

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000265307



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
Π Ρ Υ Τ Α Ν Ε Ι Α

ΓΕΝΙΚΗ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ
ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΩΝ ΥΠΗΡΕΣΙΩΝ ΚΑΙ
ΑΚΑΔΗΜΑΪΚΩΝ ΥΠΟΘΕΣΕΩΝ
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΗΜΟΣΙΕΥΜΑΤΩΝ

Ιωάννινα, 14-1-08

Αριθμ. Πρωτ. 31α

ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ: Παν/πολη Ιωαννίνων
45 110 Ιωάννινα

ΠΛΗΡΟΦ.: Πηνελόπη Γκέκα-Λαγαρή
ΤΗΛ.: 26510- 96493
FAX : 26510-96595

34

Προς
Την Εθνική Βιβλιοθήκη
Την Βιβλιοθήκη της Βουλής
Το Ε.Κ.Τ.
Την Γραμματεία Ιατρικής
✓Την Βιβλιοθήκη του Παν/μίου Ιωαννίνων

Σας αποστέλλουμε τα απαιτούμενα αντίτυπα της διδακτορικής διατριβής του υποψηφίου διδάκτορα Κάτσενου Σταμάτη, της Ιατρικής Σχολής σύμφωνα με το άρθρο 70 παρ. 15 του Ν. 1566/85 και το άρθρο 40 παρ. 8 του Εσωτερικού Κανονισμού του Πανεπιστημίου μας.

Συνημμένα αντίτυπα

Δύο (2) στην Εθνική Βιβλιοθήκη

Δύο (2) στην Βιβλιοθήκη της Βουλής

Ένα (1) στο Το Ε.Κ.Τ.

Τρία (3) στη Γραμματεία του Τμήματος

✓ Δύο (2) στη Βιβλιοθήκη του Παν/μίου Ιωαννίνων

Με τιμή,
Πην. Γκέκα-Λαγαρή





ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ Σ. Η. ΚΩΝΣΤΑΝΤΟΠΟΥΛΟΣ

**ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΣΥΜΜΟΡΦΩΣΗΣ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ
(ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ-ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ)**

ΣΤΑΜΑΤΗΣ ΚΑΤΣΕΝΟΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2007



«Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (Νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)».



Ημερομηνία αίτησης του κ. Κάτσηνου Σταμάτη: 8-7-1998

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 371^α/22-12-1998

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής

Επιβλέπων

Κωνσταντόπουλος Σταύρος Καθηγητής Παθολογίας–Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Μέλη

Μπουραντάς Κωνσταντίνος Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας–Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Δημολιάτης Ιωάννης Επίκουρος Καθηγητής Υγιεινής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 26-1-2000

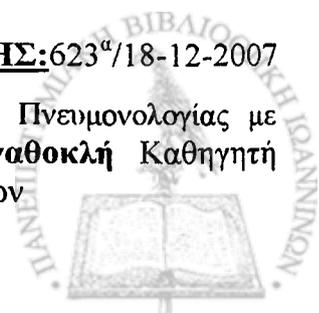
«Αξιολόγηση συμμόρφωσης ασθενών με Χ.Α.Π. στη θεραπεία (φαρμακευτική-οξυγονοθεραπεία)»

ΔΙΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 619^α/30-10-2007

Ευαγγέλου Άγγελος	Καθηγητής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Κωνσταντόπουλος Σταύρος	Καθηγητής Παθολογίας –Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Μπουραντάς Κωνσταντίνος	Καθηγητής Παθολογίας –Αιματολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Βασιλείου Μιλτιάδης	Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας με έμφαση στη Φυσιολογία της Αναπνοής Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Δαλαβάρκα Παναγιώτα–Άννα	Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ανατομίας –Ιστολογίας – Εμβρυολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Χαραλαμπίδης Κωνσταντίνος	Αναπληρωτής Καθηγητής Φυσιολογίας με έμφαση στην Κλινική –Λειτουργική Φυσιολογία Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων
Δασκαλόπουλος Γεώργιος	Επίκουρος Καθηγητής Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΑΝΑΣΥΓΚΡΟΤΗΣΗ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ: 623^α/18-12-2007

Αντικατάσταση του κ. Βασιλείου Μιλτιάδη Αναπληρωτής Καθηγητής Πνευμονολογίας με έμφαση στη Φυσιολογία της Αναπνοής από τον κ. **Τσατσούλη Αγαθοκλή** Καθηγητή Παθολογίας –Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων



Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 19-12-2007

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ

Ιωάννης Γουδέβενος

Καθηγητής Παθολογίας-Καρδιολογίας



Γραμματέας της Σχολής

ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΤΣΑΓΓΑΛΑ



...στον κόσμο σήμερα
 ...καταστάσεις και η
 ...αλλά και η
 ...στην Ελλάδα
 ...και ο
 ...και ο
 ...και ο

Στους γονείς μου, στον αδερφό μου και στη μηστή μου

...στον κόσμο σήμερα
 ...καταστάσεις και η
 ...αλλά και η
 ...στην Ελλάδα
 ...και ο
 ...και ο
 ...και ο



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) αποτελεί σήμερα την τέταρτη συχνότερη αιτία θανάτου παγκοσμίως. Ο επιπολασμός και η θνησιμότητα της νόσου αναμένονται να αυξηθούν δραματικά τις επόμενες δεκαετίες. Υπολογίζεται ότι ως το έτος 2020 η ΧΑΠ θα είναι η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου. Δεδομένης της αυξητικής τάσης του επιπολασμού, λόγω και του μεγάλου ποσοστού των ατόμων, που αποτελούν την «τρίτη ηλικία» (το ταχέως αναπτυσσόμενο τμήμα του πληθυσμού στις αναπτυγμένες χώρες), αναμένεται να αυξηθεί η ανικανότητα και οι μορφές αναπηρίας από τη νόσο. Επιπλέον, η ραγδαία άνοδος της ΧΑΠ επηρεάζει δυσμενώς και την παγκόσμια οικονομία, καθώς τεράστια έξοδα δαπανώνται καθημερινά από τις υπηρεσίες υγείας των κρατών για την αντιμετώπιση των ασθενών-πολιτών τους.

Η σημαντική έρευνα, που επιτελείται και επικεντρώνεται στους μηχανισμούς ανάπτυξης της νόσου τα τελευταία χρόνια, έχει συμβάλει στην περαιτέρω κατανόηση της παθοφυσιολογίας και κατά συνέπεια στην εφαρμογή πιο αποτελεσματικών θεραπευτικών μέσων.

Τα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα είναι το πρόγραμμα διακοπής καπνίσματος, η φαρμακευτική θεραπεία, η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, η πνευμονική αποκατάσταση και η χειρουργική θεραπεία. Προς το παρόν, εκτός από τα προγράμματα διακοπής καπνίσματος, καμία άλλη φαρμακευτική θεραπεία δεν τροποποιεί το ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας.

Βέβαια, η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία είναι ευρέως αποδεκτή ως το μόνο αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο σε ασθενείς, που πάσχουν από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια κυρίως της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).



Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ωφέλιμη:

- σε ασθενείς με ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση και συνοδό σοβαρού βαθμού ημερήσια υποξυγοναιμία ($PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$ στον ατμοσφαιρικό αέρα),
- σε ασθενείς με PaO_2 55-59 mmHg και μία από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις: πνευμονική υπέρταση, περιφερικό οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πολυκυτταραιμία ($Ht > 55\%$) και
- σε ασθενείς με PaO_2 60 mmHg στον ατμοσφαιρικό αέρα και πιθανότητα υποξαιμίας στην άσκηση ή στον ύπνο.

Έτσι, η «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία συμβάλλει πάρα πολύ στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής τους.

Έχει καταδειχθεί ότι το οξυγόνο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 15 ώρες το 24ωρο για να επιτευχθούν τα ευεργετικά του αποτελέσματα. Επομένως, η συμμόρφωση των ασθενών σ'αυτού του είδους τη μακροχρόνια θεραπεία αποτελεί ζήτημα κεφαλαιώδους σημασίας για την αποτελεσματική εφαρμογή της. Αρκετές μελέτες, σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών, που υποβάλλονται σε χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, έχουν διεξαχθεί σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, καταγράφοντας τη συμμόρφωση σε ποσοστά μεταξύ 45-65%. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αφορούν ασθενείς, που συνήθως έχουν συμπεριληφθεί σε οργανωμένα προγράμματα φροντίδας και παρακολούθησης, τα οποία ακολουθούν τις κατευθυντήριες διεθνώς θεσπισμένες οδηγίες για τη συνταγογράφηση και τη χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας.

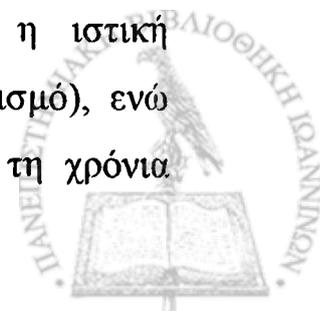


Ελάχιστες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε χώρες, που, είτε δεν εφαρμόζονται οι διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, είτε δε διαθέτουν οργανωμένα προγράμματα φροντίδας, εκπαίδευσης και ενημέρωσης των ασθενών με ΧΑΠ για ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Η Ελλάδα λοιπόν είναι μια από αυτές τις χώρες.

Σκοπός της παρούσας μελέτης, που διεξήχθη σε δύο φάσεις, ήταν η διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών, που χρησιμοποιούν μακροχρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, οι παράγοντες που πιθανόν να την επηρεάζουν (Α'Φάση) και η διερεύνηση της επίδρασης δυο διαφορετικών πηγών οξυγόνου (συμπυκνωτής και υγρό οξυγόνο) στην ποιότητα ζωής, στην αντοχή κατά την άσκηση και στη συμμόρφωση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που χρησιμοποιούν μακροχρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία (Β'Φάση).

