακευτικές και μη, είναι διαθέσιμες πλέον για τη θεραπεία της ΧΑΠ. Η θεραπεία διακρίνεται σε αυτή της σταθερής ΧΑΠ και σε αυτή επί παροξύνσεως. Χρειάζεται συνεργασία εκ μέρους τόσο των λειτουργών υγείας όσο και των ίδιων των ασθενών για την επίτευξη των καλύτερων δυνατών αποτελεσμάτων. Επίσης, απαιτείται συνεργασία μεταξύ των πνευμονολόγων και ιατρών άλλων ειδικοτήτων, π.χ. καρδιολόγων, καθώς η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από σημαντική συν-νοσηρότητα. Τα βήματα πρόόδου που έγιναν τα τελευταία χρόνια σχετικά με τη διάγνωση και έγκαιρη θεραπεία της νόσου αποτελούν ελπίδα ότι στο μέλλον η θνητότητα της ΧΑΠ θα μειωθεί ακόμη περισσότερο.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5

ΧΑΠ και συν-νοσηρότητες

5.1 Γενικά

Η ΧΑΠ συχνά συνυπάρχει με άλλες παθήσεις οι οποίες έχουν και σημαντικό αντίκτυπο στην πρόγνωση των ασθενών. Κάποιες από αυτές αναπτύσσονται ανεξάρτητα από τη ΧΑΠ, ενώ κάποιες άλλες έχουν κοινούς προδιαθεσικούς παράγοντες με τη ΧΑΠ ή αναπτύσσονται εξαιτίας της ΧΑΠ. Είναι πιθανό η συστηματική φλεγμονή που χαρακτηρίζει τη ΧΑΠ να είναι το υπόβαθρο πάνω στο οποίο αναπτύσσονται κάποιες άλλες συν-νοσηρότητες⁹⁴. Ανεξάρτητα με την αιτιολογία των διάφορων συνοδών παθήσεων, κατά τη θεραπεία ενός ασθενούς με ΧΑΠ πρέπει πάντοτε να παρακολουθούνται και να θεραπεύονται και οι τυχόν συν-νοσηρότητες. Οι διάφορες παθολογικές καταστάσεις μπορεί να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε στάδιο ΧΑΠ και συχνά η διαφοροδιάγνωση της συμπτωματολογίας δεν είναι εύκολη.

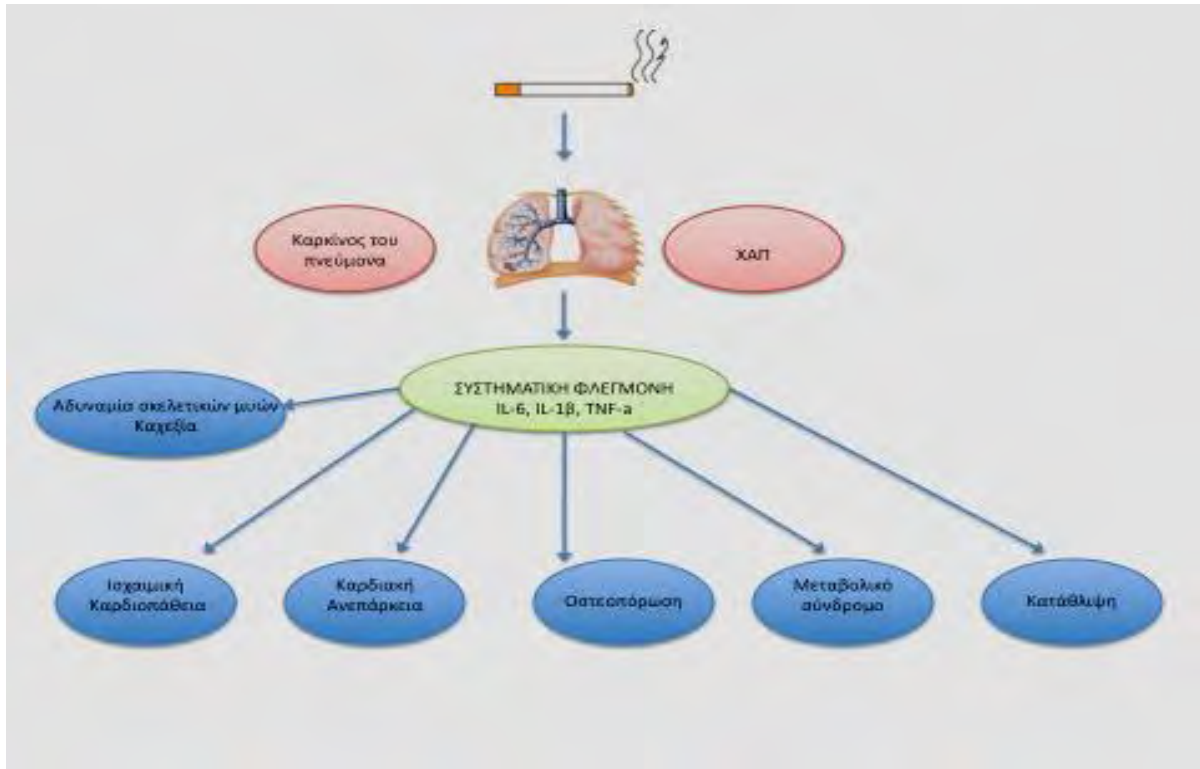
Είναι ήδη γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν, συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, μεγαλύτερη συχνότητα μυϊκής καχεξίας, οστεοπόρωσης, στεφανιαίας νόσου, συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας, κατάθλιψης, καρκίνου του πνεύμονα⁹⁵ (Εικόνα 1).

5.2 Συν-νοσηρότητες

Καχεξία

Εκτός από το τυπικό σύμπτωμα της δύσπνοιας, οι ασθενείς με ΧΑΠ χαρακτηρίζονται από περιορισμό της ικανότητας για άσκηση. Αυτός δεν έχει σχέση μόνο με τη μειωμένη αναπνευστική λειτουργία των ασθενών, αλλά επίσης και με τις συστηματικές εκδηλώσεις της νόσου όπως π.χ. η απώλεια βάρους και ειδικότερα η απώλεια μυϊκής μάζας. Έχει βρεθεί ότι ο δείκτης μάζας σώματος (BMI) και οι δείκτες συστηματικής φλεγμονής σχετίζονται με τη θνητότητα εξαιτίας ΧΑΠ σε ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου¹³. Μειωμένη τιμή σωματικού βάρους σε ασθενείς με ΧΑΠ έχει βρεθεί σε ποσοστό μέχρι και 49%⁹⁶. Παρόλα αυτά, μετρώντας μόνο το σωματικό βάρος είναι δυνατό να υποεκτιμηθεί ο βαθμός απώλειας της μυϊκής μάζας, καθώς μπορεί το συνολικό βάρος του ασθενούς να είναι εντός φυσιολογικών ορίων. Η συνήθης αντιμετώπιση της μυϊκής καχεξίας είναι η χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής και η παραπομπή του ασθενούς σε πρόγραμμα πνευμονικής αποκατάστασης ή έστω η παρότρυνση του για σωματική άσκηση.

Εικόνα 1: ΧΑΠ και συννοσηρότητες



Οστικές διαταραχές

Η οστεοπόρωση έχει αναγνωριστεί ως συστηματική επιπλοκή της ΧΑΠ. Χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική μάζα, ευθραυστότητα των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων. Η προκλινική κατάσταση που οδηγεί στην οστεοπόρωση καλείται οστεοπενία. Η οστεοπόρωση ανευρίσκεται συχνά στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και στα ηλικιωμένα άτομα, αλλά επίσης και σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις όπως οι ασθενείς με ΧΑΠ. Ποσοστό ασθενών που μπορεί να αγγίζει και το 60% έχει βρεθεί να παρουσιάζουν ΧΑΠ και ταυτόχρονα και οστεοπόρωση⁴⁵.

Καρδιαγγειακά προβλήματα

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις μαζί με τον καρκίνο του πνεύμονα συνιστούν συνολικά τα 2/3 των αιτιών θανάτου στους ασθενείς με ΧΑΠ⁹⁷. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι όσο πιο μειωμένη είναι η τιμή του FEV₁ τόσο πιο μεγάλη είναι η πιθανότητα θνητότητας λόγω καρδιαγγειακών προβλημάτων⁹⁸. Κύριοι εκπρόσωποι αυτής της κατηγορίας προβλημάτων

είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η στεφανιαία νόσος και η κολπική μαρμαρυγή.

Κατάθλιψη

Η κατάθλιψη αλλά και το άγχος είναι σημαντικές συν-νοσηρότητες για τους ασθενείς με ΧΑΠ. Είναι συχνότερα στα άτομα νεαρής ηλικίας, θηλυκού γένους, στους καπνιστές και στα άτομα με καρδιαγγειακά προβλήματα, ενώ βρέθηκε ότι σχετίζονται με φτωχή πρόγνωση των ασθενών⁹⁹.

Καρκίνος του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η συχνότερη αιτία θανάτου ανάμεσα στους ασθενείς με ήπια ΧΑΠ¹⁰⁰. Συχνά καθυστερεί η διάγνωση του, και ανακαλύπτεται όταν ήδη έχει καταστεί εκτεταμένη νόσος. Τα μη ειδικά συμπτώματα με τα οποία παρουσιάζεται, συντελούν ώστε να παραμένει αδιάγνωστος για αρκετό χρονικό διάστημα.

Μεταβολικό σύνδρομο και σακχαρώδης διαβήτης

Βρέθηκε ότι είναι συχνότερα στους ασθενείς με ΧΑΠ συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, ενώ επηρεάζουν αρνητικά και την πρόγνωση των ασθενών¹⁰¹.

5.3 Συμπεράσματα

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά παρουσιάζουν και άλλες συνοδές παθήσεις, οι οποίες επιβαρύνουν τη γενική τους πρόγνωση. Γενικά μιλώντας, η αντιμετώπιση των διάφορων συν-νοσηροτήτων δεν διαφέρει σημαντικά στα άτομα με ΧΑΠ σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, καθώς επίσης και η αντιμετώπιση της ΧΑΠ επί ύπαρξης συνοδών παθήσεων δεν αλλάζει ιδιαίτερα. Η καλύτερη κατανόηση εκ μέρους της επιστημονικής κοινότητας της υποκείμενης συστηματικής φλεγμονής στη ΧΑΠ, θα διευρύνει τον τρόπο αντιμετώπισης των ατόμων με ΧΑΠ. Είναι απαραίτητο πάντοτε ο θεράπων ιατρός να έχει κλινική υποψία για τις διάφορες συνοδές παθήσεις και να αντιμετωπίζει τους ασθενείς με ΧΑΠ ως άτομα με πολυσυστηματική φλεγμονώδη αντίδραση. Αυτή η προσέγγιση θα μειώσει τη θνητότητα που παρουσιάζει η ΧΑΠ και η οποία οφείλεται κυρίως στα καρδιαγγειακά προβλήματα και στον καρκίνο του πνεύμονα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6

Επιδημιολογία της ΧΑΠ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Το κοινωνικοοικονομικό κόστος που προκαλεί είναι πολύ βαρύ, τόσο για τους ίδιους τους ασθενείς, όσο και για τις οικογένειες τους. Συνήθως ο επιπολασμός της ΧΑΠ είναι ανάλογος με την καπνιστική συνήθεια. Εντούτοις σε διάφορα μέρη του κόσμου, με άλλοτε άλλο βαθμό ατμοσφαιρικής ρύπανσης, επαγγελματικής έκθεσης και ρύπανσης των εσωτερικών χώρων, η απόδοση της ΧΑΠ στο κάπνισμα διαφέρει¹.

6.1 Επιπολασμός

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στις διάφορες χώρες παρουσιάζει μεγάλη διακύμανση κυρίως λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας που ακολουθήθηκε για τον υπολογισμό του στις διάφορες μελέτες. Τα διαφορετικά διαγνωστικά κριτήρια που εφαρμόζονται και η διαφορετική αναλυτική προσέγγιση, δυσκολεύουν ακόμη περισσότερο την εξαγωγή συμπερασμάτων ως προς το μέγεθος του προβλήματος παγκοσμίως. Γενικά, στις διάφορες μελέτες όπου γίνεται τεκμηρίωση και καταγραφή της ΧΑΠ με βάση την καταγραφή εκ μέρους των ασθενών, ανευρίσκονται τα χαμηλότερα αποτελέσματα. Για παράδειγμα, σε διάφορες έρευνες το ποσοστό ανέρχεται μέχρι το 6%, εφόσον ο επιπολασμός υπολογίζεται ανάλογα με τις απαντήσεις των συμμετεχόντων⁸. Αυτό βέβαια καταδεικνύει και το μεγάλο βαθμό υποδιάγνωσης της νόσου ακόμα και σήμερα. Παρά τις αναφερόμενες δυσκολίες, κάποια συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν σε σχετική ασφάλεια. Έτσι, έχει βρεθεί ότι η νόσος είναι συχνότερη στους καπνιστές και πρώην καπνιστές, στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 40 ετών και στους άντρες^{8,102}. Αξίζει να σημειωθεί ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ στους μη καπνιστές κυμαίνεται σε ποσοστό 3-11%¹⁰³.

6.2 Νοσηρότητα

Η μέτρηση της νοσηρότητας συνήθως γίνεται με την καταγραφή των επισκέψεων στους γιατρούς, των επισκέψεων στο τμήμα επειγόντων και των νοσηλειών, όλα απότοκα της ίδιας υποκείμενης νόσου.

Τα δεδομένα νοσηρότητας της ΧΑΠ, όπως γενικά συμβαίνει και με τις υπόλοιπες νόσους, δεν είναι διαθέσιμα για ανάλυση, σε αντίθεση με τα αντίστοιχα της θνησιμότητας. Εντούτοις, από τα ήδη υπάρχοντα στοιχεία φαίνεται ότι η νοσηρότητα λόγω ΧΑΠ αυξάνεται με την αύξηση της ηλικίας των ασθενών¹⁰⁴. Επιπρόσθετα, καθώς η ΧΑΠ συνοδεύεται συχνά από άλλες παθολογικές καταστάσεις, π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδη διαβήτη κ.α, η συνολική νοσηρότητα των ατόμων που πάσχουν από ΧΑΠ επιπλέκεται και από αυτές τις συν-νοσηρότητες.

6.3 Θνησιμότητα

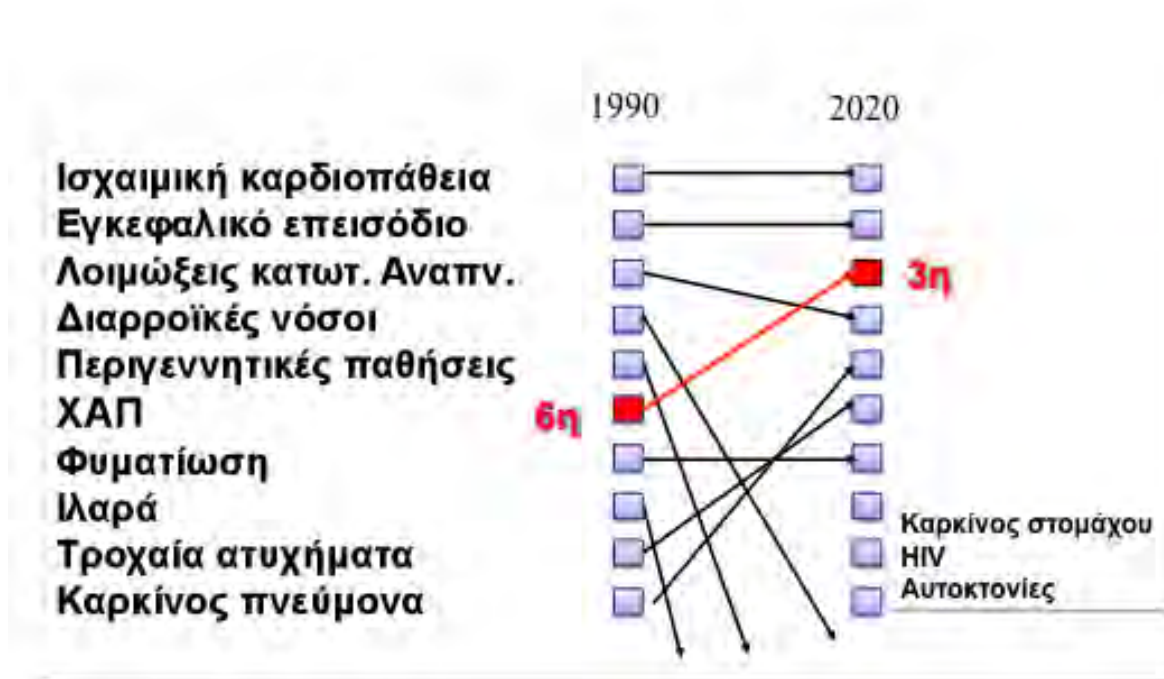
Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας ανακοινώνει ετησίως παγκόσμια στατιστικά σχετικά με τη θνησιμότητα των διαφόρων παθήσεων. Στην τελευταία ταξινόμηση των ασθενειών (ICD 10), οι θάνατοι από ΧΑΠ και συναφείς παθήσεις φέρουν τους κωδικούς J42-46. Χρειάζεται προσοχή στην ανάλυση των στατιστικών θνησιμότητας καθώς μπορεί κάποιες διαγνώσεις να μην είναι σωστές ή να υποδιαγιγνώσκονται. Αρκετά συχνά, ενώ η ΧΑΠ είναι η κύρια αιτία θανάτου ενός ατόμου, μπορεί να δηλώνεται λανθασμένα στο πιστοποιητικό θανάτου ως συνοδός πάθηση που συντέλεσε στο θάνατο, ή ακόμη και να παραλείπεται τελείως από το πιστοποιητικό¹⁰⁵. Παρόλα αυτά, ενώ η νόσος ήταν η 6η αιτία θανάτου το 1990, προβλέπεται ότι θα ανέβει στην 3η θέση παγκοσμίως το έτος 2020¹⁰⁶ (Εικόνα 1), ενώ μία άλλη πρόβλεψη με γνώμονα το έτος 2030 την κατατάσσει ότι θα είναι στην 4η θέση⁴. Για αυτή τη μεγάλη θνησιμότητα οφείλεται η επιδημία του καπνίσματος και η μειωμένη θνησιμότητα εξαιτίας άλλων καταστάσεων που επικρατούσαν στο παρελθόν, π.χ. λοιμώξεις.