Η μελέτη αυτή, που περιλαμβάνει όλες τις διαθέσιμες μορφές παροχής μακροχρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας, γίνεται για πρώτη φορά στην Ελλάδα, καθώς στη χώρα μας το σημαντικό ζήτημα της εφαρμογής της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας και κατ'επέκταση των κατευθυντήριων οδηγιών συνταγογράφησης και συμμόρφωσης σ'αυτή τη θεραπεία δεν έχει διεξοδικά και ενδελεχώς διερευνηθεί.

Η διατριβή διαιρείται σε δύο μέρη, το Γενικό και το Ειδικό μέρος. Στο πρώτο κεφάλαιο του Γενικού μέρους παραθέτονται στοιχεία σχετικά με τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) και συγκεκριμένα τα ακόλουθα: ορισμός, διάγνωση, διαφορική διάγνωση, κλινική εικόνα, εργαστηριακή διάγνωση, επιδημιολογία, φυσική ιστορία, παθολογική ανατομική, παθογένεια, παθοφυσιολογία και θεραπευτική αντιμετώπιση). Στο δεύτερο κεφάλαιο του Γενικού μέρους αναλύεται η ιστική οξυγόνωση (διαδρομή του οξυγόνου στον ανθρώπινο οργανισμό), ενώ στο τρίτο κεφάλαιο περιγράφονται στοιχεία, που αφορούν τη χρόνια



οξυγονοθεραπεία (ιστορική αναδρομή, βάση της οξυγονοθεραπείας, στόχοι οξυγονοθεραπείας, τρόποι και συστήματα χορήγησης, ενδείξεις, κίνδυνοι και ανεπιθύμητες ενέργειες).

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται το πειραματικό πρωτόκολλο με τα χαρακτηριστικά των ασθενών και τις μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν. Στη συνέχεια αναγράφονται εκτενώς τα αποτελέσματα και κατόπιν γίνεται κριτική συζήτηση πάνω σ' αυτά. Τέλος παρουσιάζονται γενικά σχόλια επί του θέματος, που πραγματεύεται η παρούσα διδακτορική διατριβή, καθώς και η βιβλιογραφία, που χρησιμοποιήθηκε.

Η πραγματοποίηση της διδακτορικής διατριβής δε θα ήταν δυνατή χωρίς την ουσιαστική συμβολή του Καθηγητή Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Κωνσταντόπουλου Σταύρου, στον οποίο οφείλω πολλές ευχαριστίες για την υπομονή και κατανόηση, που επέδειξε μέχρι την ολοκλήρωσή της.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω θερμά τα μέλη της Συμβουλευτικής Επιτροπής κυρίους: α) Τσατσούλη Αγαθοκλή, Καθηγητή Παθολογίας-Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων και β) Δασκαλόπουλο Γεώργιο, Επίκουρο Καθηγητή Πνευμονολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων, για την αμέριστη συμπαράστασή τους σε όλα τα στάδια της διατριβής.

Ιδιαίτερα θέλω να ευχαριστήσω τον Αναπληρωτή Καθηγητή Πνευμονολογίας κ. Βασιλείου Μιλτιάδη, ο οποίος με βοήθησε αποτελεσματικά στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας.

Ακόμη, ευχαριστώ τη γραμματέα του τομέα Παθολογίας-Πνευμονολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων κ. Πρεβεζιάνου Ελένη για την πολύτιμη βοήθειά της, που πρόσφερε κατά τη διάρκεια της συγγραφής της διδακτορικής διατριβής.



Τέλος, οφείλω να ευχαριστήσω την Εταιρεία παροχής συστημάτων οξυγονοθεραπείας «Δεσμός Α.Ε.» και ιδιαίτερα το Διευθυντή της κ.Βλάχο Σπυρίδωνα, για την πολλαπλή βοήθεια και προσφορά σε υλικοτεχνικό εξοπλισμό.

Μέρος της παρούσας διατριβής δημοσιεύθηκε σε δύο τεύχη του Πνευμονολογικού περιοδικού RESPIRATION, τα έτη 2004 και 2006.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελίδα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ.....	17
1.1. Ορισμός.....	17
1.2. Διάγνωση, διαφορική διάγνωση.....	19
1.3. Κλινική εικόνα.....	23
1.4. Εργαστηριακή αξιολόγηση	27
1.5. Επιδημιολογία.....	31
1.6. Παράγοντες κινδύνου.....	34
1.6.1. Κάπνισμα.....	35
1.6.2. Ρύπανση.....	37
1.6.3. Λοιμώξεις αναπνευστικού.....	40
1.6.4. Οινόπνευμα.....	41
1.6.5. Κοινωνικοοικονομικοί παράγοντες.....	41
1.6.6. Διατροφή.....	42
1.6.7. Γενετικοί-Οικογενείς παράγοντες.....	43
1.6.8. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα-ατοπία.....	45
1.6.9. Συμπτώματα.....	47
1.6.10. Αναστρεψιμότητα.....	47
1.6.11. Φύλο.....	48
1.6.12. Συμπεράσματα.....	50
1.7. Φυσική ιστορία.....	51
1.8. Παθολογική ανατομική.....	53



1.8.1. Κεντρικοί αεραγωγοί: χρόνια βρογχίτιδα.....	54
1.8.2. Περιφερικοί αεραγωγοί: χρόνια βρογχίτιδα.....	57
1.8.3. Πνευμονικό εμφύσημα.....	59
1.8.4. Πνευμονικό αγγειακό δίκτυο.....	62
1.9. Παθογένεια.....	64
1.10. Παθοφυσιολογία.....	76
1.11. Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	107
2. ΙΣΤΙΚΗ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ.....	111
2.1. Εισαγωγή.....	111
2.2. Ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες.....	113
2.3. Μεταφορά οξυγόνου στο αίμα.....	114
2.4. Περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο.....	116
2.5. Χρησιμοποίηση του οξυγόνου από τους ιστούς.....	116
2.6. Σχέση μεταξύ προσφοράς O_2 και κατανάλωσης O_2	117
2.7. Κατανομή της αιματικής ροής κατά την υποξία.....	118
2.8. Χρησιμοποίηση οξυγόνου από τους ιστούς και παραγωγή CO_2	119
2.8.1. Αερόβιος μεταβολισμός.....	119
2.8.2. Αναερόβιος μεταβολισμός.....	120
2.9. Ανταλλαγή και μεταφορά CO_2	121
2.10. Εκτίμηση της ιστικής οξυγόνωσης.....	122
3. ΧΡΟΝΙΑ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	124
3.1. Ιστορική αναδρομή.....	124
3.2. Βάση της οξυγονοθεραπείας.....	126
3.3. Στόχος οξυγονοθεραπείας.....	129
3.4. Βασικές αρχές οξυγονοθεραπείας.....	130
3.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες οξυγονοθεραπείας.....	130
3.6. Τρόποι χορήγησης οξυγόνου.....	132
3.7. Ρύθμιση ροής οξυγόνου.....	133
3.8. Ενδείξεις χρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας.....	134



3.9. Συστήματα οξυγόνου.....	136
3.10. Συσσκευές εξοικονόμησης οξυγόνου.....	142
3.11. Κίνδυνοι από την οξυγονοθεραπεία.....	145

B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A' ΦΑΣΗ

1. Σκοπός.....	150
2. Υλικό-μέθοδος.....	150
3. Αποτελέσματα.....	156
4. Συζήτηση.....	165
4.1. Κριτικές επισημάνσεις από τη βιβλιογραφία.....	165
4.2. Παρατηρήσεις στα ευρήματα της μελέτης.....	172

B' ΦΑΣΗ

1. Σκοπός.....	185
2. Υλικό-μέθοδος.....	186
3. Αποτελέσματα.....	190
4. Συζήτηση.....	198
4.1. Κριτικές επισημάνσεις από τη βιβλιογραφία.....	198
4.2. Παρατηρήσεις στα ευρήματα της μελέτης.....	200
5. Γενικά σχόλια.....	213
6. Περίληψη.....	219
7. Summary.....	223
8. Βιβλιογραφία.....	226
8.1. Βιβλιογραφία γενικού μέρους.....	226
8.2. Βιβλιογραφία ειδικού μέρους.....	260

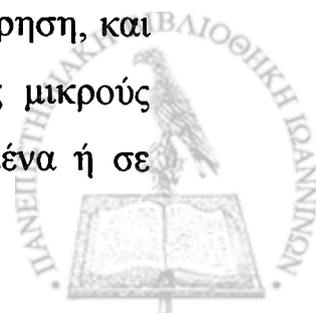


1. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), σύμφωνα με τις πολύ πρόσφατες θέσεις ομοφωνίας των δύο αναγνωρισμένων και εγκρίτων παγκοσμίως Πνευμονολογικών Εταιρειών (ATS-Αμερικανική Πνευμονολογική Εταιρεία, ERS-Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία), ορίζεται ως μία παθολογική κατάσταση, που μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, έχοντας ως κύριο χαρακτηριστικό γνώρισμα τη μείωση της εκπνευστικής ροής, που δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη, ακόμη και με τη χορήγηση των βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων (δοκιμασία βρογχοδιαστολής). Ο περιορισμός της ροής αυτής είναι συνήθως προοδευτικός και συσχετίζεται με διαταραχή της φλεγμονώδους απάντησης των πνευμόνων σε επιβλαβή σωματίδια ή αέριες μορφές ουσιών, προερχόμενα κυρίως από το κάπνισμα. Αν και η νόσος είναι κατεξοχήν πνευμονική, ωστόσο παρουσιάζει και σημαντικές επιπτώσεις σε άλλα οργανικά συστήματα [1].

Σε σύγκριση με παλαιότερες προσπάθειες απόδοσης ορισμού για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, τα νέα στοιχεία που παραθέτονται στον πρόσφατο ορισμό είναι α) ότι η νόσος μπορεί να προληφθεί και να θεραπευθεί, αλλά όχι να ιαθεί (not curable), β) ότι το κάπνισμα είναι ο κύριος αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης της νόσου και γ) ότι προκαλεί σημαντικές συστηματικές εκδηλώσεις, που επιτείνουν περαιτέρω τη νοσηρότητα. Το θεμελιώδες στοιχείο του ορισμού, που παραμένει αμετάβλητο, είναι η προοδευτική μείωση της εκπνευστικής ροής, που δεν είναι σημαντικά αναστρεπτή, όπως αυτή μετράται στη σπιρομέτρηση, και οφείλεται σε υφιστάμενες βλάβες στους μεγάλους και στους μικρούς αεραγωγούς, καθώς και στο πνευμονικό παρέγχυμα, μεμονωμένα ή σε

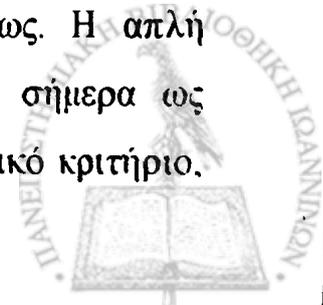


συνδυασμό. Ιστολογικά ανευρίσκεται φλεγμονή των βρόγχων (βρογχίτιδα)-όρος που ενσωματώθηκε πρόσφατα στον ορισμό ως αντίδραση των πνευμόνων προς τα εισπνεόμενα επιβλαβή σωματίδια- και καταστροφή των κυψελίδων [2].

Είναι εύλογο, λοιπόν, στον ορισμό της ΧΑΠ να συμπεριληφθούν τόσο η χρόνια βρογχίτιδα, όσο και το πνευμονικό εμφύσημα, που κατά κανόνα συνυπάρχουν στον ίδιο ασθενή [3]. Τα νοσήματα αυτά έχουν ως κοινό στοιχείο τη γενικευμένη βρογχοστένωση, που οφείλεται σε δύο βασικά διαφορετικούς μηχανισμούς: α) την ελάττωση της ακτινωτής έλξεως του βρογχικού τοιχώματος από το περιβάλλον πνευμονικό παρέγχυμα και β) την πάχυνση του τοιχώματος των βρόγχων (υπερτροφία κυτταρικών στοιχείων βλεννογόνου, οίδημα, υπερτροφία και σύσπαση λείων μυικών ινών) σε συνδυασμό με αυξημένο τόνο του τοιχώματος των αεραγωγών [4].

Η **χρόνια βρογχίτιδα** χαρακτηρίζεται κλινικά από την παρουσία παραγωγικού βήχα τουλάχιστον επί 3 μήνες κάθε χρόνο για καθένα από τα δύο τελευταία χρόνια, υπό την προϋπόθεση ότι έχουν αποκλειστεί άλλες ασθένειες, που προκαλούν τα ίδια συμπτώματα, όπως οι βρογχεκτασίες, η φυματίωση, ο βρογχογενής καρκίνος και η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Διακρίνεται σε χρόνια αποφρακτική βρογχίτιδα, όταν συνυπάρχει και αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο και σε απλή χρόνια βρογχίτιδα, όταν δεν έχει εκδηλωθεί αποφρακτικό λειτουργικό σύνδρομο.

Ως **πνευμονικό εμφύσημα** ορίζεται παθολογοανατομικά η ανώμαλη και μόνιμη διάταση των αεροφόρων χώρων, που βρίσκονται πέρα από τα τελικά βρογχιόλια και συνοδεύεται από καταστροφή των τοιχωμάτων τους, χωρίς την παρουσία εμφανούς ινώσεως. Η απλή υπερδιάταση των αεροχώρων αυτών δε θεωρείται πλέον σήμερα ως κριτήριο εμφυσήματος, αλλά τονίζεται και πάλι, ότι το βασικό κριτήριο.

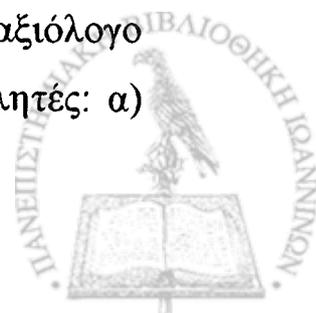


για να γίνει διάγνωση του πνευμονικού εμφυσήματος, είναι η καταστροφή των μεσοκυψελιδικών διαφραγμάτων.

1.2. ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η ύπαρξη ΧΑΠ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε κάθε ασθενή, που παρουσιάζει τα ακόλουθα: α) βήχα, β) παραγωγή πτυέλων, γ) δύσπνοια κατά την προσπάθεια ή ηρεμία και δ) ιστορικό έκθεσης σε γνωστούς παράγοντες κινδύνου της νόσου. Η διάγνωση επιβεβαιώνεται με τη διενέργεια σπιρομέτρησης. Έχει καθοριστεί λοιπόν ότι, αν ο ασθενής εμφανίζει τα προαναφερόμενα συμπτώματα, συνοδευόμενα από μείωση του δείκτη Tiffeneau (FEV_1/FVC , δυναμικά εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο/δυναμική ζωτική χωρητικότητα) ≤ 0.7 μετά τη δοκιμασία βρογχοδιαστολής, τότε πάσχει από ΧΑΠ. Η ελάττωση του δείκτη $FEV_1/FVC \leq 0.7$ μετά και τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων τεκμηριώνει την παρουσία περιορισμού της εκπνευστικής ροής, που δεν είναι πλήρως ή και καθόλου αναστρέψιμος, στοιχείο αναμφισβήτητα χαρακτηριστικό της ΧΑΠ [1,2].

Η ταξινόμηση της βαρύτητας της νόσου με τη βοήθεια μόνο της απλής σπιρομέτρησης έχει αποδειχτεί χρήσιμη στην πρόβλεψη της γενικής κατάστασης υγείας, της ορθής χρησιμοποίησης πόρων για την υγεία, της ανάπτυξης παροξύνσεων και θνητότητας [1]. Όμως, η απλή σπιρομέτρηση δεν αντικατοπτρίζει πλήρως τις σύνθετες κλινικές συνέπειες της νόσου. Γι'αυτόν ακριβώς το λόγο έχουν επινοηθεί αρκετά συστήματα σταδιοποίησης της νόσου, εκ των οποίων το πιο αξιόλογο θεωρείται το σύστημα, που περιλαμβάνει τις ακόλουθες μεταβλητές: α)



δείκτης σωματικής μάζας, β) απόφραξη αεραγωγών, γ) κλίμακα δύσπνοιας, δ) δοκιμασία ανοχής στην άσκηση (BODE index) [5,6].

Η νόσος διανύει μία ύπουλη πορεία με μία αρχική φάση επί μακρό χρονικό διάστημα αδιάγνωστη, φαινόμενο που παρατηρείται πολύ συχνά. Συνήθως παρουσιάζεται στους μεσήλικες, αν και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής μπορεί να καταδειχθεί πρωιμότερα, κυρίως σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ ή σε άτομα με έλλειψη της α₁-αντιθρυψίνης. Έτσι, γίνεται κατανοητό, ότι κάθε καπνιστής >40 ετών με ή χωρίς συμπτωματολογία θα πρέπει να υποβάλλεται σε απλή σπιρομέτρηση, όπως επίσης ότι τα άτομα <40 ετών, που παρουσιάζουν απόφραξη των αεραγωγών, καθώς και άτομα με οικογενειακό ιστορικό ΧΑΠ θα πρέπει να εξετάζονται για ενδεχόμενη έλλειψη του ενζύμου της α₁-αντιθρυψίνης.

Η μη αναστρέψιμη μείωση της εκπνευστικής ροής συνδέεται με αρκετά αποφρακτικά πνευμονικά νοσήματα, που δεν περιλαμβάνονται στον ορισμό της ΧΑΠ, αλλά όμως θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη στη διαγνωστική προσέγγιση του ατόμου με υπόνοια ΧΑΠ, όπως το βρογχικό άσθμα (δυσδιάκριτο από τη ΧΑΠ σε ηλικιωμένα άτομα), οι βρογχεκτασίες, η ινοκυστική νόσος, η ίνωση από τη φυματίωση, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η αποφρακτική βρογχολίτιδα και η διάχυτη πανβρογχολίτιδα. Λεπτομερή χαρακτηριστικά γνωρίσματα των προαναφερομένων νοσημάτων παραθέτονται στον Πίνακα 1.



Πίνακας 1. Διαφορική διάγνωση ΧΑΠ

Πάθηση	Χαρακτηριστικά γνωρίσματα
ΧΑΠ	Έναρξη στη μέση ηλικία της ζωής Βραδέως εξελισσόμενα συμπτώματα Μακροχρόνιο ιστορικό καπνίσματος
Βρογχικό άσθμα	Πρώιμη έναρξη Ποικίλα συμπτώματα Νυχτερινά/Πρωινά συμπτώματα Οικογενειακό ιστορικό Αναστρεψιμότητα περιορισμού ροής αέρα
Συμφορητική Καρδιακή Ανεπάρκεια	Λεπτοί μη μουσικοί ρόγχοι βάσεων Διάταση καρδιάς στην ακτινογραφία θώρακος Πνευμονικό οίδημα Περιορισμός των πνευμονικών όγκων χωρίς περιορισμό της ροής αέρα από το λειτουργικό έλεγχο
Βρογχιεκτασίες	Μεγάλη ποσότητα πυωδών πτυέλων Συχνά συνοδεύεται με βακτηριακή λοίμωξη Τραχείς μη μουσικοί ρόγχοι στην ακρόαση/ πληκτροδακτυλία Διάταση βρόγχων και πάχυνση τοιχωμάτων αυτών στην ακτινογραφία και CT θώρακος