6.4 Κοινωνικοοικονομικό κόστος

Η ΧΑΠ είναι αιτία μεγάλου οικονομικού κόστους στον τομέα υγείας. Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, τα συνολικά άμεσα κόστη των παθήσεων του αναπνευστικού υπολογίζονται στο 6% επί του συνόλου του προϋπολογισμού υγείας. Η ΧΑΠ είναι υπεύθυνη για το 56% του πιο πάνω κόστους (38.6 δισεκατ. ευρώ)¹⁰⁷. Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ σε σχέση με τη μακροχρόνια ρύθμιση της νόσου, έχουν μεγαλύτερο οικονομικό κόστος. Επίσης, στο συνολικό κόστος της νόσου θα πρέπει να υπολογίζεται και το έμμεσο κόστος το οποίο προκύπτει από τις οικογένειες και γενικότερα τα άτομα που φροντίζουν τους ασθενείς με ΧΑΠ. Επιπρόσθετα, εκτός από το κόστος νοσηλείας και θεραπείας, τα άτομα με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια έχουν μειωμένη παραγωγικότητα και απουσιάζουν συχνά

από την εργασία τους λόγω της νόσου. Ακόμη, σε τελικά στάδια ΧΑΠ, το άτομο πιθανό να

Εικόνα 1: Πρόβλεψη της μεταβολής της θνησιμότητας εξαιτίας της ΧΑΠ¹⁰⁶



είναι ανίκανο να εργαστεί και να αναγκαστεί να λάβει πρόωρη σύνταξη.

Σχετικά με τις κοινωνικές επιπτώσεις της νόσου, αυτές μπορούν να υπολογιστούν με το δείκτη DALY (Disability-Adjusted Life Year)¹⁰⁶. Ο δείκτης DALY για μια συγκεκριμένη πάθηση είναι το άθροισμα των ετών που χάνονται λόγω πρόωρης θνητότητας και των ετών με αναπηρία, προσαρμοσμένα στη σοβαρότητα της αναπηρίας. Το 1990 η ΧΑΠ ήταν η 12η σε σειρά αιτία για DALYs χαμένα παγκοσμίως, ενώ το έτος 2030 αναμένεται να είναι στην 7η θέση της σχετικής κατάταξης⁴.

6.5 Συμπεράσματα

Η ΧΑΠ είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως. Επιφέρει μεγάλο οικονομικό κόστος και έχει αρνητικές κοινωνικές επιδράσεις. Το κάπνισμα είναι ο πλέον αναγνωρισμένος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη της νόσου, ενώ σε μη καπνιστές, άλλοι παράγοντες όπως η ατμοσφαιρική ρύπανση και η έκθεση σε άλλους βλαπτικούς εισπνεόμενους παράγοντες συντελεί στη μεγάλη επίπτωση της νόσου.

6.6 Αναγκαιότητα της μελέτης

Στην Κύπρο δεν έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα μελέτες για τον προσδιορισμό του επιπολασμού καπνίσματος στον ενήλικο πληθυσμό. Από εκτιμήσεις Διεθνών Οργανισμών το ποσοστό καπνίσματος στον ενήλικο πληθυσμό ανέρχεται σε 23.1% (7.6% στις γυναίκες και 38.5% στους άνδρες)¹⁰⁸. Σύμφωνα με την έρευνα υγείας που πραγματοποιήθηκε από τη Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου¹⁰⁹ σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 2,925 νοικοκυριών (8,345 άτομα) παγκύπρια, ποσοστό 26.5% ατόμων ηλικίας 15 ετών και άνω δήλωσαν ότι καπνίζουν καθημερινά και 3.6% περιστασιακά. Οι άνδρες δήλωσαν ότι καπνίζουν καθημερινά σε ποσοστό 39.2% έναντι 14.3% των γυναικών. Η μεγαλύτερη συχνότητα καπνίσματος καταγράφηκε στις ηλικίες 25-54 ετών με ποσοστό 38.7%¹⁰⁹. Μελέτη του Διεθνούς Ινστιτούτου για το Περιβάλλον και τη Δημόσια Υγεία σε συνεργασία με το πανεπιστήμιο Harvard¹¹⁰ που πραγματοποιήθηκε σε δείγμα μαθητών γυμνασίου και λυκείου παγκύπρια έδειξε ότι τα ποσοστά καπνιστών ηλικίας 15-18 ετών ανέρχονται στο 36.8% για τους άρρενες και στο 23.2% στα κορίτσια της ηλικίας αυτής. Σε παρόμοια μελέτη, ο επιπολασμός καπνίσματος στις ηλικίες 12-15 ήταν 6% παγκύπρια (σε δείγμα 1,085 μαθητών) ενώ για τις ηλικίες 15-18 ετών ανήλθε στο 24% (σε δείγμα 767 μαθητών)¹¹¹. Τα ευρήματα αυτά είναι ιδιαίτερα ανησυχητικά αφού παρατηρείται αύξηση του επιπολασμού καπνίσματος ανάμεσα στους εφήβους και ιδιαίτερα στις γυναίκες 15-19 ετών (5.7% των γυναικών ηλικίας 15-19 ετών κάπνιζαν συστηματικά κατά το 2003¹¹² ενώ κατά το 2006 το ποσοστό ανήλθε στο 10.7%¹¹⁰). Ο αυξημένος επιπολασμός καπνίσματος στην εφηβική ηλικία πιθανότατα θα οδηγήσει σε αύξηση του επιπολασμού του καπνίσματος στην ενήλικη ζωή με συνεπακόλουθη την αύξηση των επιπτώσεων του καπνίσματος στην υγεία του πληθυσμού. Με δεδομένο ότι το κάπνισμα αποτελεί τον κυριότερο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας¹ και η νόσος αναμένεται μέχρι το 2020 να αποτελέσει την 3^η κύρια αιτία θανάτου παγκόσμια κρίθηκε απαραίτητη η διεξαγωγή της παρούσας μελέτης σε επιλεγμένο πληθυσμό ενήλικων καπνιστών.

6.7 Σκοπός της μελέτης

Ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η μέτρηση του επιπολασμού της ΧΑΠ σε αντιπροσωπευτικό δείγμα του πληθυσμού παγκύπρια ώστε να αναγνωρισθεί το μέγεθος

του προβλήματος της ΧΑΠ και να εξεταστούν επιμέρους παράμετροι που σχετίζονται με τη νόσο.

6.8 Ερευνητικά ερωτήματα

Ειδικότερα η μελέτη καλείται να απαντήσει στα ακόλουθα ερωτήματα:

- α) Ποιος είναι ο επιπολασμός της ΧΑΠ παγκύπρια;
- β) Ποιοι είναι οι κύριοι παράγοντες κινδύνου που ευθύνονται για την ανάπτυξη της νόσου στον Κυπριακό πληθυσμό;
- γ) Σε ποιο βαθμό αναγνωρίζεται η νόσος από τους ιατρούς που έρχονται σε επαφή με άτομα που πάσχουν από ΧΑΠ;
- δ) Σε ποιο βαθμό οι ασθενείς που πάσχουν από ΧΑΠ αναγνωρίζουν τα συμπτώματα της νόσου;
- ε) Ποιες είναι οι κύριες συν-νοσηρότητες που συνυπάρχουν στα άτομα με ΧΑΠ;

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7

Επιπολασμός της ΧΑΠ στην Κύπρο

7.1 Υλικό και μέθοδοι

Η παρούσα μελέτη επιπολασμού (cross-sectional study) πραγματοποιήθηκε σε αστικές και αγροτικές περιοχές καλύπτοντας όλη την ελεύθερη Κύπρο. Ο πληθυσμός της Κύπρου κατά το 2008 σύμφωνα με τη Στατιστική Υπηρεσία¹¹³ ανήλθε σε 796,900 κατοίκους από τους οποίους 415,800 ήταν ηλικίας 35 ετών και άνω (στις περιοχές που ελέγχει το κυπριακό κράτος). Για το σχεδιασμό και τη διεξαγωγή της μελέτης ακολουθήθηκε η πιο κάτω μεθοδολογία:

Η επιλογή του πληθυσμού της μελέτης πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο της τυχαίας στρωματοποιημένης δειγματοληψίας (stratified random sampling). Τα στρώματα ήταν η γεωγραφική κατανομή και η ηλικία του πληθυσμού. Η πρώτη φάση επιλογής του δείγματος αφορούσε την αντιπροσωπευτική επιλογή των αστικών και αγροτικών περιοχών από ολόκληρη την Κύπρο. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιήθηκε το αρχείο γεωγραφικής ταξινόμησης της Στατιστικής Υπηρεσίας Κύπρου¹¹⁴ στο οποίο υπάρχει η κωδικοποίηση όλων των περιοχών. Στην Κύπρο ως αστικές περιοχές ορίζονται αυτές με πληθυσμό $\geq 30,000$ κατοίκων και αγροτικές με πληθυσμό $< 30,000$ κατοίκων¹¹⁴. Με βάση την κατανομή αυτή επιλέχθηκαν τυχαία οι αστικές και αγροτικές περιοχές κατά επαρχία.

Η δεύτερη φάση επιλογής του δείγματος αφορούσε την επιλογή πρώην και νυν καπνιστών ηλικίας 35 ετών και άνω με ιστορικό καπνίσματος τουλάχιστον 100 τσιγάρων. Για την επιλογή επαρκούς δείγματος ατόμων για συμμετοχή στη μελέτη έγιναν οι ακόλουθες υποθέσεις:

Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία¹¹⁵⁻¹²⁰ ο επιπολασμός της ΧΑΠ κυμαίνεται διεθνώς ανάμεσα σε 4-10%. Χρησιμοποιώντας ως διάστημα εμπιστοσύνης $(1-\alpha) = 95\%$ και τυπικό σφάλμα = 2.8%, το απαιτούμενο δείγμα ήταν 1,200 άτομα. Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία^{121,122}, περί του 50% των ατόμων αρνούνται να συμμετάσχουν σε επιδημιολογικές μελέτες. Επιπλέον, υποθέτοντας ότι ποσοστό 45% των ατόμων δεν θα πληρούσαν τα κριτήρια για συμμετοχή

στη μελέτη, ή δεν θα μπορούσαν να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση ή θα είχαν μη αποδεκτή σπιρομέτρηση, υπολογίστηκε ότι απαιτούνταν 2,940 νοικοκυριά να προσεγγιστούν. Για το σκοπό της μελέτης αποφασίστηκε η συμμετοχή 3,000 νοικοκυριών.

Για την επιλογή των 3,000 νοικοκυριών εφαρμόστηκε η μέθοδος της τυχαίας δειγματοληψίας από τους τηλεφωνικούς καταλόγους κάθε επαρχίας. Σύμφωνα με τη Στατιστική Υπηρεσία¹²³ κατά το έτος 2008, υπήρχαν παγκύπρια σε λειτουργία 413,328 τηλεφωνικές γραμμές στις οποίες αντιπροσωπεύεται περισσότερο από το 90% των νοικοκυριών. Σε κάθε νοικοκυριό γίνονταν συνολικά τρεις τηλεφωνικές κλήσεις. Οι κλήσεις πραγματοποιούνταν από τις 9:00 π.μ. μέχρι τις 21:00 μ.μ. σε καθημερινή βάση (συμπεριλαμβάνονταν και τα Σαββατοκύριακα) ώστε να μπορούν να προσεγγιστούν και εργαζόμενοι οι οποίοι απουσιάζουν κατά τις πρωινές και απογευματινές ώρες.

Κατά την τηλεφωνική επικοινωνία χρησιμοποιήθηκαν τα ακόλουθα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη:

α) ηλικία > 35 ετών, β) κάπνισμα τουλάχιστον 100 τσιγάρων και γ) συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη (Παράρτημα 1). Για όσα άτομα πληρούσαν τα πιο πάνω κριτήρια προγραμματίστηκε κατ' οίκον επίσκεψη σε διάστημα δύο εβδομάδων από την τηλεφωνική επικοινωνία. Σε όλες τις κατ' οίκον επισκέψεις συμμετείχε πνευμονολόγος και νοσηλεύτρια.

Κατά τη διάρκεια της κατ' οίκον επίσκεψης επιβεβαιώνονταν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη, ενώ ταυτόχρονα, όσα άτομα πληρούσαν έστω και ένα από τα κριτήρια αποκλεισμού (Παράρτημα 1) αποκλείονταν από τη μελέτη. Στα κριτήρια αποκλεισμού περιλαμβάνονταν νοσήματα του αναπνευστικού, παθήσεις που αποκλείουν τη διενέργεια σπιρομέτρησης (πρόσφατο έμφραγμα ή πνευμονική εμβολή) ή τη λήψη βρογχοδιασταλτικών. Μετά από προφορικές και γραπτές εξηγήσεις που αφορούσαν το σκοπό και της σημασία της μελέτης ζητείτο από τους συμμετέχοντες έγγραφη συγκατάθεση για συμμετοχή τους στη μελέτη. Ακολούθως συμπλήρωναν ένα ερωτηματολόγιο το οποίο περιελάμβανε εκτός από τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά, ιστορικό καπνιστικής συνήθειας και ιστορικό για συμπτώματα από το αναπνευστικό, άλλα νοσήματα και παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ (Παράρτημα 1).

Όλα τα άτομα υποβάλλονταν σε μέτρηση του ύψους και βάρους με συγκεκριμένη ζυγαριά (SECA 700 Mechanical Scale, GMBH & co.kg) και υψόμετρο (SECA Height Rod, GMBH &

co.kg) και ακολούθως γινόταν προσδιορισμός του Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) (kg/m^2) και κατηγοριοποίηση των ατόμων στις ακόλουθες κατηγορίες: $< 20\text{kg}/\text{m}^2$, $20\text{-}24.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, $25\text{-}29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$, $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$. Τέλος τα άτομα υποβάλλονταν σε σπιρομέτρηση πριν και 15 λεπτά μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικού. Χρησιμοποιήθηκε σαλβουταμόλη σε δόση 200 μg (Ventolin; GlaxoSmithKline, Middlesex, UK), υπό μορφή εισπνεόμενου σπρέι σε συνδυασμό με αεροθάλαμο. Οι σπιρομετρήσεις πραγματοποιούνταν με τα σπιρόμετρα Spirolab II (Medical International Research, Rome, Italy) σύμφωνα με τις οδηγίες της Αμερικανικής Θωρακικής Εταιρείας (ATS)¹²⁴. Πραγματοποιούνταν μέχρι και οκτώ αναπνευστικές προσπάθειες ώστε να επιτευχθούν τρεις τεχνικά αποδεκτές σπιρομετρήσεις στις οποίες οι δύο καλύτερες τιμές των FEV_1 και FVC να μην ξεπερνούν σε απόκλιση μεταξύ τους τα 150 ml. Καθημερινά και πριν την έναρξη των σπιρομετρήσεων, γινόταν βαθμονόμηση των σπιρομέτρων με τη χρήση σύριγγας 3L, ώστε να επιβεβαιώνεται η ακρίβεια των μετρήσεων μέσα στα όρια του $\pm 3\%$. Δύο πνευμονολόγοι εκτιμούσαν ανεξάρτητα τα αποτελέσματα των σπιρομετρήσεων στο τέλος κάθε μέρας. Σε ποσοστό 97% οι έλεγχοι βαθμονόμησης των σπιρομέτρων ήταν στα αποδεκτά όρια (50 ml με σύριγγα 3L) σύμφωνα με τα κριτήρια της ATS¹²⁴. Επίσης, 94% των σπιρομετρήσεων που διενεργήθηκαν πληρούσαν τα ποιοτικά κριτήρια (τρεις αποδεκτές αναπνευστικές προσπάθειες και αναπαραγωγικότητα των FEV_1 και FVC στα 150 ml)¹²⁴.

Σπιρομετρικά κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΑΠ

Για τους σκοπούς της μελέτης, η διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε στα κριτήρια ταξινόμησης της GOLD¹ 2008 σύμφωνα με τα οποία: $\text{FEV}_1 / \text{FVC} < 70\%$ μετά από βρογχοδιαστολή, και επιπλέον με την προϋπόθεση ότι το τεστ αναστρεψιμότητας παρουσιάζει $< 12\%$ και $< 200 \text{ ml}$ βελτίωση στην FEV_1 σε σύγκριση με την προ βρογχοδιαστολής τιμή της. Η βαρύτητα της ΧΑΠ ταξινομήθηκε με βάση τις τιμές της FEV_1 μετά βρογχοδιαστολή στις ακόλουθες κατηγορίες¹:

Στάδιο I:	Ήπια απόφραξη:	FEV_1 (% του προβλεπόμενου) $\geq 80\%$
Στάδιο II:	Μέτρια απόφραξη:	$50 \leq \text{FEV}_1 < 80\%$
Στάδιο III:	Σοβαρή απόφραξη:	$30 \leq \text{FEV}_1 < 50\%$
Στάδιο IV:	Πολύ σοβαρή απόφραξη:	$\text{FEV}_1 < 30\%$ ή $\text{FEV}_1 < 50\%$ και παρουσία χρόνιας αναπνευστικής ανεπάρκειας.