Συνέχεια Πίνακας 1



Φυματίωση	Έναρξη σε όλες τις ηλικίες Διήθημα στην ακτινογραφία θώρακος Μικροβιολογική επιβεβαίωση Υψηλός επιπολασμός νόσου σε τοπικό επίπεδο
Αποφρακτική βρογχολίτιδα	Έναρξη σε νεαρή ηλικία και σε μη καπνιστές Ιστορικό ρευματοειδούς αρθρίτιδας/ έκθεσης σε αναθυμιάσεις Υπόπυκνες περιοχές στη CT θώρακος σε εκπνοή χαρακτηριστικές βρογχολίτιδας
Διάχυτη πανβρογχολίτιδα	Προσβάλλει κυρίως άντρες μη καπνιστές Σχεδόν όλοι έχουν χρόνια παραρρινοκολπίτιδα Διάχυτα μικρά κεντρολοβιακά οζίδια και υπερδιάταση στην ακτινογραφία θώρακα και στην αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας



1.3. ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

Τα πιο συχνά συμπτώματα, που παρατηρούνται στους ασθενείς με ΧΑΠ, είναι ο βήχας- είτε ξηρός είτε παραγωγικός- και η δύσπνοια στην άσκηση, που αποτελεί και το συνηθέστερο λόγο αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Ο βήχας συνήθως προηγείται της έναρξης της δύσπνοιας ή εμφανίζεται ταυτόχρονα με αυτή [7]. Επιδεινώνεται συνήθως τις πρωινές ώρες της ημέρας και σπάνια διαταράσσει τον ύπνο. Οι ασθενείς δε θεωρούν το βήχα ως παθολογικό σύμπτωμα, επειδή τον έχουν αρκετά χρόνια, αλλά αντίθετα το θεωρούν κάτι το φυσιολογικό, που σχετίζεται με το κάπνισμα (τσιγαρόβηχας) και όχι με νόσο. Αν και κατά πόσο ο βήχας στη ΧΑΠ είναι μία φυσιολογική, μη ειδική απάντηση στην αυξημένη παραγωγή πτυέλων ή οφείλεται σε ειδικές ιστολογικές αλλοιώσεις των αεραγωγών, παραμένει προς διευκρίνιση. Αξίζει να αναφερθούν δύο επιπλοκές, που σχετίζονται άμεσα με το βήχα σε προχωρημένα στάδια της νόσου: α) συγκοπτικό επεισόδιο και β) κατάγματα οστών. Συγκεκριμένα, λόγω των υψηλών ενδοθωρακικών πιέσεων στην εκπνευστική φάση του βήχα, προκαλούνται τόσο παροδική ελάττωση της φλεβικής επαναφοράς και της καρδιακής παροχής, όσο και ρωγμώδη κατάγματα κυρίως των πλευρών σε ασθενείς, που δεν κινούνται και θεραπεύονται με κορτικοστεροειδή από του στόματος.

Η απόχρεμψη, κυρίως λευκωπή και βλεννώδης, παρατηρείται συχνά στη ΧΑΠ και ιδιαίτερα, όπως και ο βήχας, στα πρώιμα στάδια αυτής. Η πυώδης απόχρεμψη αντανακλά την αποδόμηση των ουδετεροφίλων και υποδηλώνει αυξημένη φλεγμονώδη διεργασία των αεραγωγών. Ωστόσο, έχει καταδειχθεί η χρόνια υπερέκκριση πτυέλων ως προκλητικός παράγοντας μελλοντικών πνευμονικών επιπλοκών [8].

Η δύσπνοια στην αρχή είναι ήπια και εμφανίζεται μόνο στην κόπωση. Με τα χρόνια προκαλείται με όλο και μικρότερης έντασης



άσκηση και τελικά γίνεται δύσπνοια ηρεμίας. Συνδέεται με τη χειρίστη πρόγνωση, μεγάλου βαθμού ανικανότητα για κάθε εργασία και σημαντική απώλεια πνευμονικής λειτουργίας με την παρέλευση των ετών [9]. Μπορεί να οριστεί ως η αίσθηση της αυξημένης ή της ακατάλληλης αναπνευστικής προσπάθειας. Οι ασθενείς με ΧΑΠ περιγράφουν συνήθως τη δύσπνοια ως αίσθηση δυσκολίας της εισπνευστικής φάσης της αναπνοής [10]. Η δύσπνοια παρατηρείται στους ασθενείς, που παρουσιάζουν αυξημένο αναπνευστικό έργο, ως προσπάθεια αποβολής της αυξημένης ποσότητας CO₂ στο αρτηριακό αίμα.

Επίσης σε ασθενείς με ΧΑΠ ανευρίσκεται και συρίττουσα αναπνοή στην εκπνοή, που συνήθως οφείλεται στη στροβιλώδη ροή του αέρα διαμέσου των στενωμένων μεγάλων αεραγωγών [11]. Συνήθως δεν είναι νυχτερινός συριγμός, που θα έθετε την υπόνοια παρουσίας βρογχικού άσθματος ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Ο συριγμός μπορεί να μη συμβεί στην έναρξη του περιορισμού της ροής, αλλά να απαιτεί επιπρόσθετη σύσπαση των κοιλιακών μυών.

Το θωρακικό άλγος αναφέρεται συχνά στη ΧΑΠ, αλλά συνήθως δε σχετίζεται τόσο με τη νόσο, όσο με την ισχαιμία του μυοκαρδίου (συχνή σε πληθυσμό με βαρείς καπνιστές) και τη γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (ΓΟΠ), που συμβαίνει σε 40% των ασθενών με ΧΑΠ, πιθανώς λόγω της αναποτελεσματικότητας του διαφράγματος και/ή της θεραπείας με θεοφυλλίνη. Μερικές φορές το θωρακικό άλγος μπορεί να οφείλεται και στην ίδια τη νόσο από ισομετρική συστολή των μεσοπλεύριων μυών.

Η αιμόπτυση είναι σπάνια και θα πρέπει να μας οδηγήσει στην αναζήτηση άλλης αιτίας και ιδιαίτερα του βρογχογενούς καρκινώματος. Το περιφερικό οίδημα μπορεί να οφείλεται στην ακινησία για να μην εκδηλωθεί έντονη δύσπνοια, αλλά, αν συνυπάρχουν εντυπώματα και αυξημένη σφαγιτιδική φλεβική πίεση, η πιθανότητα παρουσίας



πνευμονικής καρδιάς είναι ισχυρή. Η σημαντικού βαθμού απώλεια βάρους και η απίσχνανση χαρακτηρίζουν το πλέον προχωρημένο στάδιο [12]. Είναι δυνατόν ακόμη να παρατηρηθεί μία έντονη ψυχοπαθολογία στους ασθενείς με ΧΑΠ, λόγω της κοινωνικής απομόνωσης, που η ίδια η πάθηση επιφέρει, αλλά και λόγω της χρονιότητας και της νευρολογικής σημειολογίας από την υποξαιμία [13].

Τα φυσικά ευρήματα των ασθενών με ΧΑΠ εξαρτώνται από το βαθμό απόφραξης αεραγωγών, τη διαταραχή των αερίων αρτηριακού αίματος, τη βαρύτητα της πνευμονικής υπερδιάτασης και τη σωματική διάπλαση. Θεωρούνται αρκετά, ειδικά στην αναγνώριση της προχωρημένης νόσου. Η ταχύπνοια, η αναπνοή με ημίκλειστα και προτεταμένα χείλη (pursed lips) και η χρησιμοποίηση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, συμπεριλαμβανομένου του στερνοκλειδομαστοειδούς αποτελούν σημεία επιδείνωσης της νόσου [14,15]. Στη σοβαρή υπερδιάταση των πνευμόνων παρατηρείται προς τα έξω κίνηση των χόνδρων των κατώτερων πλευρών κατά την εισπνοή (σημείο Hoover) και τελικά ασυγχρονισμός κινήσεων θώρακα και κοιλίας, σημείο χαρακτηριστικό κόπωσης μυών και διαταραχής της μηχανικής της αναπνοής [16].

Η επίκρουση του θώρακα δεν παρουσιάζει ειδικά ευρήματα για τη νόσο. Η ακρόαση προσφέρει σημαντική βοήθεια στη διάγνωση, αλλά και την εκτίμηση της απόφραξης και την ανταπόκριση στη θεραπεία. Η σημαντική ελάττωση της έντασης του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, που μπορεί να φτάσει ως την αναπνευστική σιγή, η διάχυτη παρουσία συριγμού, κυρίως στην τραχηλική μοίρα της τραχείας (παράταση ροής του αέρα στην εκπνοή, όπως εκτιμάται αδρά από το χρόνο μέγιστης εκπνευστικής χωρητικότητας) και οι μη μουσικοί ρόγχοι στο πρώτο ήμισυ της εισπνοής, προερχόμενοι από την αιφνίδια διάνοιξη των μικρών



αεραγωγών και την ταχεία εξισορρόπηση των πιέσεων, είναι ενδεικτικά σημεία σοβαρής απόφραξης των αεραγωγών [17].

Όταν υπάρχει σοβαρή απόφραξη των αεραγωγών, κατά την εισπνοή αναπτύσσεται μεγάλη αρνητική ενδοθωρακική πίεση, που συνοδεύεται με εισολκή των υπερκλειδίων βόθρων και των μεσοπλεύριων διαστημάτων. Το περιφερικό οίδημα, η αυξημένη φλεβική πίεση των σφαγίτιδων, η ηπατομεγαλία και η κυάνωση των άκρων αποτελούν σημεία πνευμονικής υπέρτασης και ανεπάρκειας δεξιάς κοιλίας, λόγω της χρόνιας υποξαιμίας από τη νόσο, καθώς επίσης και ο έντονος δεύτερος καρδιακός τόνος, ο καλπαστικός ρυθμός με τρίτο τόνο αριστερά παραστερνικά και το διαστολικό φύσημα ανεπάρκειας πνευμονικής ή το ολοσυστολικό φύσημα ανεπάρκειας της τριγλώχινας βαλβίδας [18]. Τέλος, στους ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ μπορεί να παρατηρηθεί και βουβωνοκήλη ως αποτέλεσμα της αυξημένης ενδοκοιλιακής πίεσης, του συνοδού βήχα ή της δραστηριότητας των εκπνευστικών μυών και του ελαττωματικού ελαστικού ιστού.



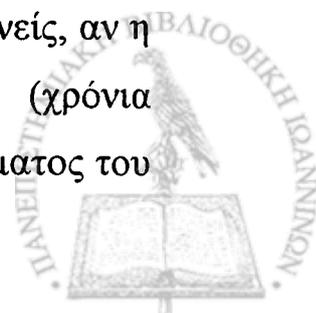
1.4. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΧΑΠ

Οι δοκιμασίες της αναπνευστικής λειτουργίας στη ΧΑΠ χρησιμοποιούνται στη διάγνωση, την εκτίμηση της βαρύτητας, την πρόγνωση και την παρακολούθηση της πορείας της νόσου. Η παρουσία απόφραξης συνάγεται από τη μείωση του λόγου FEV_1/FVC , (χρήσιμος δείκτης για την ανίχνευση ελαφράς και μέτριας βαρύτητας ΧΑΠ), ενώ μειώνεται η ευαισθησία του, όταν η νόσος επιδεινώνεται προοδευτικά. Στη βαριά λοιπόν μορφή χρησιμοποιείται ο δείκτης FEV_1 [19].

Η μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή (FEF_{25-75}) είναι ευαίσθητος δείκτης της απόφραξης, που δεν εξαρτάται από την εκπνευστική μυική προσπάθεια του εξεταζόμενου. Η μείωση αυτού του δείκτη, όταν και ο λόγος FEV_1/FVC παραμένει φυσιολογικός, είναι αμφισβητήσιμης αξίας [20]. Αν όμως αυτή η μείωση συνοδεύεται από διαταραχές σε άλλες παραμέτρους (στατικούς όγκους ή χωρητικότητες), τότε αξιολογείται καλύτερα. Η χρησιμότητα του υπολογισμού των στατικών όγκων έγκειται κυρίως στη διάκριση των λειτουργικών συνδρόμων (αποφρακτικό, περιοριστικό και μεικτό).

Αξιόλογος επίσης δείκτης, (που πρόσφατα έχει αναγνωριστεί και τεκμηριωθεί η σημασία του), είναι η εισπνευστική χωρητικότητα (IC), ως παράμετρος αξιολόγησης της πνευμονικής υπερδιάτασης. Αύξηση της εισπνευστικής χωρητικότητας σημαίνει μείωση της έντασης της δύσπνοιας και εξάλειψη της παρόξυνσης ΧΑΠ [21].

Οι αντιστάσεις των αεραγωγών στη ροή του αναπνεόμενου αέρα βρίσκονται αυξημένες, εφόσον αφορούν μεγάλους και μέσου μεγέθους αεραγωγούς. Η αντίσταση πρέπει να εκφράζεται σε σχέση με τον όγκο του πνεύμονα, στον οποίο έγινε η μέτρηση. Για να ξεχωρίσει κανείς, αν η αύξηση οφείλεται σε στένωση αυλού ή του τοιχώματος (χρόνια βρογχίτιδα, βρογχικό άσθμα) ή σε απώλεια της έλξης του τοιχώματος του



βρόγχου από τις ελαστικές ίνες του πνευμονικού παρεγχύματος (πνευμονικό εμφύσημα), πρέπει να συσχετίσει την αντίσταση με την πίεση ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα (στατική διαπνευμονική πίεση). Έτσι προκύπτει, ότι στο εμφύσημα τα κοινά σημεία εμπίπτουν στα όρια των φυσιολογικών τιμών (η γραμμή μοιάζει με τη φυσιολογική), ενώ στις διαταραχές των αεροφόρων οδών η γραμμή είναι σαφώς παθολογική από τη στένωση του αυλού [22].

Η διαχυτική ικανότητα των πνευμόνων με μονοξείδιο του άνθρακα (DLCO) και πιο ειδικά ο λόγος DLCO/VA, (όπου VA ο ενδοπνευμονικός όγκος) μειώνεται στο πνευμονικό εμφύσημα. Ο δείκτης συσχετίζεται απόλυτα με την έκταση και τη βαρύτητα του εμφυσήματος και η αξία του συνίσταται στη διάκριση του εμφυσήματος από το βρογχικό άσθμα, όπου είναι στα φυσιολογικά όρια ή αυξημένος [23,24].

Η μέτρηση της ισχύος των αναπνευστικών μυών ενδείκνυται, όταν υπάρχει υπόνοια υποθρεψίας ή μυοπάθειας από χρήση κορτικοστεροειδών ή όταν η δύσπνοια και η υπερκαπνία εμφανίζονται δυσανάλογα με τη μείωση του FEV₁. Αν η μέγιστη εκπνευστική πίεση είναι φυσιολογική, η χαμηλή μέγιστη εισπνευστική πίεση είναι το αποτέλεσμα της μείωσης του μήκους του διαφράγματος, λόγω υπερδιάτασης, ενώ η ταυτόχρονη μείωση μέγιστης εισπνευστικής και εκπνευστικής πίεσης σημαίνει έκπτωση της μυικής ισχύος [25].

Η μέτρηση των αερίων αρτηριακού αίματος παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την πρόγνωση, τη χρονική στιγμή έναρξης οξυγονοθεραπείας, την ανταπόκριση στην εφαρμοζόμενη θεραπεία των οξέων παροξύνσεων. Έτσι, ενώ το pH στη σταθερή ΧΑΠ είναι στα φυσιολογικά όρια, η τιμή του κατά τη διάρκεια μιας υπερκαπνικής παρόξυνσης είναι πολύτιμος δείκτης αιφνίδιας αύξησης της μερικής πίεσης διοξειδίου άνθρακα και σχετίζεται άμεσα με την πρόγνωση της παρόξυνσης [26].

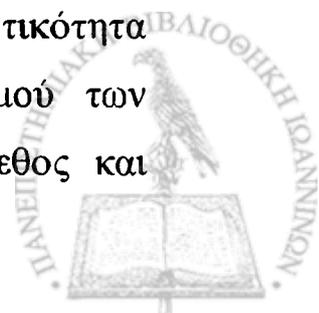


Η καρδιοαναπνευστική δοκιμασία κόπωσης θεωρείται απαραίτητη σε περιπτώσεις, που η χρόνια απόφραξη των αεραγωγών κρίνεται υπεύθυνη εν μέρει για τα συμπτώματα και την όλη κλινική εικόνα του ασθενούς. Τυπικό παράδειγμα αποτελεί η δυσανάλογη δύσπνοια σε σχέση με το βαθμό απόφραξης των αεραγωγών [27].

Εκτός από το λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων, που θεωρείται κεφαλαιώδους σημασίας για τη διάγνωση της ΧΑΠ, είναι χρήσιμες και άλλες εργαστηριακές μέθοδοι για την πληρέστερη αξιολόγηση του ασθενούς, και, επειδή η νόσος είναι πολυσυστηματική, επιτείνει περαιτέρω τη νοσηρότητα [28].

Ο συνδυασμός εκτίμησης της σωματικής μάζας, της απόφραξης αεραγωγών, της δύσπνοιας και της ανοχής στην άσκηση (δείκτης BODE) φαίνεται να αξιολογεί πλήρως τους ασθενείς με ΧΑΠ [29]. Η πολυερυθραιμία σχετίζεται με τη χρόνια υποξαιμία, λόγω των παροξύνσεων και είναι δυνατόν να προδιαθέτει σε καρδιαγγειακές διαταραχές. Επίσης ως χρόνια νόσημα η ΧΑΠ μπορεί να προκαλέσει και ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία [30].

Η ακτινογραφία θώρακα έχει σημαντική αξία, τόσο για τον αποκλεισμό άλλης πνευμονικής νόσου, που μπορεί να προκαλέσει παρόμοια συμπτωματολογία, όσο και για την εμφάνιση της υπερδιάτασης των πνευμόνων ή των ειδικών ευρημάτων του σοβαρού εμφυσήματος (επιπέδωση θόλων και κατάσπαση ημιδιαφραγμάτων, διεύρυνση του οπισθοστερνικού χώρου, αύξηση του ύψους των πνευμόνων, πρόσθια κύρτωση του στέρνου και οριζοντίωση των πλευρών με αύξηση των μεσοπλεύριων διαστημάτων, αμβλεία πλευροδιαφραγματική γωνία, το κατώτερο άκρο του οπισθοστερνικού χώρου είναι <3cm από το πρόσθιο τμήμα του διαφράγματος, σημαντικά μειωμένη κινητικότητα διαφράγματος, ολιγαυμία-μείωση του εύρους και του αριθμού των αγγείων στην περιφέρεια του παρεγχύματος-, μικρή σε μέγεθος και



επιμηκυσμένη καρδιά- σταγονοειδής-, εμφυσηματικές ψευδοκύστεις) [31-33].

Η αξονική τομογραφία αποτελεί την πιο αξιόπιστη μέθοδο για τη διάγνωση μέτριας και μικρής βαρύτητας εμφυσήματος με μορφολογικά κριτήρια και μετρήσεις πυκνότητας πνευμονικού ιστού. Μορφολογικά το εμφύσημα χαρακτηρίζουν: α) περιοχές χαμηλής πυκνότητας (εμφυσηματικοί αεροχώροι), που διαγράφονται ως σαφώς ή ασαφώς αφοριζόμενες υπόπυκνες περιοχές ως προς το υπόλοιπο παρέγχυμα και β) διαταραχή της αγγειακής αρχιτεκτονικής και μορφολογίας (απότομη μείωση του εύρους των αγγείων από το κέντρο προς την περιφέρεια, αποκοπή και εξάλειψη των πλάγιων κλάδων, αύξηση της γωνίας των θυγατρικών κλάδων, τοξοειδής μετατόπιση και ελικοειδής πορεία γύρω από τις υπόπυκνες περιοχές) [34]. Οι υπόπυκνες περιοχές στην αξονική τομογραφία συσχετίζονται με το μακροσκοπικό εμφύσημα, ενώ η αναγνώριση του μικροσκοπικού εμφυσήματος είναι δύσκολη, αν και πρόσφατα έχουν εφαρμοστεί πυκνομετρικές μέθοδοι [35]. Η αξονική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας δε βελτιώνει τη διάγνωση του ήπιου εμφυσήματος, συμβάλλει όμως στη διάκριση των τύπων αυτού [36].