Σε όλα τα στάδια ο λόγος FEV₁ / FVC είναι < 70%

Δεοντολογία- βιοηθική

Το πρωτόκολλο της μελέτης εγκρίθηκε από την Εθνική επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου με αριθμό μητρώου: ΕΕΒΚ/ΕΠ/2007/30 (παράρτημα 2).

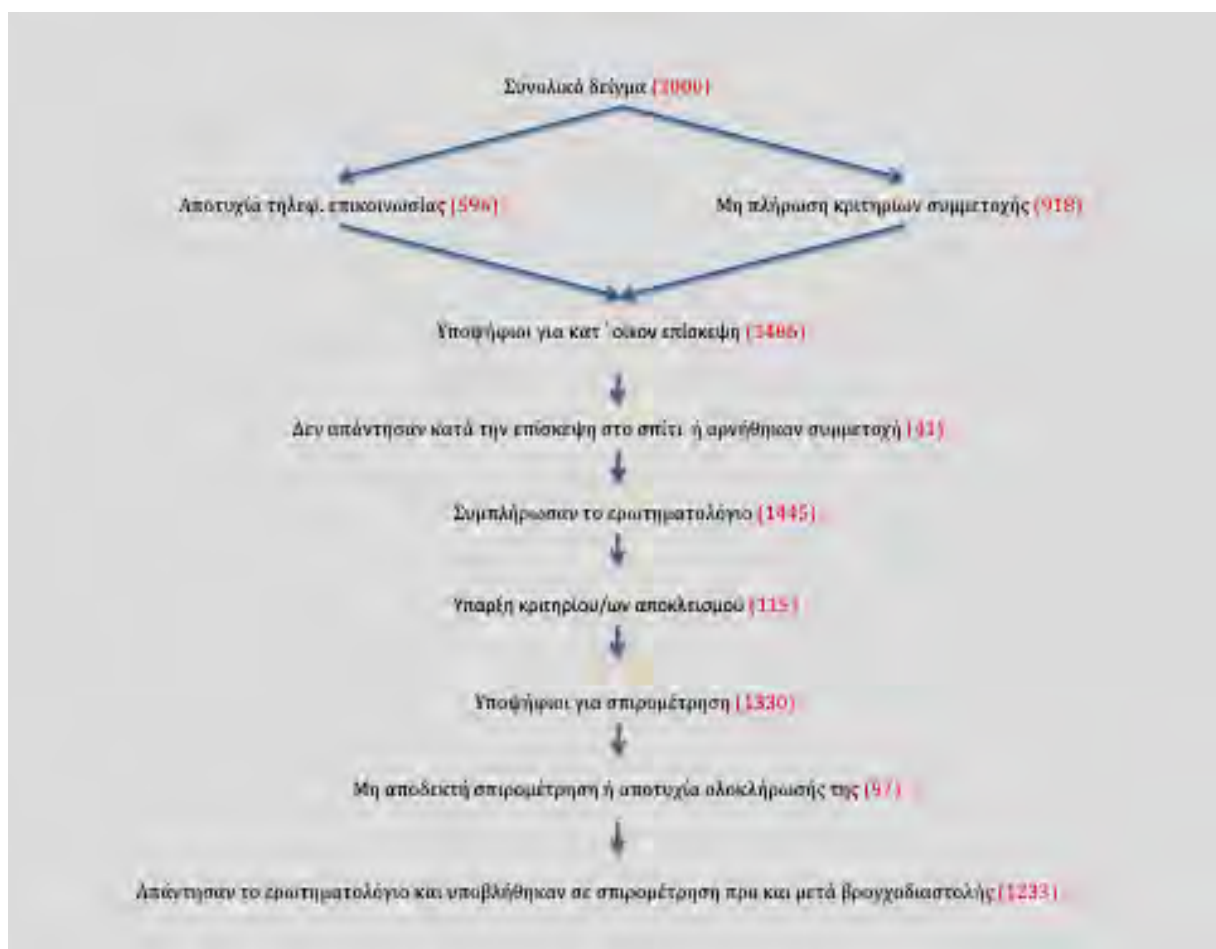
Στατιστική ανάλυση

Για τη στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των αποτελεσμάτων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 17 (SPSS Co Chicago, IL, USA)¹²⁵. Οι συνεχείς μεταβλητές εκφράστηκαν ως μέσοι όροι ± τυπικές αποκλίσεις (mean ± SD), ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως συχνότητες και ποσοστά. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05.

Για κατηγορικές μεταβλητές με δύο μεταβλητές έγινε έλεγχος με το Κριτήριο t (t-test). Για περισσότερες από δύο ομάδες έγινε έλεγχος με τη χρήση της Ανάλυσης Διασποράς (Analysis of variance) ANOVA τόσο με ένα, όσο και με δύο παράγοντες. Επιπλέον, στις περιπτώσεις που βρέθηκε στατιστική σημαντικότητα, έγινε post-hoc ανάλυση με το τεστ Dunnett's T3, για να διερευνηθούν οι διάφορες κατηγορίες. Για τον έλεγχο κατηγορικών μεταβλητών από τις οποίες δύο είναι ανεξάρτητες και μία εξαρτημένη χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ² (χ² test). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ εκφράστηκε ως ποσοστό της συχνότητας της νόσου στο δείγμα του πληθυσμού της μελέτης. Ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (multiple logistic regression analysis) χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της σημαντικότητας συγκεκριμένων παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ. Οι ανεξάρτητες μεταβλητές που εξετάστηκαν ήταν οι ακόλουθες: φύλο, ηλικία, ΔΜΣ, ΡΥΣ (πακετοέτη), μορφωτικό επίπεδο, επαγγελματική έκθεση και συμπτώματα από τα αναπνευστικό (δύσπνοια, συριγμός και βήχας). Η διάγνωση ΧΑΠ αποτέλεσε την εξαρτημένη μεταβλητή στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης που κατασκευάστηκε. Η ερμηνεία των αποτελεσμάτων έγινε με το λόγο των εκτιμώμενων πιθανοτήτων (odds ratio-OR) με διαστήματα εμπιστοσύνης 95% (confidence intervals - C.I.).

7.2 Αποτελέσματα

Στο πρώτο στάδιο της διαδικασίας επιλογής του δείγματος υπολογίστηκε ότι θα έπρεπε να προσεγγιστούν τηλεφωνικά 3,000 άτομα παγκύπρια. Από αυτά, 1,514 άτομα (50.5%) αποκλείστηκαν είτε γιατί δεν απάντησαν στις τηλεφωνικές κλήσεις είτε γιατί δεν πληρούσαν τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη. Από τα υπόλοιπα 1,486 άτομα αποκλείστηκαν 41 (ποσοστό 2.7%) είτε γιατί απουσίαζαν κατά την προγραμματισμένη επίσκεψη κατ' οίκον, είτε γιατί αρνήθηκαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Ακόμα 115 άτομα (7.9%) αποκλείστηκαν κατά τη διάρκεια συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου γιατί πληρούσαν τουλάχιστον ένα από τα κριτήρια αποκλεισμού για συμμετοχή στη μελέτη (Διάγραμμα 1). Από τα 1,330 άτομα, 15 (1.1%) αρνήθηκαν να υποβληθούν σε σπιρομέτρηση, και 82 άτομα (6.2%) είχαν μη αποδεκτή σπιρομέτρηση (εμφάνιση βήχα, ατελής αναπνευστική προσπάθεια, πρόωρος τερματισμός). Ο αριθμός ατόμων που συμμετείχαν τελικά στη μελέτη ανήλθε στους 1,233. Η μελέτη διενεργήθηκε μεταξύ των μηνών Φεβρουαρίου και Ιουνίου του έτους 2008.



Διάγραμμα 1. Διαδικασία που ακολουθήθηκε για τη στρατολόγηση του πληθυσμού της μελέτης (N= 1,233).

Από το σύνολο των 1,233 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη, η πλειονότητα (83.6%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία του πληθυσμού της μελέτης ήταν 59.9 έτη (SD = 11.4). Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων προήλθε από αστικά κέντρα (60.6%) και οι πλείστοι (54.4%) ήταν ενεργοί καπνιστές. Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμού της μελέτης, 471 άτομα είχαν συμπληρώσει μόνο την πρωτοβάθμια εκπαίδευση (38.2%). Η μέση τιμή του ΔΜΣ για το σύνολο των συμμετεχόντων ήταν 27.8 kg/m² (SD = 5.4), ενώ ο μέσος αριθμός PYS ήταν 52.0 (SD = 44.5). Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος παρουσιάζονται στον πίνακα 1.

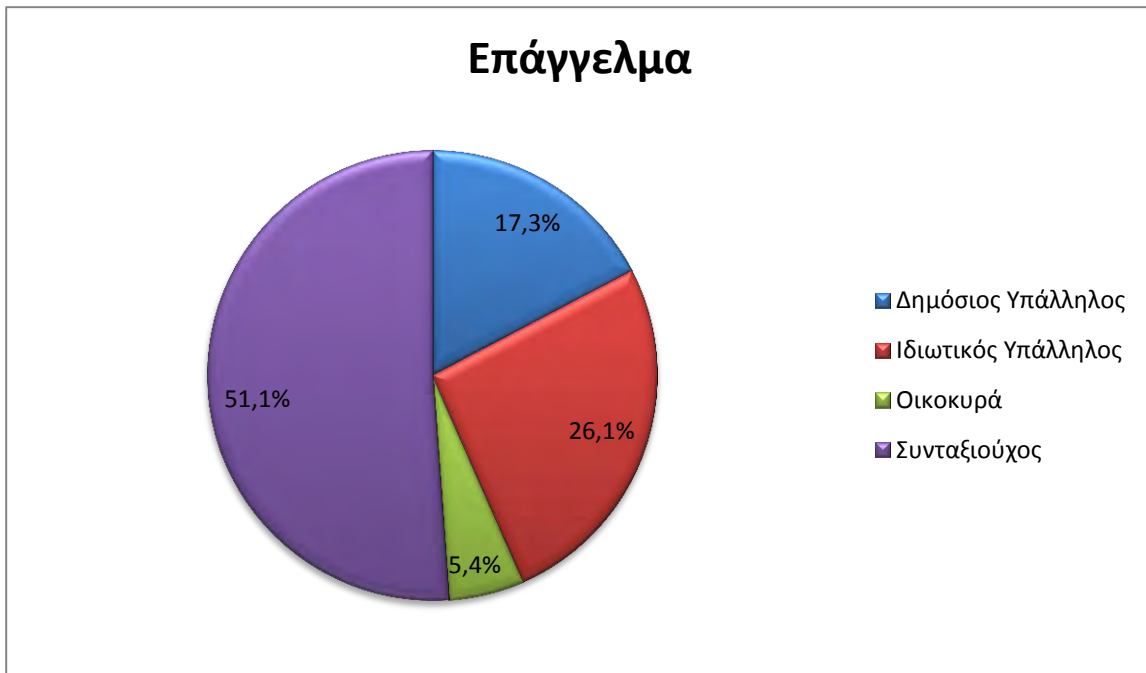
Πίνακας 1. Χαρακτηριστικά του πληθυσμού της μελέτης (N=1,233).

Φύλο	N (%)
Άνδρες	1,031 (83.6)
Γυναίκες	198 (16.1)
M/Δ	4 (0.3)
Ηλικία (έτη)	
35-50	280 (22.7)
51-70	717 (58.2)
≥ 71	233 (18.9)
M/Δ	3 (0.2)
Τόπος Διαμονής	
Αστικές περιοχές	747 (60.6)
Αγροτικές περιοχές	485 (39.3)
M/Δ	1(0.1)
ΔΜΣ (kg/m²)	
<18.5	8 (0.6)
18.5-24.9	334 (27.1)
25-29.9	552 (44.8)
≥ 30	336 (27.3)
M/Δ	3 (0.2)
Κάπνισμα	
Καπνιστές	671 (54.4)
Πρώην καπνιστές	562 (45.6)
M/Δ	0 (0.0)
Καπνιστική συνήθεια (PYS)	
< 15	209 (17.0)
≥ 15	1,024 (83.0)
M/Δ	0 (0.0)
Εκπαίδευση (έτη)	
πρωτοβάθμια (0-6)	471 (38.2)
δευτεροβάθμια-α' κύκλος (7-9)	167 (13.5)
δευτεροβάθμια- β' κύκλος (10-12)	387 (31.4)
τριτοβάθμια (≥ 13)	206 (16.7)

M/Δ	2 (0.2)
Σύνολο	1,233 (100.0)

ΔΜΣ = Δείκτης μάζας σώματος, M/Δ = μη διαθέσιμα δεδομένα

Στα διαγράμματα 2 και 3 παρουσιάζεται η κατανομή του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με το επάγγελμα και την οικογενειακή κατάσταση. Περισσότεροι από το 50% των συμμετεχόντων ήταν συνταξιούχοι ενώ ποσοστό 93.4% ήταν έγγαμοι.



Διάγραμμα 2. Κατανομή του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με το επάγγελμα (N= 1,233).



Διάγραμμα 3. Κατανομή του πληθυσμού της μελέτης σύμφωνα με την οικογενειακή κατάσταση (N= 1,233).

Όπως καταγράφεται στον πίνακα 2, οι άνδρες που συμμετείχαν στη μελέτη ήταν στατιστικά σημαντικά βαρύτεροι καπνιστές από τις γυναίκες (mean PYS: 56.4 vs 29.6, $p= 0.000$). Άτομα που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές καπνίζουν περισσότερο σε σύγκριση με αυτούς που διαμένουν σε αστικά κέντρα, εύρημα το οποίο επίσης είναι στατιστικά σημαντικό (mean PYS: 56.9 vs 49, $p= 0.004$). Όπως αναδείχθηκε από την post hoc ανάλυση, άτομα ηλικίας 71 ετών και άνω ήταν βαρύτεροι καπνιστές σε σύγκριση με τα άτομα ηλικίας 35-50 ετών και 51-70 ετών, εύρημα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($p= 0.000$).

Πίνακας 2. Καπνιστική συνήθεια εκφρασμένη σε PYS ως προς το φύλο, ηλικία, τόπο διαμονής και μορφωτικό επίπεδο του πληθυσμού της μελέτης (N= 1,233).

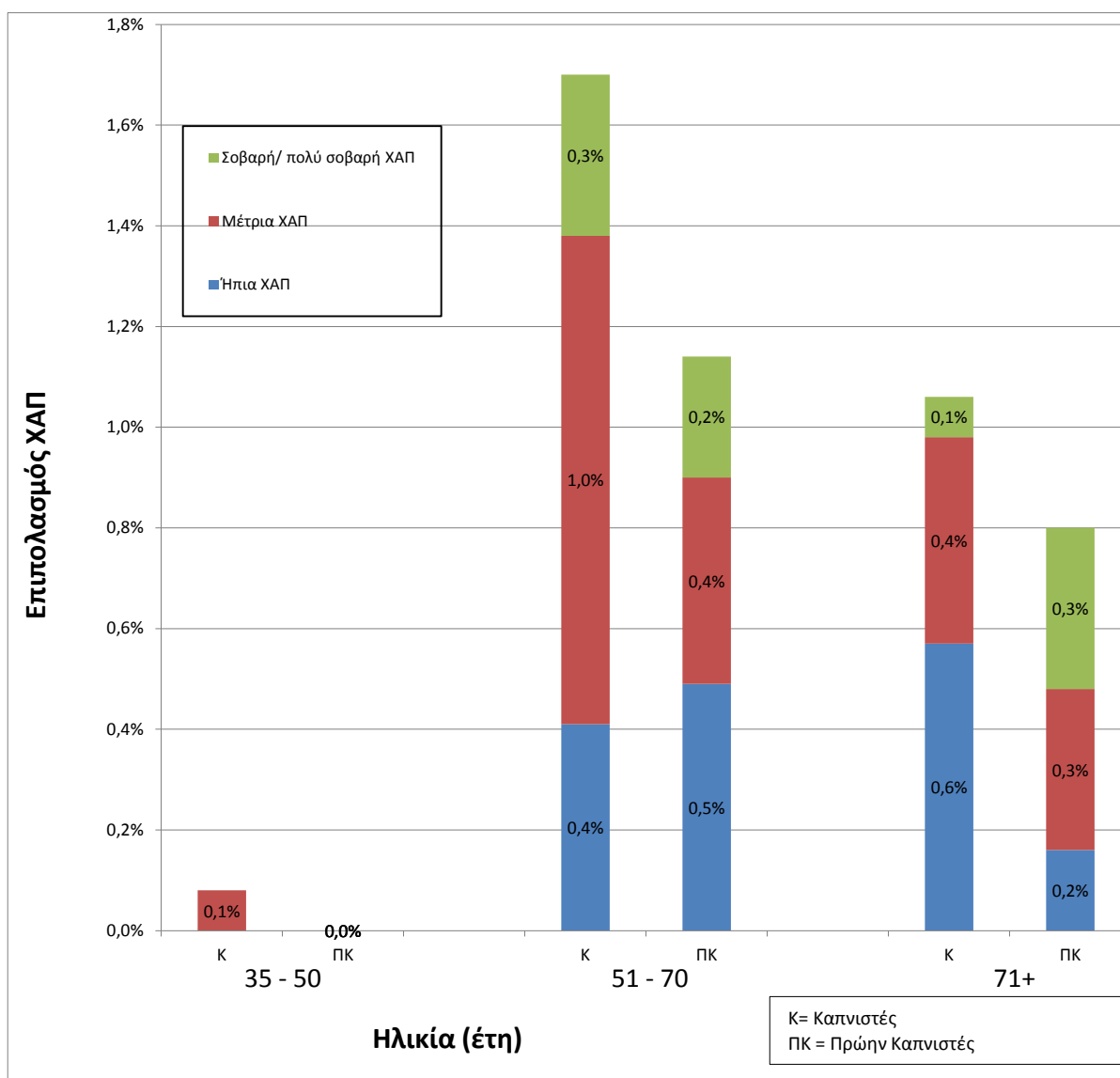
	Mean PYS	P-value
Φύλο		0.000
Άνδρες	56.4 ± 45.8	
Γυναίκες	29.6 ± 27.3	
Ηλικία (έτη)		0.000
35-50	34.3 ± 28.2	
51-70	55.6 ± 45.3	
≥ 71	62.7 ± 51.6	
Τόπος διαμονής		0.004
Αστικές περιοχές	49.0 ± 40.1	
Αγροτικές περιοχές	56.9 ± 50.1	
Εκπαίδευση (έτη)		0.000
0-6	61.7 ± 49.9	
7-9	52.1 ± 47.4	
10-12	46.8 ± 38.0	
≥ 13	40.4 ± 34.9	

Mean PYS = μέση τιμή πακετοετών

Όσον αφορά το μορφωτικό επίπεδο, η post hoc ανάλυση έδειξε ότι άτομα που είχαν συμπληρώσει μόνο έξι έτη στην πρωτοβάθμια εκπαίδευση ήταν βαρύτεροι καπνιστές σε σύγκριση με αυτούς που είχαν συμπληρώσει περισσότερα έτη μόρφωσης ($p=0.000$).