Μία αδρή εκτίμηση της πνευμονικής υπέρτασης (επιλοκή της ΧΑΠ) μπορεί να γίνει από την απλή ακτινογραφία θώρακα και συγκεκριμένα από τον υπολογισμό του εύρους του κατιόντος κλάδου της δεξιάς πνευμονικής αρτηρίας ($>16\text{mm}$) και την ταχεία μείωση του εύρους των αγγείων από το κέντρο προς την περιφέρεια [37]. Ωστόσο, ακριβέστερη εκτίμηση πραγματοποιείται από μη επεμβατικές και επεμβατικές τεχνικές (υπερηχογράφημα καρδιάς, καθετηριασμός της δεξιάς καρδιάς) με πιο συχνά εφαρμοζόμενη την πρώτη στην καθημερινή ιατρική πρακτική [38].



1.5. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η ΧΑΠ αποτελεί μία από τις κυριότερες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας παγκοσμίως, επιφέροντας σημαντικά και συνεχώς αυξανόμενα οικονομικά και κοινωνικά βάρη. Τα δεδομένα για τον επιπολασμό και τη νοσηρότητα σε μεγάλο βαθμό υποεκτιμούν το συνολικό βάρος της ΧΑΠ, αφού η νόσος συνήθως δε διαγιγνώσκεται, μέχρι να εμφανιστούν οι κλινικές εκδηλώσεις και να καταστεί μέτριας βαρύτητας. Παρά την ύπαρξη κατά το παρελθόν αρκετών ορισμών και διαφορετικών μεθοδολογιών για την εκτίμηση του μεγέθους του προβλήματος της ΧΑΠ, οι πρόσφατες επιδημιολογικές μελέτες βασίζονται στο νέο ορισμό της νόσου, όπως αυτός έχει καθιερωθεί και υιοθετηθεί από την Αμερικανική και Ευρωπαϊκή Πνευμονολογική Εταιρεία. Όμως, από τον ορισμό αυτό ενδέχεται ότι μπορεί να υποεκτιμάται η ΧΑΠ σε άτομα νεαρής ηλικίας, να υπερεκτιμάται δε αυτή σε ηλικιωμένα άτομα και να δυσχεραίνεται έτσι η ταξινόμηση των ατόμων με απόφραξη των αεραγωγών [19,39,40].

Σε μια συστηματική ανασκόπηση και μεταανάλυση όλων των μελετών, που πραγματοποιήθηκαν τον επιπολασμό της νόσου κατά το χρονικό διάστημα 1990-2004, αυτός κυμαίνεται στο 8.9%, όπως προέκυψε από την αξιολόγηση των σπιρομετρικών παραμέτρων [41]. Βέβαια, τα ποσοστά του επιπολασμού των συμπτωμάτων και των διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας αναφέρονται συνολικά σε πληθυσμό, του οποίου η ηλικία κυμαίνεται από 15-95 έτη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υποεκτιμάται ο πραγματικός επιπολασμός, κυρίως σε άτομα >50 ετών.

Πράγματι, ο επιπολασμός των συμπτωμάτων και των διαταραχών της αναπνευστικής λειτουργίας αυξάνεται με την ηλικία και ιδιαίτερα στους καπνιστές, που δεν καταφέρουν να απαλλαχθούν από το κάπνισμα



[42]. Στην προαναφερόμενη πρόσφατη μεταανάλυση ο επιπολασμός της νόσου σε άτομα ηλικίας >40 ετών βρέθηκε 9-10%. Τα ανωτέρω δεδομένα προέρχονται από τις αναπτυγμένες χώρες. Ωστόσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες, που η νόσος αποτελεί ιδιαίτερος σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, καταγράφονται ποσοστά επιπολασμού 7.8%-19.7% [43].

Τα τελευταία 35 χρόνια η θνητότητα από ΧΑΠ έχει αυξηθεί κατακόρυφα, αρχικά στους άνδρες και τελευταία και στις γυναίκες. Η αύξηση αυτή είναι συμβατή με την αύξηση της συχνότητας του βρογχογενούς καρκίνου και της κατανάλωσης καπνού, η οποία είναι η σημαντικότερη αιτία και για τις δύο παθήσεις. Η ΧΑΠ έχει καταστεί η τέταρτη αιτία θανάτου παγκοσμίως, με ποσοστό 4.8% επί του συνόλου αυτών. Συγκεκριμένα, οι θάνατοι, που αποδίδονται στη νόσο, ανέρχονται στα 2.75 εκατομμύρια ετησίως (1.41 εκατομμύρια άντρες και 1.34 εκατομμύρια γυναίκες) [44]. Η θνησιμότητα στους άντρες είναι 2-3 φορές περισσότερη από αυτή των γυναικών με αυξητική τάση στις μεγαλύτερες ηλικίες. Παρόλα αυτά, η θνησιμότητα στις γυναίκες παρουσιάζει σημαντική αύξηση, γιατί αυξάνει συνεχώς και το ποσοστό των γυναικών που καπνίζουν.

Η θνητότητα από ΧΑΠ και συνοδές καταστάσεις στη χώρα μας το 1996 καταγράφηκε χαμηλή (20/100.000 πληθυσμού) τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες [45]. Στις ΗΠΑ η θνητότητα είναι πολύ χαμηλή σε ασθενείς ηλικίας <45 ετών, αλλά αυξάνεται με την ηλικία, καθιστώντας τη ΧΑΠ την τέταρτη ή πέμπτη αιτία θανάτου στη χώρα σε ασθενείς ηλικίας >45 ετών. Κατά τη διάρκεια του αιώνα, που διανύουμε, παρατηρείται αυξημένη θνητότητα και στις αναπτυσσόμενες χώρες, ιδιαίτερα στην Κίνα, όπου η κατανάλωση καπνού διπλασιάστηκε μεταξύ του χρονικού διαστήματος 1965-1990 [46]. Για την εκτίμηση των



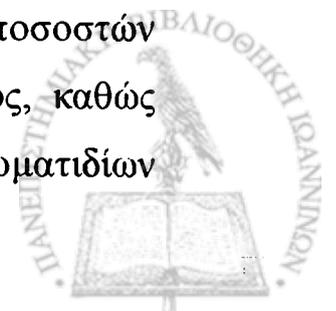
αποτελεσμάτων αυτών πρέπει να ληφθούν υπόψη οι διαφορές στη μεθοδολογία μεταξύ των διαφόρων χωρών.

Σύγχυση έχουν προκαλέσει οι συνεχείς αναθεωρήσεις της διεθνούς ταξινόμησης των νοσημάτων. Σήμερα, ισχύει η ένατη αναθεώρηση, που δυστυχώς περιλαμβάνει το βρογχικό άσθμα, τις βρογχεκτασίες και την πνευμονίτιδα εξ' υπερευαισθησίας στην ολική θνησιμότητα της ΧΑΠ. Βέβαια ο αποκλεισμός αυτών των νοσημάτων από μερικούς ερευνητές, σε μια προσπάθεια να βελτιωθεί η εγκυρότητα της εκτίμησης της θνητότητας, ελάχιστη διαφορά επέφερε στα αρχικά συνολικά ποσοστά.

Επίσης, είναι πιθανό η θνητότητα από ΧΑΠ να υποεκτιμάται, γιατί στα πιστοποιητικά θανάτου αναφέρεται ως συνυπάρχον νόσημα και όχι ως η κύρια αιτία θανάτου. Τα δεδομένα, που αφορούν τη θνητότητα, μπορεί να μην αντανακλούν την πραγματική βαρύτητα της ΧΑΠ, αφού πολλοί ασθενείς επιδεικνύουν προοδευτική επιδείνωση και όχι άμεσο θάνατο. Πρόσφατα, βρέθηκε συσχέτιση της θνητότητας με τα στάδια της νόσου. Έτσι, υψηλότερη θνησιμότητα παρουσιάστηκε μεταξύ των καπνιστών ασθενών, που κατατάχθηκαν στα στάδια III και IV [47,48].

Σημερινά στοιχεία καθιστούν σαφές ότι η ΧΑΠ αποτελεί ένα από τα κυριότερα προβλήματα στις υπηρεσίες υγείας των αναπτυγμένων χωρών (>100 επισκέψεις ανά 1000 άτομα σε ιατρεία και >75-150 εισαγωγές ανά 10.000 το έτος σε ηλικίες 55-84 ετών) [49]. Επίσης, ο αριθμός των εξιτηρίων με διάγνωση τη ΧΑΠ ως δευτερεύουσα διάγνωση αυξήθηκε σημαντικά (12%) κατά τα έτη 1979-2001 στις ΗΠΑ [50]. Η ΧΑΠ έχει και άμεσο αντίκτυπο στην απουσία από την εργασία, αφού υπολογίστηκε ότι χάνονται 56% των εργάσιμων ημερών σε μελέτη στη Μ.Βρετανία [51].

Πρόσφατα, έχει διαπιστωθεί ότι η μείωση των ποσοστών επιπολασμού του ενεργητικού και του παθητικού καπνίσματος, καθώς επίσης και της ετήσιας μέσης συγκέντρωσης εισπνεόμενων σωματιδίων



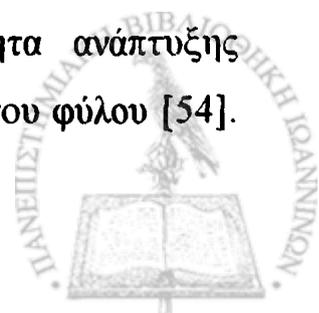
διαμέτρου $<10\mu\text{m}$ κατά 5%, 2.5% και $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ αντίστοιχα, θα απέτρεπε την ανάπτυξη ως και 70% των περιπτώσεων χρόνιας βρογχίτιδας [52].