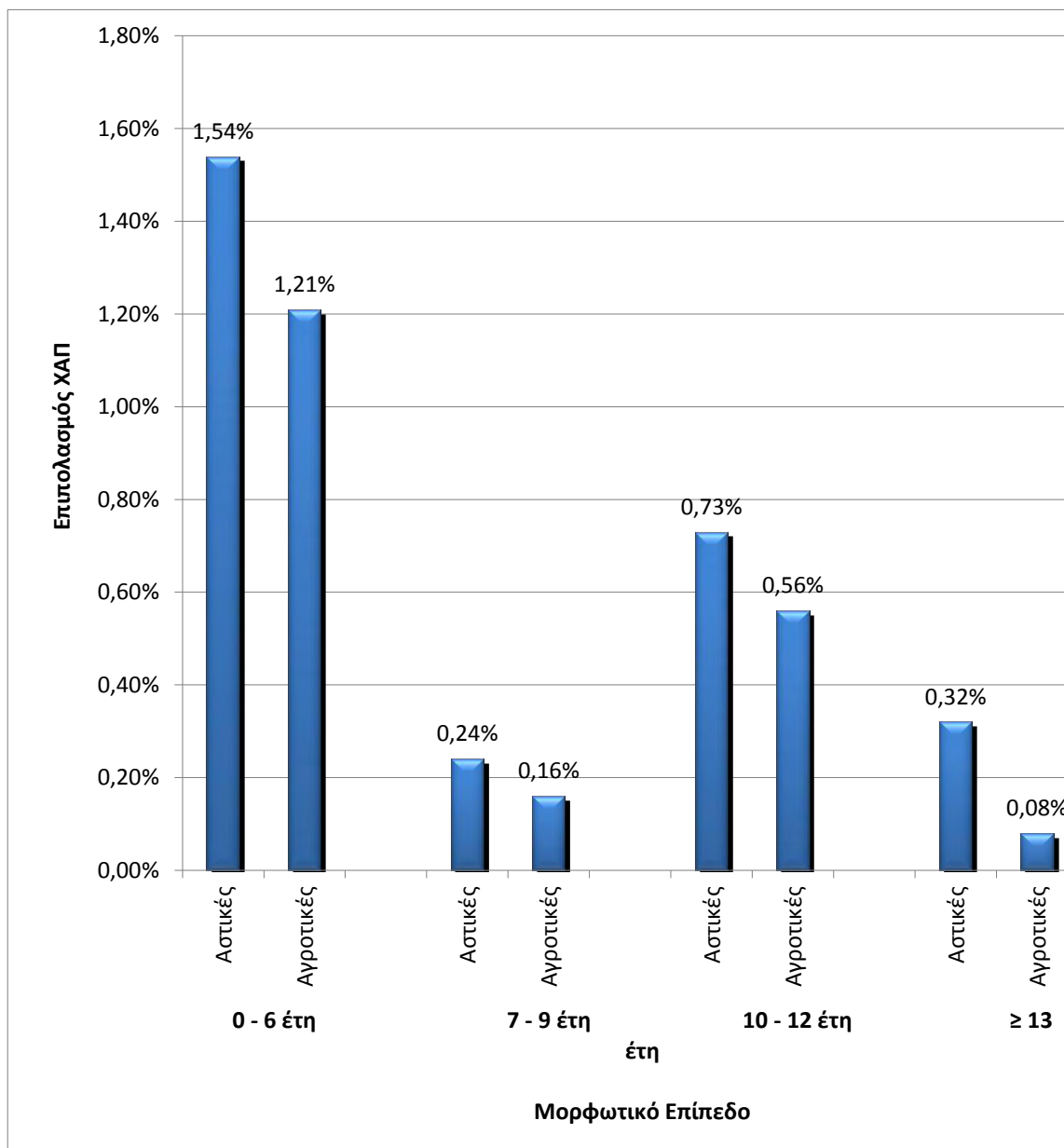
Επιπολασμός ΧΑΠ

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ σύμφωνα με τα διαγνωστικά κριτήρια που τέθηκαν για τη μελέτη ανήλθε σε 4.9% (60/1,233 άτομα). Στο Διάγραμμα 4 απεικονίζεται ο επιπολασμός της ΧΑΠ ως προς την ηλικία και την καπνιστική συνήθεια.



Διάγραμμα 4. Επιπολασμός της ΧΑΠ κατά ηλικιακή ομάδα και καπνιστική συνήθεια στον πληθυσμό της μελέτης (N= 1,233).

Ο επιπολασμός της ΧΑΠ ως προς τον τόπο διαμονής και το μορφωτικό επίπεδο παρουσιάζεται στο διάγραμμα 5.



Διάγραμμα 5. Επιπολασμός ΧΑΠ ως προς τον τόπο διαμονής και το μορφωτικό επίπεδο για τον πληθυσμό της μελέτης (N= 1,233).

Τόπος διαμονής:	Αστικές / Αγροτικές περιοχές
Μορφωτικό επίπεδο:	Συμπληρωμένα έτη μόρφωσης
0-6 έτη:	πρωτοβάθμια εκπαίδευση
7-9 έτη:	δευτεροβάθμια εκπαίδευση (α' κύκλος- γυμνάσιο)

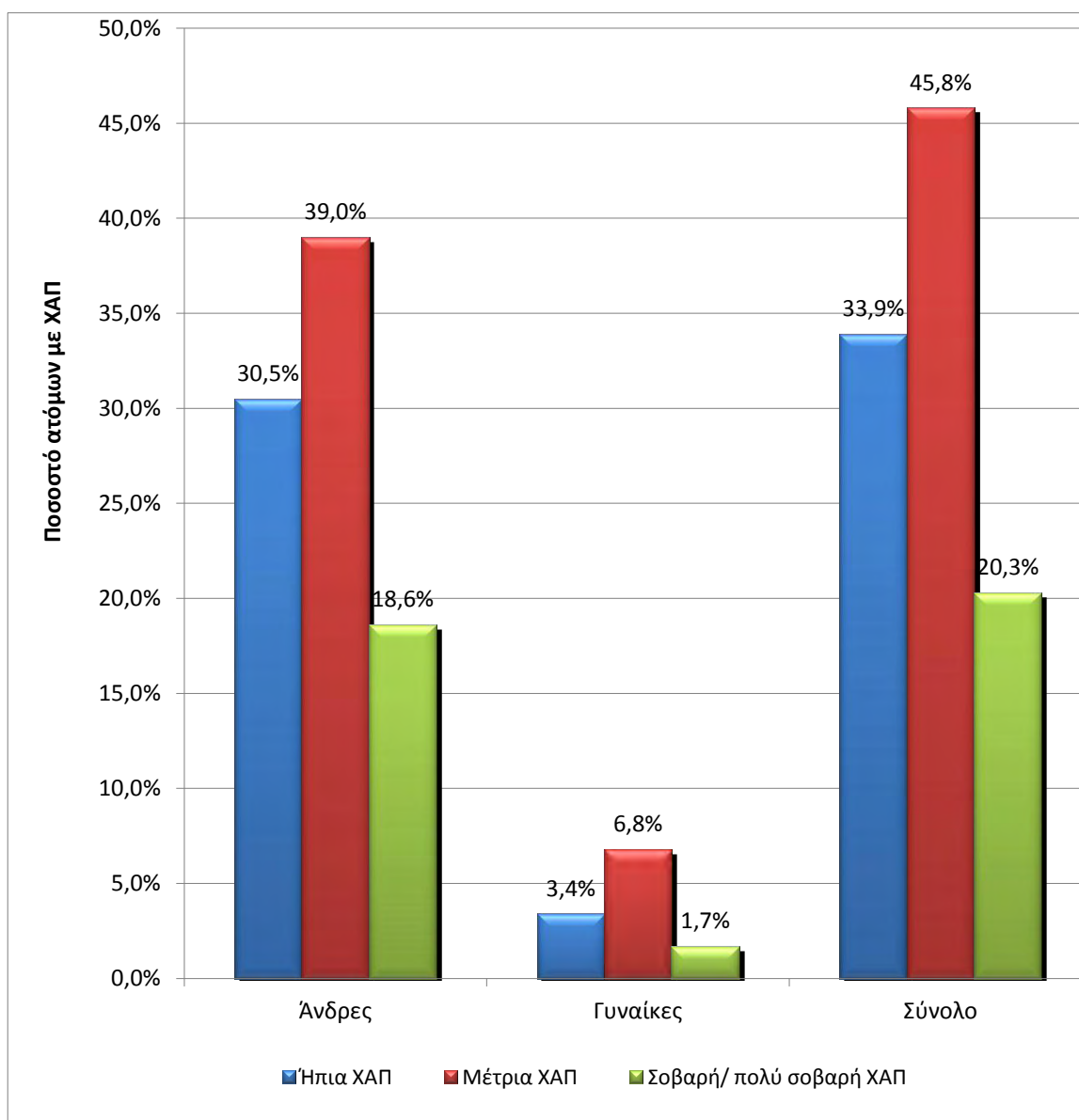
10-12 έτη:

δευτεροβάθμια εκπαίδευση (β' κύκλος- λύκειο)

≥ 13 έτη:

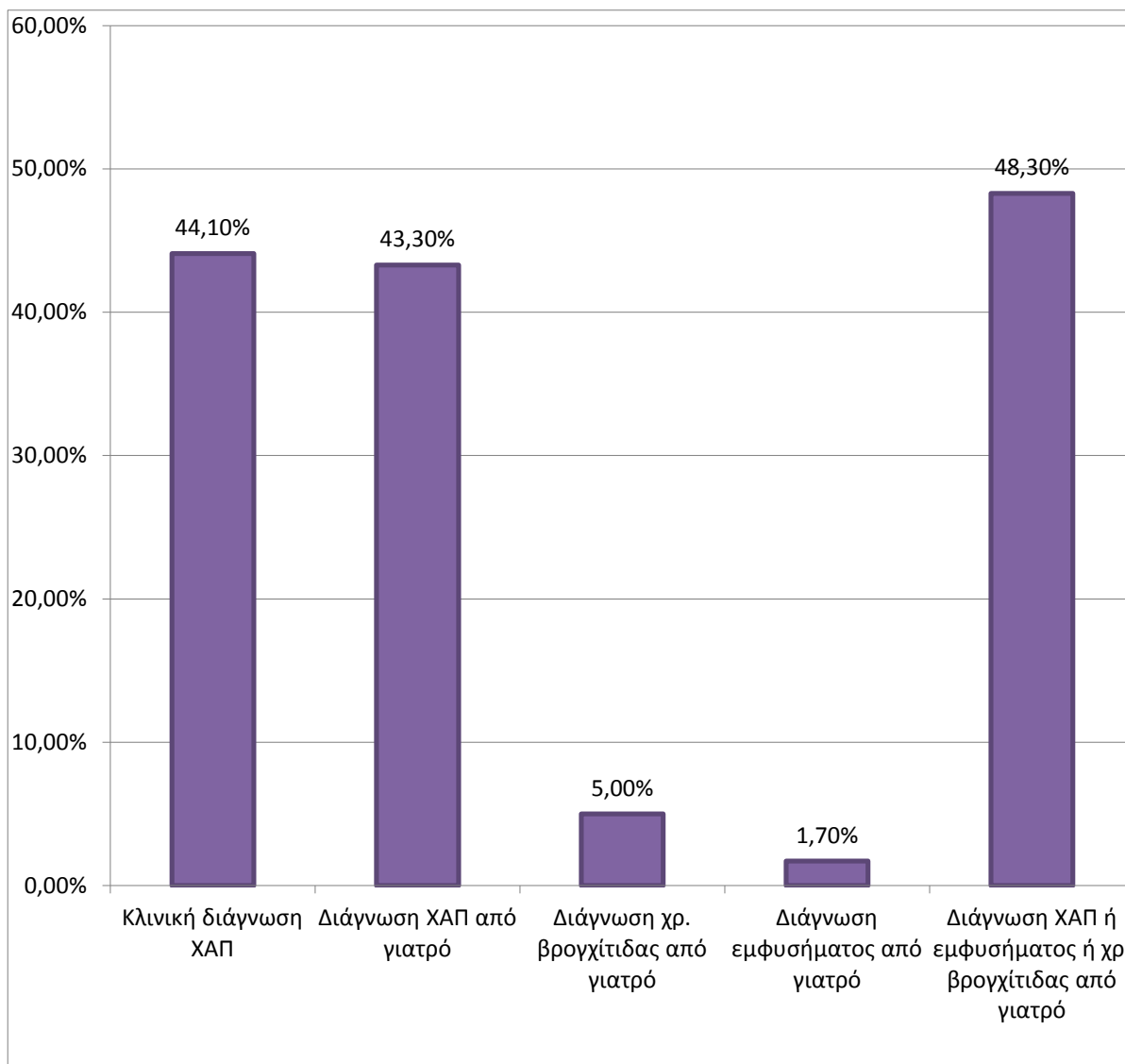
τριτοβάθμια εκπαίδευση (πανεπιστήμιο/ ΤΕΙ/ κολλέγιο)

Όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, 20 άτομα (33.3%) είχαν ήπιας βαρύτητας ΧΑΠ, 27 άτομα (45%) είχαν μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ ενώ 13 άτομα είχαν σοβαρή και πολύ σοβαρή νόσο (21.7%). Στο διάγραμμα 6 απεικονίζεται η σταδιοποίηση της ΧΑΠ ως προς φύλο για την ομάδα των ατόμων που πληρούσαν τα διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο.



Διάγραμμα 6. Σταδιοποίηση της ΧΑΠ ως προς το φύλο για τα άτομα που πληρούσαν τα σπυρομετρικά κριτήρια για ΧΑΠ.

Όπως φαίνεται στο Διάγραμμα 7, ποσοστό 44.1% των ατόμων που διαγνώστηκαν σπυρομετρικά με ΧΑΠ είχαν στο παρελθόν κλινική διάγνωση της νόσου ενώ στο 48.3% των ατόμων με διαγνωσμένη ΧΑΠ είχε τεθεί στο παρελθόν διάγνωση από ιατρό για ΧΑΠ.



Διάγραμμα 7. Ποσοστό ατόμων με σπυρομετρική διάγνωση ΧΑΠ στα οποία προϋπήρχε κλινική διάγνωση ή διάγνωση της νόσου από ιατρό.

Κλινική διάγνωση ΧΑΠ: Θετική απάντηση στην ερώτηση: «Είχατε καθόλου βήχα και απόχρεμψη (φλέγματα) τις περισσότερες μέρες για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά τη διάρκεια του χρόνου και για τουλάχιστον δύο συνεχόμενα χρόνια;»

Διάγνωση ΧΑΠ από ιατρό: Θετική απάντηση στην ερώτηση: «Σας έχει πει ποτέ ιατρός ότι πάσχετε από: α) χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, β) χρόνια βρογχίτιδα ή γ) εμφύσημα;»

Σύγκριση ανάμεσα στα άτομα με ΧΑΠ και χωρίς ΧΑΠ

Τα άτομα στα οποία τέθηκε η διάγνωση της ΧΑΠ με βάση τα σπιρομετρικά κριτήρια της μελέτης, ήταν μεγαλύτερης ηλικίας σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ (μέση ηλικία 67.5 Vs 59.6, εύρημα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($p= 0.000$). Επίσης, άτομα με ΧΑΠ ήταν στατιστικά σημαντικά βαρύτεροι καπνιστές σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ (Mean PYS 80.8 vs 50.6, $p= 0.001$), όπως φαίνεται στον Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Σύγκριση ασθενών με ΧΑΠ και χωρίς ΧΑΠ

	Ασθενείς με ΧΑΠ N= 60	Ασθενείς χωρίς ΧΑΠ N= 1,173	Σύνολο N= 1,233	P-value
ΔΜΣ (kg/m ²)	25.4 ± 3.9	27.9 ± 5.5	27.8 ± 5.4	0.000
Ηλικία (έτη)	67.5 ± 7.0	59.6 ± 11.4	59.9 ± 11.4	0.000
FEV ₁ (% pred)	67.7 ± 20.4	93.1 ± 17.3	91.9 ± 18.3	0.000
FVC (% pred)	82.0 ± 19.2	88.7 ± 16.7	88.4 ± 16.9	0.003
FEV ₁ /FVC	62.2 ± 8.2	84.2 ± 7.5	83.1 ± 8.9	0.000
Mean PYS	80.9 ± 65.3	50.6 ± 42.6	52.0 ± 44.5	0.001

ΔΜΣ= Δείκτης μάζας σώματος, Mean PYS= μέση τιμή πακετοετών

FEV₁: Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο

FVC: Βίαιη ζωτική χωρητικότητα

Ποσοστό 56.7% των ατόμων που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ είχαν συμπληρώσει μόνο την πρωτοβάθμια εκπαίδευση με το αντίστοιχο ποσοστό για άτομα χωρίς ΧΑΠ να είναι 37.4%, εύρημα στατιστικά σημαντικό ($p= 0.019$). Επίσης, τα άτομα με ΧΑΠ είχαν στατιστικά σημαντικά μικρότερο δείκτη μάζας σώματος σε σχέση με τα άτομα χωρίς ΧΑΠ (25.4 kg/m² Vs 27.9 kg/m², $p= 0.000$). Δεν βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα άτομα με και χωρίς ΧΑΠ όσον αφορά την έκθεση σε ατμοσφαιρική ρύπανση, την έκθεση σε καπνούς και επαγγελματική σκόνη με αντίστοιχες τιμές $p= 0.447, 0.127$ και 0.147 .

Όσον αφορά την παρουσία συν-νοσηρότητας, ποσοστό 65% των ατόμων με διαγνωσμένη σπυρομετρικά ΧΑΠ και 57.8% των ατόμων χωρίς ΧΑΠ ανέφεραν ότι έπασχαν από τουλάχιστον ένα άλλο χρόνιο νόσημα. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4, η παρουσία βρογχικού άσθματος ήταν συχνότερη στα άτομα με ΧΑΠ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ (ποσοστό 11.7% έναντι 4.3%) εύρημα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($p= 0.008$). Παρότι η παρουσία στεφανιαίας νόσου και κατάθλιψης ήταν συχνότερες ανάμεσα στα άτομα με ΧΑΠ σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΧΑΠ (ποσοστό 20% έναντι 15.1% για τη στεφανιαία νόσο και 6.7% έναντι 4.3% για την κατάθλιψη) εντούτοις δεν σημειώθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ($p= 0.307$ και 0.378 αντίστοιχα).

Πίνακας 4. Συν-νοσηρότητες στον πληθυσμό της μελέτης (N= 1,233).

Συν- νοσηρότητα	Ασθενείς με ΧΑΠ, N= 60 (%)	Ασθενείς χωρίς ΧΑΠ, N= 1,173 (%)	Σύνολο N= 1,233 (%)	P-value
Αρτηριακή υπέρταση	29/60 (48.3)	569/1169 (48.7)	598/1229 (48.7)	0.959
Στεφανιαία νόσος	12/60 (20.0)	177/1170 (15.1)	189/1230 (15.4)	0.307
Άσθμα	7/59 (11.9)	50/1157 (4.3)	57/1216 (4.7)	0.008
Σακχαρώδης διαβήτης	5/60 (8.3)	211/1169 (18.0)	216/1229 (17.6)	0.054
Κατάθλιψη	4/60 (6.7)	50/1169 (4.3)	54/1229 (4.4)	0.378

Στο μοντέλο πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης η ηλικία, ο βήχας με απόχρεμψη και η αυξημένη κατανάλωση καπνού εκφρασμένη ως πακετοέτη αναδείχθηκαν ως εκείνοι οι παράγοντες κινδύνου για τη διάγνωση της ΧΑΠ (πίνακας 5).

Πίνακας 5. Έλεγχος παραγόντων κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ με ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (multiple logistic regression analysis).

Παράγοντας κινδύνου	OR	95% C.I.	p value
Ηλικία	1.07	1.04-1.10	0.000
PYS	1.01	1.00-1.01	0.001
Βήχας	0.57	0.33-0.99	0.048

OR= Odds ratio

CI= 95% confidence interval (διάστημα εμπιστοσύνης)

PYS= πακετοέτη

7.3 Συζήτηση

Η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη που πραγματοποιήθηκε στην Κύπρο για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ σε αντιπροσωπευτικό δείγμα ολόκληρου του πληθυσμού με παγκύπρια γεωγραφική κάλυψη. Ο επιπολασμός της μελέτης ανήλθε στο 4.9% και ήταν μεγαλύτερος ανάμεσα στους άντρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (5.1% έναντι 3.5%).

Σύγκριση των αποτελεσμάτων της παρούσας μελέτης με αυτά άλλων μελετών

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών¹¹⁵⁻¹²⁰ που χρησιμοποίησαν σπιρομέτρηση για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ τα ποσοστά της νόσου κυμαίνονται μεταξύ 4-10%. Σε παρόμοια μεθοδολογικά μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα από τους Τζανάκη και συν.¹²⁶ ο επιπολασμός της νόσου ανήλθε στο 8.4%, ποσοστό αρκετά μεγαλύτερο από αυτό της παρούσας μελέτης. Σε δύο ακόμα μελέτες που διεξήχθησαν σε διαφορετικές περιοχές της Ελλάδας, ο επιπολασμός της ΧΑΠ ανήλθε στο 5.6% στη Βόρεια Ελλάδα¹²⁷ και στο 18.4% στην περιοχή της Θεσσαλίας¹²⁸. Σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε άλλες Μεσογειακές χώρες ο επιπολασμός της ΧΑΠ κυμάνθηκε από 6.9% και 7.5% στην Τουρκία¹²⁹ και Γαλλία¹³⁰ αντίστοιχα, σε 9.1% στην Ισπανία¹³¹ και 11%

στην Ιταλία¹¹⁶. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης PLATINO που πραγματοποιήθηκε σε πέντε χώρες της Λατινικής Αμερικής και αφορούσε άτομα 40 ετών και άνω ο επιπολασμός της ΧΑΠ κυμάνθηκε από 7.8% στην πόλη του Μεξικού μέχρι 19.7% στο Μοντεβιδέο¹³². Η μελέτη BOLD¹³³ που διεξάχθηκε σε 14 επιλεγμένες περιοχές διαφόρων χωρών σε άτομα 40 ετών και άνω και αφορούσε τον επιπολασμό της ΧΑΠ από τα στάδια II- IV έδειξε ότι ο επιπολασμός της ΧΑΠ σταδίου II και άνω ανήλθε συνολικά στο 10.1%¹⁰⁴ με διακυμάνσεις από 5.1% στη Γερμανία (Ανόβερο)¹³³ μέχρι 16.3% στη Νότιο Αφρική (Κέιπ Τάουν)¹²⁸. Όπως αναδεικνύεται στις περισσότερες μελέτες^{111,132,134,135,136} η διάγνωση της ΧΑΠ βασίστηκε στο κλάσμα $FEV_1/FVC < 70\%$ και δεν εφαρμόστηκε τεστ αναστρεψιμότητας. Σύμφωνα με αρκετούς συγγραφείς^{8,116,134,137,138} παρατηρείται μεγάλη διακύμανση στον επιπολασμό της ΧΑΠ. λόγω της διαφορετικής μεθοδολογίας που εφαρμόζεται, των διαγνωστικών κριτηρίων που εφαρμόζονται για την ταξινόμηση της νόσου (ATS¹³⁹, ERS¹³⁹, BTS¹⁴⁰, GOLD¹), την ηλικιακή κατανομή και την κατανομή κατά φύλο που περιλαμβάνονται σε κάθε μελέτη. Στην περίπτωση της παρούσας μελέτης αν εφαρμοστεί μόνο το κλάσμα $FEV_1/FVC < 70\%$ χωρίς το τεστ αναστρεψιμότητας σε καπνιστές ηλικίας ≥ 40 ετών, ο επιπολασμός της ΧΑΠ στην Κύπρο ανέρχεται στο 6.7%, εύρημα που είναι συγκρίσιμο με τα αποτελέσματα των πλείστων προαναφερθέντων μελετών^{126,127,129,130,132}.

Όπως αναδείχθηκε στη μελέτη οι άνδρες ήταν βαρύτεροι καπνιστές σε σύγκριση με τις γυναίκες (mean PYS: 56 έναντι 30) εύρημα το οποίο ήταν στατιστικά σημαντικό ($p = 0.000$). Επίσης καταγράφηκε μεγαλύτερος επιπολασμός της ΧΑΠ στους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (5.1% έναντι 3.5%) χωρίς ωστόσο αυτό να αναδειχθεί στατιστικά σημαντικό ($p = 0.337$). Σύμφωνα με τους Τζανάκη και συν.¹²⁶ ο επιπολασμός της ΧΑΠ ανήλθε σε 11.6% στους άνδρες και 4.8% στις γυναίκες. Στη μελέτη PLATINO¹³² καταγράφηκε ποσοστό 11.4% για τους άνδρες και 6.5% για τις γυναίκες στην πόλη του Μεξικού ενώ στο Σαντιάγο τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 24.2% και 12.1%. Σύμφωνα με τους Miravittles et al¹⁴¹ ο επιπολασμός της ΧΑΠ ανήλθε σε 15.1% στους άνδρες στην Ισπανία και στο 5.6% στις γυναίκες. Όπως υποστηρίζεται από τα αποτελέσματα άλλων μελετών το ανδρικό φύλο αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ λόγω της έκθεσης στον καπνό σε μικρότερη ηλικία και της βαρύτερης καπνιστικής συνήθειας σε σύγκριση με τις γυναίκες, αλλά και λόγω της επαγγελματικής έκθεσης^{142,143}.

Στην παρούσα μελέτη ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν υψηλότερος στα άτομα με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο (πρωτοβάθμια εκπαίδευση - γνώσεις δημοτικού) πιθανότατα λόγω της αυξημένης κατανάλωσης καπνού σε αυτή την ομάδα ατόμων σε σύγκριση με τα άτομα που είχαν υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο. Σύμφωνα με τη post-hoc ανάλυση αναδείχθηκε ότι το εύρημα αυτό ήταν στατιστικά σημαντικό (mean PYS: 61.7 ± 49.9 , $p= 0.000$) ανάμεσα στην ομάδα ατόμων με χαμηλό επίπεδο μόρφωσης και σε όλες τις υπόλοιπες ομάδες ατόμων με υψηλότερο επίπεδο εκπαίδευσης. Επίσης ο επιπολασμός της ΧΑΠ ήταν υψηλότερος στις αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με τις αστικές (5.2% έναντι 4.7%), χωρίς ωστόσο να αναδειχθεί στατιστική σημαντικότητα παρά την αυξημένη κατανάλωση καπνού στις αγροτικές περιοχές. Όπως ανέδειξε η μελέτη τα άτομα που προέρχονταν από αγροτικές περιοχές ήταν στατιστικά σημαντικά βαρύτεροι καπνιστές σε σύγκριση με αυτούς που ζούσαν σε αστικά κέντρα (mean PYS: 56.7 έναντι 49, $p= 0.004$). Παρόμοια ευρήματα βρέθηκαν και στη μελέτη των Τζανάκη και συν¹²⁶. στην οποία οι άνδρες που προέρχονταν από αγροτικές περιοχές κάπνιζαν περισσότερο από αυτούς που προέρχονταν από αστικές περιοχές (mean PYS: 41 έναντι 24, $p= 0.001$). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στις αγροτικές περιοχές ήταν υψηλότερος σε σύγκριση με τον αντίστοιχο στις αστικές περιοχές (9.1% έναντι 6%). Τα πιο πάνω αποτελέσματα υποστηρίζουν ότι το κάπνισμα αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου που ευθύνεται για τον αυξημένο επιπολασμό της ΧΑΠ στις αγροτικές περιοχές παρά την παρουσία και άλλων παραγόντων κινδύνου στις αστικές περιοχές όπως η ρύπανση της ατμόσφαιρας και της επαγγελματικής έκθεσης.

Σύμφωνα με τις συστάσεις της GOLD¹ και των ATS/ ERS¹³⁹ η διάγνωση της ΧΑΠ θα πρέπει να θεωρείται πιθανή στην παρουσία συμπτωμάτων από το αναπνευστικό (συμπεριλαμβανομένων βήχα και απόχρεμψης) και ιστορικού έκθεσης σε παράγοντες κινδύνου. Όπως αναδείχθηκε από τα αποτελέσματα της μελέτης, η ηλικία (OR 1.07;95% CI,1.04-1.10) η αυξημένη κατανάλωση τσιγάρων (OR 1.01, 95% CI 1.0-1.01) και ο βήχας με συνοδό απόχρεμψη (OR 0.57, 95% CI 0.33-0.99) αποτελούν παράγοντες κινδύνου για τη διάγνωση της ΧΑΠ. Παρόμοια ευρήματα αναφέρθηκαν από τους Minas και συν¹²⁸ ενώ σύμφωνα με τους Miravittles και συν¹⁴¹ η ηλικία, η αυξημένη κατανάλωση τσιγάρων και το μορφωτικό επίπεδο ήταν οι κύριοι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Στη μελέτη των Lindberg και συν¹³⁵ η ηλικία > 45 ετών, η καπνιστική συνήθεια και το οικογενειακό ιστορικό αποφρακτικής νόσου του πνεύμονα ήταν οι παράγοντες κινδύνου.

Όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, τα περισσότερα άτομα που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ είχαν ήπια και μέτρια νόσο¹ (33.3% στάδιο I και 45% στάδιο II) ενώ 20% των ατόμων κατά τη διάγνωση είχαν στάδιο III της νόσου. Τα αντίστοιχα ποσοστά στη μελέτη των Τζανάκη και συν¹²⁶ ήταν 57.4% και 25.3% για τα στάδια I και II ενώ σοβαρή νόσος διαγνώστηκε στο 16%.

Στη μελέτη των Minas και συν¹²⁸ που πραγματοποιήθηκε στο επίπεδο της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας, 26.3% των ατόμων που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ είχαν ήπια νόσο, 54.1% και 18.9% είχαν αντίστοιχα μέτρια και σοβαρή νόσο. Σε περαιτέρω ανάλυση του πληθυσμού της μελέτης ηλικίας 40 ετών και άνω, μέτριας απόφραξης ΧΑΠ (στάδιο II) βρέθηκε στο 47.4%. Αντίστοιχες μελέτες που χρησιμοποίησαν τα κριτήρια της GOLD για ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου, ανέφεραν ποσοστά μεταξύ 35.2% και 43.9%^{104,141,144}. Επίσης ο επιπολασμός της ΧΑΠ βρέθηκε στατιστικά σημαντικά υψηλότερος ανάμεσα σε καπνιστές που καπνίζουν συστηματικά σε σύγκριση με πρώην καπνιστές (3% έναντι 1.9%, $p=0.032$). Παρόμοια ευρήματα κατέγραψαν και οι Shahab και συν¹⁴⁴ με αντίστοιχα ποσοστά για νυν καπνιστές 19.3% και 15.2% για πρώην καπνιστές.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης ανέδειξαν τα σημαντικά προβλήματα της υποδιάγνωσης της νόσου και της μειωμένης αναγνώρισης των συμπτωμάτων της ΧΑΠ. Για την εκτίμηση της προηγούμενης διάγνωσης της νόσου από τους ιατρούς μετρήθηκε το ποσοστό της θετικής απάντησης στην ερώτηση: «Σας έχει πει ποτέ ο γιατρός ότι πάσχετε από, χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια»; Ποσοστό 48.3% των ατόμων που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ απάντησαν καταφατικά. Χαρακτηριστικό είναι ότι σε αρκετές μελέτες αναδεικνύεται η υποδιάγνωση της νόσου όπως στη μελέτη IBERPOC¹³¹ στην οποία σε ποσοστό 21.8% των ατόμων με ΧΑΠ είχε τεθεί στο παρελθόν διάγνωση της νόσου. Όπως έχουν δείξει άλλες μελέτες^{104,141,145,146} τα ποσοστά υποδιάγνωσης της νόσου κυμαίνονται μεταξύ 27-67%. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι σε περισσότερο από τους μισούς ασθενείς που πάσχουν από τη νόσο δεν αναγνωρίζεται έγκαιρα η παρουσία της από τους ιατρούς. Η εκτίμηση της αναγνώρισης των συμπτωμάτων της νόσου εκφράστηκε από την απάντηση στην ερώτηση: «Έχετε καθόλου βήχα και απόχρεμψη (φλέγματα) τις περισσότερες μέρες για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά τη διάρκεια του χρόνου και για τουλάχιστον δύο συνεχόμενα χρόνια;» Ποσοστό 55.9% των ατόμων που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ δήλωσαν ότι δεν είχαν συμπτώματα, εύρημα που υποδηλώνει τη μειωμένη αναγνώριση της νόσου από την πλευρά των ασθενών

με ΧΑΠ. Σύμφωνα με τους Zhong και συν¹³⁶ ποσοστό 35.3% των ατόμων που διαγνώστηκαν με ΧΑΠ ήταν ασυμπτωματικοί ενώ σε ποσοστό 35.1% δήλωσαν ότι είχε τεθεί στο παρελθόν διάγνωση της νόσου από ιατρό. Η μειωμένη αναγνώριση των συμπτωμάτων από τα άτομα που πάσχουν από ΧΑΠ πιθανότατα οφείλεται στο γεγονός ότι στα αρχικά στάδια της νόσου οι ασθενείς είναι ασυμπτωματικοί αλλά ακόμα και αν έχουν συμπτώματα (χρόνιος βήχας και φλέγματα) τα εκλαμβάνουν ως φυσιολογικό επακόλουθο του καπνίσματος και δεν τα αξιολογούν^{1,147}. Από το σύνολο των ατόμων που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ, ποσοστό 35.6% ανέφεραν ότι υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση στο παρελθόν, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό στη μελέτη των Zhong και συν¹³⁶ ήταν πολύ χαμηλότερο (6.5%). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα αναδρομικής μελέτης που ανέλυσε τους ιατρικούς φακέλους 5,039 ατόμων με ΧΑΠ στις Η. Π. Α. ποσοστό 32% των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΧΑΠ είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη σπιρομέτρηση το χρονικό διάστημα μεταξύ 2 ετών πριν μέχρι 6 μηνών μετά τη διάγνωση της νόσου¹⁴⁸.