Το κοινωνικοοικονομικό κόστος της ΧΑΠ είναι μεγαλύτερο από αυτό του βρογχικού άσθματος και, αναλόγως της χώρας, 50-75% των οικονομικών πόρων κατευθύνονται σε υπηρεσίες υγείας που σχετίζονται με τις παροξύνσεις της νόσου.

1.6. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Η εμφάνιση της ΧΑΠ συνήθως προέρχεται από την αλληλεπίδραση μεταξύ εξωγενών παραγόντων, κυρίως του περιβάλλοντος (στο οποίο διαβιώνουμε), και ενδογενών παραγόντων (του ατόμου ξενιστή). Είναι πολύ πιθανό ότι η αλληλεπίδραση αυτή διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ετερογένεια των ατόμων και στο αν τα άτομα είναι επιρρεπή ή όχι στις επιδράσεις του καπνίσματος και σε άλλους παράγοντες [53].

Οι πνεύμονες από την παιδική ηλικία μέχρι και τη γήρανση υποβάλλονται σε συνεχή έκθεση επιβλαβών οξειδωτικών ρυπαντών, ως συνέπεια της ατμοσφαιρικής ρύπανσης, αφού το αναπνευστικό σύστημα εκτίθεται συχνά σε υψηλές τάσεις οξυγόνου. Επιπρόσθετα με το κάπνισμα, η ανεπάρκεια της α_1 -αντιθρυψίνης και η επαγγελματική ρύπανση έχουν καθιερωθεί ως παράγοντες κινδύνου. Υπάρχουν ακόμη πειστικές ενδείξεις, ότι η οικιακή ρύπανση, η ανέχεια, διατροφικοί παράγοντες (αντιοξειδωτικές ουσίες, πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, αλάτι), το παθητικό κάπνισμα, η ηλικία, οικογενείς και γενετικοί παράγοντες, η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, οι λοιμώξεις στην παιδική ηλικία και πιθανώς ο υψηλός τίτλος ανοσοσφαιρίνης IgE σε νεαρή ηλικία θεωρούνται παράγοντες, που αυξάνουν την πιθανότητα ανάπτυξης απόφραξης των αεραγωγών. Ασαφής παραμένει ο ρόλος του φύλου [54].



Οι παράγοντες κινδύνου της ΧΑΠ αναλύονται διεξοδικά στις ακόλουθες παραγράφους.

1.6.1. ΚΑΠΝΙΣΜΑ

1.6.1.1. ΕΝΕΡΓΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Από επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται, ότι ο πιο σημαντικός, αλλά και απόλυτα τεκμηριωμένος αιτιολογικός παράγοντας εμφάνισης ΧΑΠ και μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας είναι το κάπνισμα [55]. Το 50% των καπνιστών εμφανίζουν κάποιας μορφής απόφραξη των αεραγωγών, ενώ το 20% κλινικά έκδηλη ΧΑΠ. Μακροχρόνιες διασταυρούμενες και ελεγχόμενες επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν, ότι οι καπνιστές τσιγάρων έχουν υψηλότερη θνησιμότητα και νοσηρότητα από ΧΑΠ, καθώς και υψηλότερη επίπτωση και επιπολασμό [56]. Η θνησιμότητα κυμαίνεται από 2-25 φορές περισσότερο από εκείνη των μη καπνιστών και είναι ανάλογη με τη βαρύτητα του καπνίσματος. Με τη διακοπή του καπνίσματος αυτή μειώνεται. Η αυξημένη θνησιμότητα αφορά και τα δύο φύλα. Οι καπνιστές πούρων και πίπας έχουν μικρότερη θνησιμότητα από ΧΑΠ συγκριτικά με τους καπνιστές τσιγάρων, αλλά μεγαλύτερη από τους μη καπνιστές.

Πρώτος ο Fletcher και συν. μελέτησαν τη σχέση του καπνίσματος και του ρυθμού μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε μια μεγάλη ομάδα εργατών στο Λονδίνο από το 1961 μέχρι το 1969 [57]. Διαπίστωσαν ότι η πλειοψηφία των καπνιστών παρουσίασε μικρή μόνο αύξηση του ετήσιου ρυθμού μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας σε σχέση με τους μη καπνιστές, δηλαδή πτώση του FEV₁ κατά 18ml/έτος. Μόνο ένα μικρό ποσοστό καπνιστών, περίπου 10-15%, εμφάνισε ταχύ ρυθμό μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας, που μπορεί να καταλήξει σε λειτουργική ανικανότητα και κλινικά έκδηλη πάθηση. Τα ευρήματα αυτά επιβεβαιώθηκαν και από άλλες μελέτες [58].

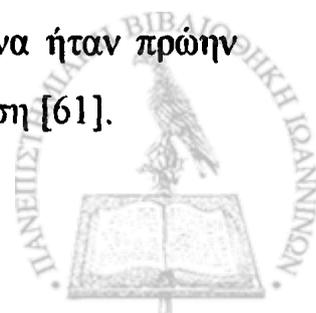


Γενικά, έχει βρεθεί ότι η διακοπή του καπνίσματος έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας, χωρίς όμως επάνοδο στα φυσιολογικά όρια, αλλά και την άμεση μείωση της ποσότητας των πτυέλων και του βήχα. Η βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας οφείλεται, αφενός μεν στην ταχεία μείωση της ποσότητας της βλέννας, αφετέρου δε στην ύφεση της φλεγμονής των περιφερικών αεραγωγών, που συμβαίνει βραδύτερα.

1.6.1.2. ΠΑΘΗΤΙΚΟ ΚΑΠΝΙΣΜΑ

Παθητικό ή ακούσιο κάπνισμα είναι η ακούσια έκθεση μη καπνιστού στον καπνό του τσιγάρου καπνιστών σε κλειστό χώρο. Η έκθεση στον καπνό είναι διπλή, αφενός μεν στον καπνό, που εκλύεται από την καύση του τσιγάρου (πλάγιο ρεύμα), αφετέρου δε στον καπνό, που εκπνέει ο καπνιστής (άμεσο ρεύμα) στο χώρο. Το πλάγιο ρεύμα του καπνού έχει διαφορετική σύσταση από εκείνη του άμεσου ρεύματος. Περίπου το 85% του καπνού ενός κλειστού χώρου προέρχεται από το πλάγιο ρεύμα, που έχει και μεγαλύτερη συγκέντρωση δυνητικά τοξικών ουσιών από την αέρια φάση του καπνού, σε σχέση με το άμεσο ρεύμα. Πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν, ότι μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος εμφάνισης ΧΑΠ στους μη καπνιστές, όταν εκτίθενται συνεχώς στον καπνό των καπνιστών.

Σημειώνεται όμως, ότι το μέγεθος του κινδύνου, που εκτιμήθηκε σ' αυτές τις μελέτες, είναι γενικά μικρότερο από αυτό του ενεργητικού καπνίσματος [59,60]. Ασφαλώς δεν πρέπει να μας διαφεύγει το γεγονός, ότι στις μελέτες, τα άτομα που αξιολογήθηκαν, μπορεί να ήταν πρώην καπνιστές ή να ήταν εκτεθειμένα σε επαγγελματική ρύπανση [61].



Το παθητικό κάπνισμα μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση των συμπτωμάτων του αναπνευστικού και ΧΑΠ μέσω αύξησης του συνολικού φορτίου των πνευμόνων σε εισπνεόμενα επιβλαβή σωματίδια και αέρια. Επίσης, κατά τη διάρκεια της κύησης μπορεί να επιφέρει κινδύνους για το έμβρυο, επηρεάζοντας την ενδομήτρια ανάπτυξη του, καθώς και τους μηχανισμούς των ανοσολογικών απαντήσεων.

1.6.2. ΡΥΠΑΝΣΗ

Σε σύγκριση με το κάπνισμα ο ρόλος της έκθεσης σε άλλους αερογενείς ρυπαντές στην παθογένεια της ΧΑΠ είναι λιγότερο τεκμηριωμένος και υπάρχουν σημαντικά διαφορετικές απόψεις.

1.6.2.1. ΑΤΜΟΣΦΑΙΡΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Δεν υπάρχει αμφιβολία, ότι η ολική νοσηρότητα και θνησιμότητα αυξάνουν κατά τις περιόδους μεγάλης ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Κυρίως ευπαθή είναι τα πολύ ηλικιωμένα και πολύ νεαρά άτομα, καθώς και εκείνα με προϋπάρχοντα καρδιοαναπνευστικά νοσήματα. Οι πιο κύριοι ρυπαντές είναι το διοξείδιο του θείου, τα οξείδια του αζώτου και σωματίδια της ατμόσφαιρας [62-64].

Οι υψηλές συγκεντρώσεις των ρυπαντών έχουν συσχετιστεί με αύξηση της συχνότητας των συμπτωμάτων του αναπνευστικού, μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας στους ενήλικες και μειωμένη πνευμονική ανάπτυξη στα παιδιά. Συγκεκριμένα έχει αναφερθεί μεγάλη πτώση του FEV₁ (περίπου 24 ml/έτος), εξαιτίας της έκθεσης στην ατμοσφαιρική ρύπανση, αποτέλεσμα λίγο μικρότερο σε σχέση με αυτό, που αποδίδεται στο βαρύ κάπνισμα (33 ml/έτος) [65].



Βάσει των προαναφερομένων αποτελεσμάτων καταδεικνύεται, ότι η ατμοσφαιρική ρύπανση είναι πιθανό να βρίσκεται στην ίδια κατηγορία σημαντικότητας με το κάπνισμα, όσον αφορά την αιτιοπαθογένεια της ΧΑΠ. Επιπλέον, δεδομένου ότι πολλοί ρυπαντές έχουν ισχυρή οξειδωτική δράση, είναι εύλογο η ατμοσφαιρική ρύπανση να προκαλεί ΧΑΠ, παρόλο που δεν υπάρχουν αρκετά αποδεικτικά στοιχεία για υποστήριξη αυτής της υπόθεσης, σε αντίθεση με τον ενεργό ρόλο των ρυπαντών στη γένεση παροξύνσεων της νόσου.