Όσον αφορά στην παρουσία άλλων χρόνιων καταστάσεων, η μελέτη ανέδειξε ότι η Αρτηριακή Υπέρταση (Α.Υ.) και Στεφανιαία νόσος (ΣΝ) αποτελούν τις συχνότερες συνυπάρχουσες καταστάσεις με ποσοστά 48.3% και 20% αντίστοιχα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα άλλων μελετών η Α.Υ. συνυπάρχει με τη ΧΑΠ σε ποσοστά που κυμαίνονται μεταξύ 18-52%¹⁴⁹⁻¹⁵² ενώ η ΣΝ σε ποσοστά μεταξύ 13-65%^{13,149-152}. Ανάμεσα στις κύριες συν-νοσηρότητες αναδείχθηκε το βρογχικό άσθμα αφού συνυπήρχε σε ποσοστό 12% των διαγνωσμένων ατόμων με ΧΑΠ. Όπως αναφέρεται στην GOLD¹, το άσθμα αποτελεί πιθανό παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη ΧΑΠ, ενώ σύμφωνα με τους Soriano και συν¹³, 20% των ατόμων με άσθμα παρουσίασαν μη αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών.

7.4 Περιορισμοί της μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε δείγμα καπνιστών (νυν και πρώην) τόσο από αστικές όσο και από αγροτικές περιοχές ολόκληρη την ελεύθερη Κύπρο με τη μέθοδο της τυχαίας στρωματοποιημένης δειγματοληψίας ώστε να διασφαλιστεί η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος. Ο κύριος περιορισμός της μελέτης αφορά τη χρήση αυστηρών κριτηρίων για συμμετοχή στη μελέτη. Στη μελέτη συμμετείχαν νυν και πρώην καπνιστές ηλικίας ≥ 35 ετών ενώ οι πλείστες μελέτες^{132,133,136} για τον προσδιορισμό του επιπολασμού της ΧΑΠ

αφορούσαν άτομα ≥ 40 ετών. Επίσης χρησιμοποιήθηκαν αυστηρά κριτήρια για τη διάγνωση της ΧΑΠ αφού εκτός από το πηλίκο $FEV_1/ FVC < 70\%$ εφαρμόστηκε τεστ αναστρεψιμότητας. Τα πιο πάνω συμβάλλουν πιθανότατα στο χαμηλότερο επιπολασμό της ΧΑΠ σε σύγκριση με τις πλείστες μελέτες που δεν χρησιμοποίησαν τεστ αναστρεψιμότητας. Αυτό ενισχύεται και από το γεγονός ότι όταν έγινε περαιτέρω ανάλυση των δεδομένων της μελέτης σε ηλικίες ≥ 40 ετών και με την εφαρμογή μόνο του πηλίκου $FEV_1/ FVC < 70\%$ ο επιπολασμός της νόσου ανήλθε από 4.9% σε 6.7%. Ένας ακόμα περιορισμός της μελέτης αφορούσε τη μεγαλύτερη εκπροσώπηση ανδρών (83.6%) στη μελέτη σε σύγκριση με το γυναικείο φύλο. Αυτό πιθανόν να οφείλεται στα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη αφού αποκλείστηκαν άτομα με ιστορικό καπνίσματος < 5 πακετοέτη αφού σύμφωνα με ευρήματα της Στατιστικής Υπηρεσίας Κύπρου¹⁰⁹ οι γυναίκες κάπνιζαν λιγότερο σε σύγκριση με τους άνδρες (μέσος όρος ημερήσιας κατανάλωσης τσιγάρων 15 έναντι 24) ενώ παράλληλα το ποσοστό των γυναικών ≥ 35 ετών που δήλωσαν νυν καπνιστές ήταν 13.6 %.

7.5 Εφαρμογές της μελέτης

Η παρούσα μελέτη ανέδειξε τον επιπολασμό της ΧΑΠ στον Κυπριακό πληθυσμό καπνιστών ηλικίας ≥ 35 ετών. Τα αποτελέσματα της μελέτης ανέδειξαν τη σημασία της έγκαιρης διάγνωσης της νόσου από τους ιατρούς. Καθώς οι γενικοί ιατροί αποτελούν το πρώτο σημείο επαφής των ασθενών με το σύστημα υγείας είναι έκδηλη η ανάγκη για την κατάλληλη εκπαίδευση τους σε συνεργασία με τις πνευμονολογικές κλινικές παγκύπρια τόσο για τη διενέργεια και αξιολόγηση σπιρομέτρησης όσο και την εκπαίδευση στην έγκαιρη εκτίμηση των συμπτωμάτων της νόσου¹. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα μελετών^{153,154} η σπιρομέτρηση μπορεί να πραγματοποιηθεί εύκολα στο επίπεδο της ΠΦΥ αφού απαιτούνται μόνο 4 λεπτά για την ολοκλήρωση της εξέτασης. Με δεδομένο ότι η σπιρομέτρηση αποτελεί το “goldstandard”^{1,53} για τη διάγνωση της ΧΑΠ και λαμβάνοντας υπόψη το χαμηλό κόστος για την εκτέλεση της εξέτασης αλλά και τη σημασία που έχει η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου για την κατάλληλη αντιμετώπιση της αναδεικνύεται η ανάγκη για βελτίωση της κλινικής πρακτικής στην ΠΦΥ.

Επίσης, η μελέτη ανέδειξε το πρόβλημα της μειωμένης αναγνώρισης των συμπτωμάτων της νόσου από τα άτομα που πάσχουν με ΧΑΠ. Η παρουσία χρόνιου βήχα αποτελεί αρκετές φορές το πρώτο σύμπτωμα της νόσου¹² και συχνά εκλαμβάνεται από τον ασθενή ως φυσιολογικό επακόλουθο του καπνίσματος ή της περιβαλλοντικής έκθεσης σε ερεθιστικές

ουσίες. Η ενημέρωση των ασθενών για τους παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη της ΧΑΠ και την πρόληψη της νόσου μπορεί να επιτευχθεί μέσα από προγράμματα που απευθύνονται στο ευρύ κοινό από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης αλλά και από τους επαγγελματίες τόσο στο επίπεδο της ΠΦΥ όσο και της δευτεροβάθμιας φροντίδας υγείας.

Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να αποδοθεί στην εφαρμογή ολοκληρωμένων και στοχευμένων παρεμβάσεων για την πρόληψη και διακοπή του καπνίσματος. Ήδη στην Κύπρο έχει απαγορευθεί με νομοθεσία το κάπνισμα σε κλειστούς χώρους, ενώ εφαρμόζονται προγράμματα εκπαίδευσης των μαθητών στην αναγνώριση των βλαπτικών επιδράσεων του καπνίσματος και μέσα από την εκπαίδευση τους με τη μορφή ρόλων (role play) μαθαίνουν να αντιστέκονται στις προκλήσεις από τους συνομήλικους τους. Σε μερικά αστικά Κέντρα υγείας λειτουργούν ιατρεία διακοπής καπνίσματος που περιλαμβάνουν τη χορήγηση εμπλάστρων νικοτίνης ενώ στις πνευμονολογικές κλινικές κάθε επαρχίας λειτουργούν ιατρεία διακοπής καπνίσματος με τη χρήση φαρμακευτικών σκευασμάτων (βαρενικλίνη) και με τη συνεργασία ψυχολόγων. Οι πνευμονολόγοι της Κύπρου διοργανώνουν κάθε έτος τόσο τη μέρα της ΧΑΠ όσο και την ημέρα κατά του καπνίσματος εκδηλώσεις σε όλες τις πόλεις παρέχοντας τη δυνατότητα στο κοινό για δωρεάν σπιρομέτρηση και διανέμουν έντυπα για την ενημέρωση του κοινού. Επίσης μέσα από τη δυνατότητα που παρέχεται από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης ενημερώνουν το κοινό για θέματα που αφορούν την πρόληψη και αντιμετώπιση της νόσου. Για να καταστεί δυνατή η επιτυχία των οποιονδήποτε παρεμβάσεων θα πρέπει αυτές να είναι πολυεπίπεδες (multifaceted) και να αφορούν τόσο τους επαγγελματίες υγείας, όσο και το κοινό. Είναι σημαντική η εφαρμογή παρεμβάσεων από την παιδική και εφηβική ηλικία αλλά και η εκπαίδευση των γονέων καθώς η αγωγή των παιδιών θα πρέπει να ξεκινά από το χώρο της οικογένειας και να επεκτείνεται στο σχολείο, αφού η έκθεση στο παθητικό κάπνισμα ενοχοποιείται για την ανάπτυξη της ΧΑΠ¹. Δεν θα πρέπει να παραβλέπεται και η σημασία της έκθεσης σε άλλους παράγοντες κινδύνου όπως η επαγγελματική έκθεση σε οργανική και ανόργανη σκόνη¹⁵⁵, σε αέρια και χημικές ουσίες²⁴ αλλά και σε ατμοσφαιρική ρύπανση²⁶ οι οποίοι συνήθως υποεκτιμούνται.

7.6 Συμπεράσματα

Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε την πρώτη ερευνητική προσπάθεια για την εκτίμηση του επιπολασμού της ΧΑΠ στον Κυπριακό πληθυσμό. Ο επιπολασμός της νόσου παγκύπρια

ήταν 4.9% στα άτομα 35 ετών και άνω με συνολικό ιστορικό καπνίσματος 100 τσιγάρα. Ήπια νόσος εντοπίστηκε στο 33.3% των ατόμων που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ, ενώ σε ποσοστά 48.3% είχε τεθεί στο παρελθόν διάγνωση της νόσου. Η μελέτη ανέδειξε ότι ποσοστό 44.1% των ατόμων με ΧΑΠ είχαν χρόνια βήχα με συνοδό απόχρεμψη σύμφωνα με τα κριτήρια της GOLD¹. Η παρουσία συν-νοσηροτήτων (Α.Υ, Σ.Ν.) αποτέλεσε ακόμα ένα σημαντικό εύρημα της μελέτης αφού ποσοστό 65% των ατόμων με ΧΑΠ δήλωσαν ότι έπασχαν από ένα τουλάχιστον άλλο χρόνια νόσημα. Η αξιοποίηση των αποτελεσμάτων της μελέτης από τους ασκούντες πολιτική υγείας μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας μέσω της καλύτερης εκπαίδευσης των γενικών ιατρών στην αναγνώριση, της νόσου με την ευρεία εισαγωγή της σπιρομέτρησης στα κέντρα υγείας. Η παρούσα μελέτη μπορεί να αποτελέσει το υπόβαθρο για τη διεξαγωγή άλλων μελετών τόσο σε σχέση με τη ΧΑΠ (π.χ. η διαχείριση της σταθερής νόσου και των παροξύνσεων της από τους γενικούς ιατρούς και του πνευμονολόγους), όσο για τον προσδιορισμό των παραγόντων κινδύνου (π. χ. επιπολασμός καπνίσματος στους ενήλικες, επαγγελματική έκθεση και ατμοσφαιρική ρύπανση).

Περίληψη

Σκοπός της μελέτης: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η μέτρηση του επιπολασμού της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) στην Κύπρο και η διερεύνηση συγκεκριμένων χαρακτηριστικών της νόσου στον πληθυσμό.

Υλικό και μέθοδοι: Στη μελέτη συμμετείχε αντιπροσωπευτικό δείγμα 1,233 ατόμων παγκύπρια το οποίο επιλέχθηκε με τυχαία στρωματοποιημένη δειγματοληψία ως προς τη γεωγραφική κατανομή και την ηλικία. Τα κριτήρια συμμετοχής στη μελέτη ήταν η ηλικία άνω των 35 ετών, καπνιστικό ιστορικό τουλάχιστον 100 τσιγάρων συνολικά και η συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη. Οι συμμετέχοντες απάντησαν σε ένα λεπτομερές ερωτηματολόγιο και ακολούθως υποβλήθηκαν σε σπιρομέτρηση προ και μετά χορήγησης 200 μg σαλβουταμόλης. Η διάγνωση και η σταδιοποίηση της ΧΑΠ βασίστηκαν στα κριτήρια που έχουν τεθεί με βάση τις κατευθυντήριες οδηγίες της GOLD (Global Initiative for Obstructive Pulmonary Disease). Η στατιστική ανάλυση και επεξεργασία των δεδομένων έγινε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 17.0. Για κατηγορικές μεταβλητές με δύο μεταβλητές έγινε έλεγχος με το Κριτήριο t (t-test). Για περισσότερες από δύο ομάδες έγινε έλεγχος με τη χρήση της Ανάλυσης Διασποράς (Analysis of variance) ANOVA. Για τον έλεγχο κατηγορικών μεταβλητών από τις οποίες δύο είναι ανεξάρτητες και μία εξαρτημένη χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος χ^2 (χ^2 test). Ο επιπολασμός της ΧΑΠ εκφράστηκε ως ποσοστό της συχνότητας της νόσου στο δείγμα του πληθυσμού της μελέτης. Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ορίστηκε το 0.05.

Αποτελέσματα: Από το σύνολο των 1,233 ατόμων που συμμετείχαν στη μελέτη η πλειονότητα (83.6%) ήταν άνδρες. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 59.9 έτη (SD = 11.4). Το μεγαλύτερο ποσοστό του πληθυσμού της μελέτης προήλθε από αστικά κέντρα (60.6%) και οι πλείστοι (54.4%) ήταν ενεργοί καπνιστές. Ο επιπολασμός της ΧΑΠ στον πληθυσμό της μελέτης ανήλθε στο 4.9% (5.1% στους άντρες και 3.5% στις γυναίκες). Όπως αναδείχθηκε στη μελέτη, οι άνδρες ήταν στατιστικά σημαντικά βαρύτεροι καπνιστές από τις γυναίκες (mean PYS: 56.4 vs 29.6, $p= 0.000$). Μεγαλύτερη κατανάλωση καπνού καταγράφηκε σε άτομα που διαμένουν σε αγροτικές περιοχές σε σύγκριση με αυτούς που διαμένουν σε αστικά κέντρα, εύρημα το οποίο επίσης ήταν στατιστικά σημαντικό (mean PYS: 56.9 vs 49, $p= 0.004$). Όσον αφορά τη σταδιοποίηση της νόσου, ήπια ΧΑΠ βρέθηκε στο 33.3% των ασθενών, μέτρια στο 45% και σοβαρή έως πολύ σοβαρή στο 20% και 1.7% αντίστοιχα. Προηγούμενη διάγνωση ΧΑΠ από ιατρό αναφέρθηκε στο 48.3% των ατόμων

που διαγνώστηκαν σπιρομετρικά με ΧΑΠ, ενώ 55.9% των ασθενών ήταν ασυμπτωματικοί. Η ηλικία ($p=0,000$), η αυξημένη κατανάλωση καπνού ($p=0,001$) και η παρουσία βήχα με πτύελα ($p=0,048$) αναγνωρίστηκαν ως κύριοι παράγοντες κινδύνου για τη διάγνωση της ΧΑΠ στον πληθυσμό της μελέτης.

Συμπεράσματα: Η μελέτη αυτή αποτέλεσε την πρώτη προσπάθεια εκτίμησης του επιπολασμού της ΧΑΠ στην Κύπρο. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης, η ΧΑΠ αποτελεί σημαντικό πρόβλημα υγείας στην Κύπρο τόσο από πλευράς υποδιάγνωσης της νόσου από την ιατρική κοινότητα όσο και μειωμένης αναγνώρισης των συμπτωμάτων από τους ασθενείς. Τα ευρήματα της μελέτης μπορούν αξιοποιηθούν από τους αρμόδιους φορείς ώστε να αναπτυχθούν παρεμβάσεις στο επίπεδο της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας για την εκπαίδευση των γενικών ιατρών στην αναγνώριση της νόσου, στην εκτέλεση και αξιολόγηση της σπιρομέτρησης και στην εφαρμογή προγραμμάτων διακοπής καπνίσματος. Παράλληλα απαιτείται η ανάπτυξη προγραμμάτων ευαισθητοποίησης του κοινού με έμφαση στην πρόληψη, έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία της νόσου.

Abstract

Background: The prevalence of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) in Cyprus is largely unknown. The aim of the study was to estimate the prevalence of COPD in Cyprus through a spirometry population- based program and to identify certain disease characteristics in the Cypriot population.

Methods: The study was performed in 1,233 randomly selected individuals covering representative urban and rural areas. Inclusion criteria were: age \geq 35 years old and lifetime smoking history of at least 100 cigarettes. Participants answered a detailed questionnaire and underwent spirometry before and after the inhalation of 200 μ g of salbutamol. COPD diagnosis and severity were based on criteria developed by the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Diseases.

Results: The overall prevalence of spirometry diagnosed COPD subjects was 4.9% (5.1% in men vs 3.5% in women). Mild COPD was found in 33.3% of COPD individuals, moderate in 45%, severe and very severe COPD was found in 20% and 1.7% respectively. Physician diagnosis was reported in 48.3% of spirometry diagnosed COPD subjects, whereas 55.9% were asymptomatic. Age ($p= 0.000$), increased tobacco consumption ($p= 0.001$) and cough with phlegm ($p= 0.048$) were found to have a synergistic effect on the diagnosis of COPD.

Conclusions: Results suggest that COPD is an important health problem in Cyprus. Programs that raise public awareness focusing on prevention, early detection and treatment are needed. Under-diagnosis of COPD raises the need for spirometry screening programs in high risk individuals and guideline implementation for the management of the disease.

Ερωτηματολόγιο Κατ' οίκον επαφής (ΧΑΠ)

Κωδικός Ασθενούς #	
Όνομα Περιοχής:	Κωδικός Περιοχής:
Όνομα Ερευνητή:	Κωδικός Ερευνητή:

Μέρα Μήνας Έτος
Ημερομηνία:

Ηλικία (έτη): Βάρος (kg): Ύψος (m):

Αρ. ταυτότητας: Τηλέφωνο:

Τόπος διαμονής:

- 1) Επάγγελμα:
- α) Δημόσιος υπάλληλος
 - β) Ιδιωτικός υπάλληλος
 - γ) Οικοκυρά
 - δ) Συνταξιούχος

- 2) Οικογενειακή κατάσταση:
- α) Έγγαμος
 - β) Άγαμος
 - γ) Χήρος

3) Ισχύει κάτι από τα ακόλουθα σε εσάς;

- | | | |
|---|------------------------------|------------------------------|
| α) Ενεργός Φυματίωση; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| β) Ιστορικό καρκίνου με συμμετοχή στον πνεύμονα; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| γ) Ιστορικό πνευμονεκτομής | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| δ) Ιστορικό κυστικής ίνωσης; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| ε) Συμμετοχή στην παρούσα φάση σε κλινική μελέτη
για νοσήματα αναπνευστικού; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| στ) Αίμα στα πτύελα (αιμόπτυση); | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| ζ) Πνευμοθώρακας; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| η) Πρόσφατο έμφραγμα μυοκαρδίου (καρδιακή προσβολή)
ή πνευμονική εμβολή (θρόμβος στα αγγεία του πνεύμονα); | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| θ) Πρόσφατη εγχείρηση στο θώρακα ή στην κοιλιά; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| ι) Πρόσφατη εγχείρηση στο μάτι (π.χ. λόγω καταρράκτη); | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| κ) Ανεύρυσμα στην κεφαλή, λαιμό, θώρακα ή κοιλιά; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| λ) Ναυτία ή έμετος στην παρούσα φάση; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| μ) Δύσπνοια στην παρούσα φάση; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |
| ν) Έξαρση συμπτωμάτων από το αναπνευστικό στην παρούσα φάση; | NAI <input type="checkbox"/> | OXI <input type="checkbox"/> |

A.1) Καπνίζετε; NAI OXI

I) Αν **OXI**, πηγαίνετε στην ερώτηση 1γ.

II) Αν **ΝΑΙ**, τότε: Πόσα τσιγάρα ημερησίως;

Για πόσα χρόνια;

1α) Από ποια ηλικία ξεκινήσατε το κάπνισμα;

1β) Θα θέλατε να διακόψετε το κάπνισμα; NAI OXI

1γ) Αν **OXI**, καπνίζατε στο παρελθόν; NAI OXI

1δ) Αν **ΝΑΙ**, τότε:

I) Για πόσα χρόνια;

II) Πόσα τσιγάρα ημερησίως;

III) Πότε διακόψατε το κάπνισμα (χρονολογία);

2) Είχατε ποτέ στο παρελθόν άσθμα; NAI OXI

3) Έχετε καθόλου βήχα και απόχρεμψη (φλέγματα)

τις περισσότερες μέρες για τουλάχιστον τρεις μήνες κατά τη διάρκεια του χρόνου

και για τουλάχιστον δύο συνεχόμενα χρόνια; NAI OXI

4) Έχετε υποβληθεί ποτέ σε σπιρομέτρηση; NAI OXI

B.1) Τους τελευταίους 12 μήνες διατηρείτε στο σπίτι κατοικίδια ζώα; NAI OXI

2) Εκτίθεστε σε σκόνη στον εργασιακό σας χώρο; NAI OXI

3) Εκτίθεστε σε καυσαέρια στον εργασιακό σας χώρο; NAI OXI

4) Χρησιμοποιείτε υγραέριο (γκάζι) για μαγείρεμα

ή για θέρμανση στο σπίτι; ΝΑΙ ΟΧΙ

5) Διαμένετε σε πολυσύχναστο δρόμο

όπου υπάρχει ρύπανση της ατμόσφαιρας;

ΝΑΙ ΟΧΙ

Γ) Σας έχει πει ποτέ ο γιατρός ότι πάσχετε από:

α) Χρόνια Βρογχίτιδα; ΝΑΙ ΟΧΙ

β) Εμφύσημα; ΝΑΙ ΟΧΙ

γ) Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια ΝΑΙ ΟΧΙ

δ) Βρογχικό Άσθμα; ΝΑΙ ΟΧΙ

Δ) Πάσχετε από κάποιο/α από τα ακόλουθα νοσήματα;

1) Σακχαρώδη διαβήτη

2) Αρτηριακή Υπέρταση

3) Στεφανιαία Νόσο (Εμφραγμα, Στηθάγχη)

4) Κατάθλιψη

Ε) Δημογραφικά στοιχεία

1) Ποιες είναι οι γραμματικές σας γνώσεις;

α) Απόφοιτος δημοτικού

β) Απόφοιτος γυμνασίου

γ) Απόφοιτος λυκείου

δ) Απόφοιτος πανεπιστημίου /ΤΕΙ/ ΑΕΙ

Φόρμα Συγκατάθεσης για συμμετοχή στη μελέτη

1) Ονοματεπώνυμο:.....

2) Ημερομηνία Γέννησης: (Ημέρα/ Μήνας/ Έτος)

3) Φύλο: Άνδρας Γυναίκα

4α) Διεύθυνση:

β) Τηλέφωνο οικίας:

γ) Τηλέφωνο εργασίας:

Κωδικός Ασθενούς #	
Όνομα Περιοχής:	Κωδικός Περιοχής:
Όνομα Ερευνητή:	Κωδικός Ερευνητή:

Συγκατάθεση για συμμετοχή στη μελέτη

Υπογραφή ασθενούς.....

Ημερομηνία.....

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2.

Έγκριση διεξαγωγής της μελέτης από την Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου

ΚΥΠΡΙΑΚΗ



ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Αρ. Τηλ.: 22889227
Αρ. Φαξ: 22665080

Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου
Οδός Απελλή 1, Άγιοι Ομολογητές
1403 Λευκωσία, Κύπρος

Ιστοσελίδα: www.bioethics.gov.cy

7 Νοεμβρίου 2007

Δρ Ανδρέας Γεωργίου
Διευθυντής Πνευμονολογικής Κλινικής
Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας
Παλιός Δρόμος Λευκωσίας-Λεμεσού
1450 ΛΕΥΚΩΣΙΑ

Αξιότιμε Δρ Γεωργίου,

«Καθορισμός του επιπολασμού της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας
(ΧΑΠ) στην Κύπρο»

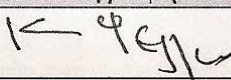
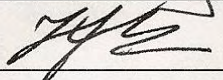
Αρ. Μητρώου: ΕΕΒΚ/ΕΠ/2007/30

Η Επιτροπή Βιοηθικής Αξιολόγησης Κλινικής Έρευνας στα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης, ενεργώντας με βάση την εκχωρηθείσα σ' αυτήν αρμοδιότητα από την Εθνική Επιτροπή Βιοηθικής Κύπρου, να αξιολογεί Βιοηθικά Ερευνητικές Προτάσεις που αφορούν την Κλινική Έρευνα στα φάρμακα Ανθρώπινης χρήσης έχει πραγματοποιήσει την Βιοηθική Αξιολόγηση της ποιο πάνω Ερευνητικής σας Πρότασης, η οποία σας αποστέλλεται συνημμένα.

Με εκτίμηση,

Δρ Κ. Φελλιάς

Δρ. Κωνσταντίνος Φελλιάς
Πρόεδρος
Επιτροπής Βιοηθικής Αξιολόγησης
Κλινικής Έρευνας
Στα Φάρμακα Ανθρώπινης Χρήσης

Τίτλος Προγράμματος			
Επιδημιολογία της ΧΑΠ στην Κύπρο			
Αριθμός Πρωτοκόλλου Επιτροπής Βιοηθικής			
ΕΕΒΚ/ΕΠ/2007/30			
Απόφαση της Επιτροπής Βιοηθικής (Εγκρίνεται, Ζητούνται επιπρόσθετα στοιχεία, Απορρίπτεται)			
Εγκρίνεται			
Μέλη που ήταν παρόντα στην λήψη απόφασης/Αποτέλεσμα Ψηφοφορίας			
Όλοι εκτός από Δρ. Χριστιάνα Κούτα και Κώστας Έλληνας, η απόφαση ήταν ομόφωνη			
Ημερομηνία έκδοσης απόφασης			
Ημέρα: Τετάρτη 07 Μήνας: Νοέμβριος Έτος: 2007			
Υπογράφει ο Πρόεδρος της Επιτροπής Βιοηθικής και ο Αναπληρωτής Πρόεδρος			
Αξίωμα	Όνομα	Επίθετο	Υπογραφή
Πρόεδρος	Δρ. Κωνσταντίνος	Φελλάς	
Αναπλ. Πρόεδρος	Κα Γιώτα	Αυξεντίου	

ΕΕΒΚ04 (Απόφαση Ε.Β.)

6/6

Βιβλιογραφία

- [1] **Global initiative for chronic obstructive lung disease (2008)**. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease - updated 2008. Accessed at: www.goldcopd.org. Accessed on 10/05/11.
- [2] **Celli BR, Snider GL, Heffner J, Timp B, Ziment I, Make B, Braman S, Olsen G, Philips Y** Standards for the diagnosis and care of patients with chronic obstructive pulmonary disease. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:S77–S121.
- [3] **Lopez AD, Shibuya K, Rao C, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease: current burden and future projections. *Eur Respir J* 2006;27:397-412.
- [4] **Mathers CD, Loncar D.** Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 2006;3:442.
- [5] **Salvi SS, Barnes PJ.** Chronic obstructive pulmonary disease in non-smokers. *Lancet* 2009; 374:733-43.
- [6] **Schirnhofner L, Lamprecht B, Vollmer WM, et al.** Results from the Burden of Obstructive Lung Disease (BOLD) Study. *Chest* 2007;131:29-36.
- [7] **Sevenoaks MJ, Stockley RA.** Chronic obstructive pulmonary disease, inflammation and co-morbidity – a common inflammatory phenotype? *Respir Res* 2006;7:70.
- [8] **Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM.** Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006;28:523-32.
- [9] **Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, Ellingsen I, Bakke PS, Morkve O.** Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never-smokers. *Eur Respir J* 2002;20:1117-22.
- [10] **Cerveri I, Corsico AG, Accordini S, et al.** Underestimation of airflow obstruction among young adults using FEV1/FVC <70% as a fixed cut-off: a longitudinal evaluation of clinical and functional outcomes. *Thorax* 2008;63:1040-5.
- [11] **American Thoracic Society.** Lung function testing: selection of reference values and interpretive strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991;144:1202–1218
- [12] **Georgopoulos D, Anthonisen NR.** Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack NS, ed. *Chronic obstructive pulmonary disease*. Toronto: WB Saunders Co:1991:357-63.
- [13] **Soriano JB, Visick GT, Muellerova H, Payvandi N, Hansell AL.** Patterns of comorbidities in newly diagnosed COPD and asthma in primary care. *Chest* 2005;128:2099-107.
- [14] **Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.** A randomized trial comparing lung-volume-

- reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- [15] **Kelly AM, McAlpine R, Kyle E.** How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory medicine* 2001;95:336-40
- [16] **Alpha-1 Antitrypsin Deficiency:** Memorandum from a WHO Meeting. *Bulletin of the World Health Organization* 1997;75:397-415.
- [17] **Waschki B KA, Holz O, Muller KC, Meyer T, Watz H, Magnussen H.** Physical activity is the strongest predictor of all-cause mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a prospective cohort study. *Chest* 2011;140:331-42
- [18] **Celli BR, Halbert RJ, Nordyke RJ, Schan B.** Airway obstruction in never smokers: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Med* 2005;118:1364-72.
- [19] **Kohansal R, Martinez-Cambor P, Agusti A, Buist AS, Mannino DM, Soriano JB.** The natural history of chronic airflow obstruction revisited: an analysis of the Framingham offspring cohort. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;180:3- 10.
- [20] **WHO Study Group on Tobacco Product Regulation.** Water Pipe smoking: health effects, research needs, and recommended actions by regulators. World Health Organization Publication. ISBN 92 4 159385. 2005.
- [21] **Tetrault JM, Crothers K, Moore BA, Mehra R, Concato J, Fiellin DA.** Effects of marijuana smoking on pulmonary function and respiratory complications: a systematic review. *Arch Intern Med* 2007;167:221-8.
- [22] **Eisner MD, Balmes J, Katz BP, Trupin L, Yelin E, Blanc P.** Lifetime environmental tobacco smoke exposure and the risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Environ Health Perspect* 2005;4:7-15.
- [23] **Tager IB, Ngo L, Hanrahan JP.** Maternal smoking during pregnancy. Effects on lung function during the first 18 months of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:977- 83.
- [24] **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. *Am J Epidemiol* 2002;156:738-46.
- [25] **Ezzati M.** Indoor air pollution and health in developing countries. *Lancet* 2005;366:104-6.

- [26] **Abbey DE, Burchette RJ, Knutsen SF, McDonnell WF, Lebowitz MD, Enright PL.** Long-term particulate and other air pollutants and lung function in nonsmokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:289-98.
- [27] **Prescott E, Lange P, Vestbo J.** Socioeconomic status, lung function and admission to hospital for COPD: results from the Copenhagen City Heart Study. *Eur Respir J* 1999;13:1109-14.
- [28] **Crothers K HL, Goulet JL, Goetz MB, Brown ST.** HIV infection and risk for incident pulmonary diseases in the combination antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:388-95
- [29] **Menezes AM, Hallal PC, Perez-Padilla R, et al.** Tuberculosis and airflow obstruction: evidence from the PLATINO study in Latin America. *Eur Respir J* 2007;30:1180-5.
- [30] **Silverman EK, Weiss ST, Drazen JM, et al.** Gender- related differences in severe, early-onset chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2152-8
- [31] **Hunninghake GM, Cho MH, Tesfaigzi Y, et al.** MMP12, lung function, and COPD in high-risk populations. *N Engl J Med* 2009;361:2599-608.
- [32] **Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, Kanner RE, Lee WW, Wise RA.** Methacholine reactivity predicts changes in lung function over time in smokers with early chronic obstructive pulmonary disease. The Lung Health Study Research Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1802-11.
- [33] **Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA.** Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
- [34] **Agusti AG.** Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367–370
- [35] **Dahl M, Tybjaerg-Hansen A, Vestbo J, Lange P, Nordestgaard BG.** Elevated plasma fibrinogen associated with reduced pulmonary function and increased risk of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:1008–1011
- [36] **Dahl M, Vestbo J, Lange P, Bojesen SE, Tybjaerg-Hansen A, Nordestgaard BG.** C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250–255
- [37] **Rahman I.** Oxidative stress in pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease: cellular and molecular mechanisms. *Cell Biochem Biophys* 2005;43:167-88.

- [38] **Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA.** Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003;22:672-88.
- [39] **O'Donnell DE, Laveneziana P.** Dyspnea and activity limitation in COPD: mechanical factors. *COPD* 2007;4:225-36.
- [40] **Burgel PR, Nadel JA.** Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004;59:992-6.
- [41] **Peinado VI, Pizarro S, Barbera JA.** Pulmonary vascular involvement in COPD. *Chest* 2008;134:808-14.
- [42] **Parker CM, Voduc N, Aaron SD, Webb KA, O'Donnell DE.** Physiological changes during symptom recovery from moderate exacerbations of COPD. *Eur Respir J* 2005;26:420-8.
- [43] **Simon PM, Schwartzstein RM, Weiss JW, Fencel V, Teghtsoonian M, Weinberger SE.** Distinguishable types of dyspnea in patients with shortness of breath. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1009-14.
- [44] **Stockley RA, O'Brien C, Pye A, Hill SL.** Relationship of sputum color to nature and outpatient management of acute exacerbations of COPD. *Chest* 2000;117:1638-45.
- [45] **Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF.** Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1791-7.
- [46] **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;121:1434-40.
- [47] **Jones PW, Harding G, Berry P, Wiklund I, Chen WH, Kline Leidy N.** Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J* 2009;34:648-54.
- [48] **Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, et al.** Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010;363:1128-38.
- [49] **Jones P, Tabberer M, Chen W-H.** Creating scenarios of the impact of copd and their relationship to copd assessment test (CATTM) scores. *BMC Pulmonary Medicine* 2011;11:42.
- [50] **Fishman A, Martinez F, Naunheim K, et al.** A randomized trial comparing lung-volume-reduction surgery with medical therapy for severe emphysema. *N Engl J Med* 2003;348:2059-73.
- [51] **Kelly AM, McAlpine R, Kyle E.** How accurate are pulse oximeters in patients with acute exacerbations of chronic obstructive airways disease? *Respiratory medicine* 2001;95:336-40.

- [52] **Alpha-1 Antitrypsin Deficiency:** Memorandum from a WHO Meeting. Bulletin of the World Health Organization 1997;75:397-415
- [53] **Pinto-Plata VM, Cote C, Cabral H, Taylor J, Celli BR.** The 6-min walk distance: change over time and value as a predictor of survival in severe COPD. Eur Respir J 2004;23:28-33.
- [54] **Oga T, Nishimura K, Tsukino M, Sato S, Hajiro T.** Analysis of the factors related to mortality in chronic obstructive pulmonary disease: role of exercise capacity and health status. Am J Respir Crit Care Med 2003;167:544-9.
- [55] **Celli BR, Cote CG, Marin JM, et al.** The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. N Engl J Med 2004;350:1005-12.
- [56] **Fletcher R, Peto C.** The natural history of chronic airflow obstruction. Br Med J. 1977;1:1645-8.
- [57] **Lancaster T, Stead L, Silagy C, Sowden A.** Effectiveness of interventions to help people stop smoking: findings from the Cochrane Library. BMJ 2000;321:355-8.
- [58] **Tonnesen P, Mikkelsen K, Bremann L.** Nurse - conducted smoking cessation in patients with COPD using nicotine sublingual tablets and behavioral support. Chest 2006;130:334-42.
- [59] **Jorenby DE, Leischow SJ, Nides MA, et al.** A controlled trial of sustained-release bupropion, a nicotine patch, or both for smoking cessation. N Engl J Med 1999;340:685-91.
- [60] **Tashkin D, Kanner R, Bailey W, et al.** Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double blind, placebo-controlled, randomised trial. Lancet 2001;357:1571-5.
- [61] **Wilson DH, Wakefield MA, Steven ID, Rohrsheim RA, Esterman AJ, Graham NM.** "Sick of Smoking": evaluation of a targeted minimal smoking cessation intervention in general practice. Med J Aust 1990;152:518-21.
- [62] **Ockene JK, Kristeller J, Goldberg R, et al.** Increasing the efficacy of physician-delivered smoking interventions: a randomized clinical trial. J Gen Intern Med 1991;6:1-8.
- [63] **Al-Showair RA, Tarsin WY, Assi KH, Pearson SB, Chrystyn H.** Can all patients with COPD use the correct inhalation flow with all inhalers and does training help? Respir Med 2007;101:2395-401.

- [64] **Calverley PMA.** Symptomatic bronchodilator treatment. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall: 1995:419-45.
- [65] **O'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al.** Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004;23:832-40.
- [66] **O'Donnell DE, Scirba F, Celli B, et al.** Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006;130:647-56.
- [67] **Hay JG, Stone P, Carter J, et al.** Bronchodilator reversibility, exercise performance and breathlessness in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1992;5:659-64.
- [68] **Van Schayck CP, Folgering H, Harbers H, Maas KL, van Weel C.** Effects of allergy and age on responses to salbutamol and ipratropium bromide in moderate asthma and chronic bronchitis. *Thorax* 1991;46:355-9.
- [69] **Barnes PJ. Bronchodilators: basic pharmacology.** In: Calverley PMA, Pride NB, eds. Chronic obstructive pulmonary disease. London: Chapman and Hall:1995:391-417.
- [70] **Van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, Korducki L, Cornelissen PJ.** A randomised controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 2000;55:289-94
- [71] **Taylor DR, Buick B, Kinney C, Lowry RC, McDevitt DG.** The efficacy of orally administered theophylline, inhaled salbutamol, and a combination of the two as chronic therapy in the management of chronic bronchitis with reversible airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1985;131:747-51.
- [72] **Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al.** Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007;356:775-89.
- [73] **Decramer M, Stas KJ.** Corticosteroid-induced myopathy involving respiratory muscles in patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am Rev Respir Dis* 1992;146:800-2.
- [74] **Rabe KF.** Update on roflumilast, a phosphodiesterase 4 inhibitor for the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. *Br J Pharmacol* 2011;163:53-67.
- [75] **Wongsurakiat P, Maranetra KN, Wasi C, Kositanont U, Dejsomritrutai W, Charoenratanakul S.** Acute respiratory illness in patients with COPD and the effectiveness of influenza vaccination: a randomized controlled study. *Chest* 2004;125:2011-20

- [76] **Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines.** Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2009;58 (RR08): 1-52.
- [77] **Alfageme I, Vazquez R, Reyes N, et al.** Clinical efficacy of anti-pneumococcal vaccination in patients with COPD. *Thorax* 2006;61:189-95.
- [78] **Siafakas NM, Celli BR.** Overall management of stable chronic obstructive pulmonary disease. In: *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* Edited by N.M. Siafakas. *Eur Respir Mon* 2006;38:258-265.
- [79] **Guyatt GH, Townsend M, Kazim F, Newhouse MT.** A controlled trial of ambroxol in chronic bronchitis. *Chest* 1987;92:618-20.
- [80] **Zheng JP, Kang J, Huang SG, et al.** Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomised placebo-controlled study. *Lancet* 2008;371:2013-8.
- [81] **Decramer M, Rutten-van Molken M, Dekhuijzen PN, et al.** Effects of N-acetylcysteine on outcomes in chronic obstructive pulmonary disease (Bronchitis Randomized on NAC Cost-Utility Study, BRONCUS): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1552-60.
- [82] **Lacasse Y, Brosseau L, Milne S, et al.** Pulmonary rehabilitation for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD003793.
- [83] **Puhan M, Scharplatz M, Troosters T, Walters EH, Steurer J.** Pulmonary rehabilitation following exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD005305.
- [84] **Green RH, Singh SJ, Williams J, Morgan MD.** A randomised controlled trial of four weeks versus seven weeks of pulmonary rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2001;56:143-5.
- [85] **Stoller JK, Panos RJ, Krachman S, Doherty DE, Make B.** Oxygen therapy for patients with COPD: current evidence and the long-term oxygen treatment trial. *Chest* 2010;138:179-87.
- [86] **McEvoy RD, Pierce RJ, Hillman D, et al.** Nocturnal non- invasive nasal ventilation in stable hypercapnic COPD: a randomised controlled trial. *Thorax* 2009;64:561-6.
- [87] **Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR.** Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:325-31

- [88] **Criner G, Cordova FC, Leyenson V, et al.** Effect of lung volume reduction surgery on diaphragm strength. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1578-85.
- [89] **National Emphysema Treatment Trial Research Group.** Patients at high risk of death after lung-volume-reduction surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1075-83.
- [90] **Orens JB, Estenne M, Arcasoy S, et al.** **International guidelines for the selection of lung transplant candidates: 2006 update--a consensus report from the Pulmonary Scientific Council of the International Society for Heart and Lung Transplantation.** *J Heart Lung Transplant* 2006;25:745-55.
- [91] **Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA.** Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
- [92] **Wouters EF.** The burden of COPD in The Netherlands: results from the Confronting COPD survey. *Respir Med* 2003;97:S51-9
- [93] **Pela R, Marchesani F, Agostinelli C, et al.** Airways microbial flora in COPD patients in stable clinical conditions and during exacerbations: a bronchoscopic investigation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998;53:262-7.
- [94] **Emerman CL, Connors AF, Lukens TW, Efron D, May ME.** Relationship between arterial blood gases and spirometry in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med* 1989;18:523-7.
- [95] **Fabbri LM, Luppi F, Beghe B, Rabe KF.** Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2008;31:204-12.
- [96] **Cano NJ, Pichard C, Roth H et al.** C-reactive protein and body mass index predict outcome in end-stage respiratory failure. *Chest* 2004;126:540–546
- [97] **Biskobing DM.** COPD and osteoporosis. *Chest* 2002;121:609–620
- [98] **Anthonisen NR, Connett JE, Kiley JP et al.** Effects of smoking intervention and the use of an inhaled anticholinergic bronchodilator on the rate of decline of FEV1. The Lung Health Study [see comments]. *JAMA* 1994;272:1497–1505
- [99] **Sin DD, Wu L, Man SF.** The relationship between reduced lung function and cardiovascular mortality: a population-based study and a systematic review of the literature. *Chest* 2005;127:1952–1959
- [100] **Maurer J, Rebbapragada V, Borson S, et al.** Anxiety and depression in COPD: current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008;134:43S-56S.

- [101] **Anthonisen NR, Connett JE, Enright PL, Manfreda J.** Hospitalizations and mortality in the Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:333-9.
- [102] **Mannino DM, Thorn D, Swensen A, Holguin F.** Prevalence and outcomes of diabetes, hypertension and cardiovascular disease in COPD. *Eur Respir J* 2008;32:962-9.
- [103] **Fukuchi Y, Nishimura M, Ichinose M, et al.** COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 2004;9:458-65.
- [104] **Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, et al.** International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet* 2007;370:741-50.
- [105] **Jensen HH, Godtfredsen N, Lange P, Vestbo J.** Potential misclassification of causes of death from COPD in a Danish population study. *Eur Respir J* 2006;28:781-5
- [106] **Murray CJL, Lopez AD, editors.** In: *The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries and risk factors in 1990 and projected to 2020.* Cambridge, MA: Harvard University Press; 1996.
- [107] **European Respiratory Society. European Lung White Book:** Huddersfield, European Respiratory Society Journals, Ltd; 2003.
- [108] <http://www.nationmaster.com/red/country/cy-cyprus/hea-health&all=1>
- [109] **Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.** Ευρωπαϊκή Έρευνα Υγείας 2008. Στατιστικές Υγείας 2010;7:198.
- [110] **Christophi, CA, Kolokotroni U, Alpert HR, Warren CW, Jones NR, Demokritou P, Connolly GN.** Prevalence and social environment of cigarette smoking in Cyprus youth. *BMC Public Health* 2008;8:190
- [111] **Karekla M, Symeou A, Tsangari H, Kapsou M, Constantinos M.** Smoking prevalence and tobacco exposure among adolescents in Cyprus. *European Journal of Public Health* 2009;19:655-661
- [112] **Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.** Ευρωπαϊκή Έρευνα Υγείας 2003. Στατιστικές Υγείας 2005;6:155.
- [113] **Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.** Δημογραφική Έκθεση 2008. Πληθυσμιακές Στατιστικές 2008;46:47-48.
- [114] **Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.** Στατιστικοί κωδικοί δήμων, κοινοτήτων και ενοριών της Κύπρου 2007. Στατιστική Υπηρεσία 2007;1:15-76.

- [115] **Mannino DM, Gagnon RC, Petty TL, Lydick E.** Obstructive lung disease and low lung function in adults in the United States: data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Arch Intern Med* 2000;160:1683-1689.
- [116] **Viegi G, Pedreschi M, Pistelli F, Di Pede F, Baldacci S, Carrozzi L, Giuntini C.** Prevalence of airways obstruction in a general population: European Respiratory Society vs American Thoracic Society definition. *Chest* 2000;117:339-345.
- [117] **Anto JM, Vermeire P, Vestbo J et al.** Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2001;17:982-994.
- [118] **Lange P, Groth S, Nyboe J et al.** Chronic obstructive lung disease in Copenhagen: cross-sectional epidemiological aspects. *J Intern Med* 1989;226:25-32.
- [119] **Pride NB, Soriano JB.** Chronic obstructive pulmonary disease in the United Kingdom: trends in mortality, morbidity and smoking. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:95-101.
- [120] **Izumi T.** Chronic obstructive pulmonary disease in Japan. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:102-105.
- [121] **Morton LM, Cahill J, Hartge P.** Reporting Participation in Epidemiologic Studies: A Survey of Practice. *Am J Epidemiol* 2006;163:197–203.
- [122] **Galea S, Tracy M.** Participation Rates in Epidemiologic Studies. *Ann Epidemiol* 2007;17:643–653.
- [123] **Στατιστική Υπηρεσία Κύπρου.** Στατιστικές για την κοινωνία της πληροφορίας. Κοινωνία της πληροφορίας 2009;5:157.
- [124] **ATS Statement.** Standardization of spirometry – 2005 update. *Eur Respir J* 2005;26:319–338.
- [125] **SPSS Inc: SPSS (release 17.0) statistical software.** Chicago Illinois, SPSS Inc 2009.
- [126] **Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, Christaki P, Sifakas N.** Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125:892-900.
- [127] **Sichletidis L, Tsiotsios I, Gavriilidis A, Chloros D, Kottakis I, Daskalopoulou E, Konstantinidis T.** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease and rhinitis in northern Greece. *Respiration* 2005;72:270-277.
- [128] **Minas M, Hatzoglou C, Karetsi E, Papaioannou AI, Tanou K, Tsaroucha R, Gogou E, Gourgoulisanis KI, Kostikas K.** COPD prevalence and the differences between newly and previously diagnosed COPD patients in a spirometry program. *Prim Care Respir J* 2010;19:363-70.

- [129] **Gunen H, Hacievliyagil SS, Yetkin O, Gulbas G, Mutlu LC, Pehlivan E.** Prevalence of COPD: First epidemiological study of a large region in Turkey. *Eur J Intern Med* 2008;19:499-504.
- [130] **Roche N, Dalmay F, Perez T, Kuntz C, Vergnenegre A, Neukirch F, Giordanella JP, Huchon G.** Impact of chronic airflow obstruction in a working population. *Eur Respir J* 2008;31:1227-1233.
- [131] **Peña VS, Miravitlles M, Gabriel R, Jiménez-Ruiz CA, Villasante C, Masa JF, Viejo JL, Fernández-Fau L.** Geographic variations in prevalence and underdiagnosis of COPD: results of the IBERPOC multicenter epidemiological study. *Chest* 2000;118:981-989.
- [132] **Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, Muino A, Lopez MV, Valdivia G, et al, for the Platino Team.** Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. *Lancet* 2005;366:1875-81.
- [133] **Vollmer WM, Gislason P, Burney P, Enright PL, Gulsvik A, Kocabas A, Buist AS for the BOLD Collaborative Research Group.** Comparison of spirometry criteria for the diagnosis of COPD: results from the BOLD study. *Eur Respir J* 2009;34:588-597.
- [134] **Johannessen A, Omenaas ER, Bakke PS, Gulsvik A.** Implications of reversibility testing on prevalence and risk factors for chronic obstructive pulmonary disease: a community study. *Thorax* 2005;60:842-847.
- [135] **Lindberg A, Jonsson AC, Rönmark E, Lundgren R, Larsson LG, Lundbäck B.** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis, symptoms, age, gender and smoking habits. *Respiration* 2005;72:471-479.
- [136] **Zhong N, Wang C, Yao W, Chen P, Kang J, Shaoguang H et al.** Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large population-based survey. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:753-760.
- [137] **Halbert RJ, Isonaka S, George D, Iqbal A.** Interpreting COPD prevalence estimates: What is the true burden of disease? *Chest* 2003;123:1684-1692.
- [138] **Tsoumakidou M, Tzanakis N, Voulgaraki O et al.** Is there any correlation between ATS, BTS, ERS and GOLD COPD's severity scales and the frequency of hospital admissions? *Respir Med* 2004;98:178-183.
- [139] **Celli BR, McNee W.** Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.

- [140] **British Thoracic Society: BTS guidelines for the management of chronic obstructive pulmonary disease.** *Thorax* 1997;52:1S-28S.
- [141] **Miravittles M, Soriano JB, Garcia-Rio F, Munoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, Sobradillo V, Ancochea J.** Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax* 2009;64:863-868.
- [142] **Becklake MR.** Occupational exposures: evidence for a causal association with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;14:S85-S91.
- [143] **Stang P, Lydick E, Silberman C et al.** The prevalence of COPD: using smoking rates to estimates disease frequency in the general population. *Chest* 2000;117:349S-354S.
- [144] **Shahab L, Jarvis MJ, Britton J, West R:** Prevalence, diagnosis and relation to tobacco dependence of chronic obstructive pulmonary disease in a nationally representative population sample. *Thorax.* 2006;61:1043-1047.
- [145] **Buffels J, degryse J, Heyrman J, Decramer M.** Office spirometry significantly improves early detection of COPD in general practice: the DIDASCO Study. *Chest* 2004;125:1394-1399.
- [146] **Zielinski J, Bednarek M, Górecka D, Viegi G, Hurd SS, Fukuchi Y, et al.** Increasing COPD awareness. *Eur Respir* 2006;27:833
- [147] **Mannino DM. COPD:** epidemiology, prevalence, morbidity and mortality and disease heterogeneity. *Chest* 2002;121:121S-126S.
- [148] **Han MK, Kim MG, Mardon R, Renner P, Sullivan S, Diette GB, Martinez FJ.** Spirometry utilization for COPD: How do we measure up? *Chest* 2007;132:403-409
- [149] **Sidney S, Sorel M , Quesenberry CP Jr, DeLuise C, Lanes S, Eisner MD.** COPD and incident cardiovascular disease hospitalizations and mortality: Kaiser Permanente Medical Care Program. *Chest* 2005;128:2068-2075.
- [150] **Van Manen JG, Bindels PJ, IJzermans CJ, van der Zee JS, Bottema BJ, Shade E.** Prevalence of comorbidity in patients with a chronic airway obstruction and controls over the age of 40. *J Clin Epidemiol* 2001;54:287-293.
- [151] **Mapel DW, Hurley JS, Frost FJ, Petersen HV, Picchi MA, Coultas DB.** Health care utilization in chronic obstructive pulmonary disease: a case control study in a health maintenance organization. *Arch Intern Med* 2000;160:2653-2658.

- [152] **Walsh JW, Thomashow BM.** COPD and co-morbidities: results of COPD Foundation national survey. Paper presented at: COPD and co-morbidities: treating the whole patient. ATS 2006 San Diego International Conference; 2006 May 19-24; San Diego, CA.
- [153] **Schermer T, Jacobs J, Chavannes N et al.** Validity of spirometric testing in a general practice population of patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 2003;58:861-866.
- [154] **Van Schayck C, Loozen J, Wagena E et al.** Detecting patients at high risk of developing chronic obstructive pulmonary disease in general practice: cross sectional case finding study. *BMJ* 2002;324:1370-1375.
- [155] **Hnizdo E, Sullivan PA, Bang KM, Wagner G.** Airflow obstruction attributable to work in industry and occupation among U.S. race/ ethnic groups: a study of NHANES III data. *Am J Ind Med* 2004;46:126-135.