Από την άλλη όμως μεριά, υπάρχει αμφισβήτηση κατά πόσο η χρόνια έκθεση σε σχετικά χαμηλά επίπεδα οξειδωτικών ρυπαντών, όπως αυτοί που απαντώνται σε μεγάλες βιομηχανοποιημένες πόλεις, μπορεί να προκαλέσει ΧΑΠ, χωρίς να συνυπάρχουν άλλοι ενοχοποιητικοί παράγοντες (κάπνισμα). Πρόσφατα διεξαχθείσα μελέτη στη Γερμανία έδειξε ότι οι γυναίκες, που διέμεναν σε απόσταση μικρότερη των 100 μέτρων από πολυσύχναστους δρόμους (δηλαδή άτομα με μακροχρόνια έκθεση σε σχετικά χαμηλές ποσότητες ρυπαντών), εμφάνισαν ΧΑΠ [66].

1.6.2.2. ΟΙΚΙΑΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η ρύπανση στο περιβάλλον του σπιτιού έχει ενοχοποιηθεί για την αύξηση της συχνότητας των αναπνευστικών νοσημάτων στις βιομηχανοποιημένες και αναπτυσσόμενες χώρες από το 1960, αλλά ελάχιστα είναι γνωστά για τις συνέπειες στην ανάπτυξη ΧΑΠ. Περίπου το 50% των κατοίκων, οι περισσότεροι εκ των οποίων στις αναπτυσσόμενες χώρες, χρησιμοποιεί κάρβουνο και βιομάζα από ξύλα, κοπριά και υπολείμματα σπαρτών για τις ενεργειακές του ανάγκες. Αυτά τα υλικά υπόκεινται σε ατελή καύση, με αποτέλεσμα οι γυναίκες και τα μικρά παιδιά να εκτίθενται καθημερινά σε υψηλές ποσότητες ρύπων [67,68].



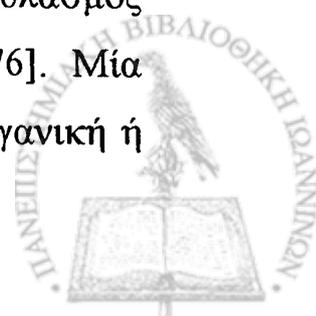
Η οικιακή ρύπανση, που προκαλείται από την καύση υλικών βιομάζας κατά τη διάρκεια του μαγειρέματος και της θέρμανσης σε ανεπαρκώς αεριζόμενες οικίες, ενοχοποιείται για την ανάπτυξη της ΧΑΠ, κυρίως στις μη καπνίστριες γυναίκες [69,70]. Άλλες πηγές οικιακής ρύπανσης μπορεί να είναι οι πτητικές οργανικές ουσίες, η φορμαλδεΐδη, που εκλύεται από συνδετικά αντικείμενα και τις μονώσεις, καθώς και οι μύκητες που σχετίζονται μόνο με την εμφάνιση συμπτωμάτων του αναπνευστικού.

1.6.2.3. ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΡΥΠΑΝΣΗ

Η συμβολή της επαγγελματικής έκθεσης σε σκόνες, καπνούς ή αέρια στην εκδήλωση ΧΑΠ είναι αμφισβητούμενη. Ωστόσο, το 15-19% της ΧΑΠ στους καπνιστές μπορεί να αποδοθεί σε επαγγελματική ρύπανση, ενώ το ποσοστό αυξάνεται σε 30% στους μη καπνιστές [61,71]. Έχει παρατηρηθεί αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ΧΑΠ στα πλαίσια επαγγελματικής έκθεσης στην καρβουνόσκονη (ανθρακωρύχοι), στο πυρίτιο, στο κάδμιο, στην παρασκευή ζωικών τροφών, στις διαλυτικές ουσίες [72-74].

Μία από τις σημαντικότερες μελέτες της σχέσης της επαγγελματικής έκθεσης σε ρυπαντές και της ΧΑΠ είναι εκείνη των Kauffmann και συν. Βρέθηκε ότι η μείωση του FEV_1 σχετιζόταν με το κάπνισμα, την επαγγελματική έκθεση και την κοινωνική θέση. Σε κάθε ομάδα καπνιστών ο ρυθμός μείωσης του FEV_1 ήταν μεγαλύτερος σε όσους είχαν επαγγελματική έκθεση σε ρύπους [75].

Μετά το 1960, έχει αναγνωριστεί, ότι στα επαγγέλματα με έκθεση σε οργανική ή ανόργανη σκόνη παρατηρείται αυξημένος επιπολασμός συμπτωμάτων του αναπνευστικού και χρόνιας βρογχίτιδας [76]. Μία πρόσφατη μελέτη κατέδειξε, ότι η επαγγελματική έκθεση σε οργανική ή



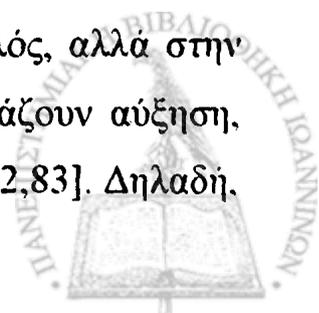
ανόργανη σκόνη συσχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΧΑΠ στις γυναίκες [77]. Επομένως, προληπτικά μέτρα πρέπει να ληφθούν για τη μείωση της έκθεσης του εργατικού δυναμικού σ' αυτούς τους παράγοντες. Σε αρκετές μελέτες η σημασία της επίδρασης της επαγγελματικής ρύπανσης είναι μικρότερη από αυτή του ενεργητικού καπνίσματος, παρόλο που οι εκτιμήσεις έχουν γίνει σε υγιείς εργαζόμενους [78].

1.6.3. ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΤΟΥ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ

Υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις από μακροχρόνιες μελέτες για συσχέτιση μεταξύ των οξέων λοιμώξεων του κατώτερου αναπνευστικού στην παιδική ηλικία και της εμφάνισης ΧΑΠ στους ενήλικες, παρόλο που το θέμα της αιτιολογικής σχέσης δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως [79].

Αρκετές μελέτες, που έχουν δείξει, ότι οι οξείες λοιμώξεις συνδέονται με διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας κατά τη διάρκεια της νόσου και αρκετό καιρό μετά στην παιδική ηλικία, φαίνεται να ταυτίζονται με αυξημένη επίδραση στην εμφάνιση ΧΑΠ, αλλά δεν έχουν τεκμηριώσει, αν και κατά πόσο οι διαταραχές της αναπνευστικής λειτουργίας δημιουργούνται από τα επεισόδια των λοιμώξεων ή αποτελούν προϋπάρχοντα παράγοντα κινδύνου για λοίμωξη του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία [80,81].

Αυτό το ερώτημα μπορεί μόνο να απαντηθεί από μελέτες, οι οποίες περικλείουν μετρήσεις της αναπνευστικής λειτουργίας, που διενεργούνται πριν το επεισόδιο της λοίμωξης. Τέτοια δεδομένα δεν υπάρχουν για τους ενήλικες, στους οποίους ο κίνδυνος της ΧΑΠ είναι υψηλός, αλλά στην παιδική ηλικία οι λοιμώξεις του αναπνευστικού παρουσιάζουν αύξηση, όταν προϋπάρχει μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας [82,83]. Δηλαδή,



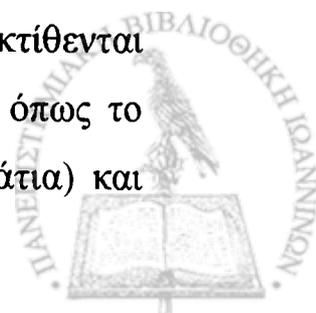
η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας και κατ' επέκταση η εμφάνιση ΧΑΠ στη μετέπειτα ζωή τους είναι ουσιαστικά η αιτία, παρά το αποτέλεσμα των συχνών λοιμώξεων του αναπνευστικού στην παιδική ηλικία.

1.6.4. ΟΙΝΟΠΝΕΥΜΑ

Η κατανάλωση αλκοόλ είναι γνωστό, ότι έχει επίδραση στη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, τη λειτουργία των κυψελιδικών μακροφάγων, την παραγωγή επιφανειοδραστικής ουσίας και την αντιβακτηριακή άμυνα του οργανισμού. Ωστόσο είναι δύσκολο να γίνει διάκριση της επίδρασης του αλκοόλ από το κάπνισμα, δεδομένου ότι οι περισσότεροι αλκοολικοί είναι συνήθως και καπνιστές. Αν και υπάρχει συσχέτιση των συμπτωμάτων από το αναπνευστικό και της κατάχρησης οينوπνεύματος, λίγα στοιχεία βεβαιώνουν ότι η πνευμονική λειτουργία ή ο βαθμός μείωσής της συνδέεται καθαρά με την κατανάλωση οينوπνεύματος, όταν άλλοι παράγοντες κινδύνου, όπως κάπνισμα, επαγγελματική, κοινωνικοοικονομική κατάσταση και ηλικία αποκλειστούν. Πάντως, αν υπάρχει κάποια επίδραση του οينوπνεύματος στην εκδήλωση ΧΑΠ, αυτή πρέπει να είναι μικρή.

1.6.5. ΚΟΙΝΩΝΙΚΟΟΙΚΟΝΟΜΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Έχει διαπιστωθεί ότι η επίπτωση, ο επιπολασμός και η θνησιμότητα από ΧΑΠ είναι υψηλότερη στα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα με τη στοιχειώδη εκπαίδευση [84]. Τα άτομα αυτά βέβαια εκτίθενται ταυτόχρονα σε άλλους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης ΧΑΠ, όπως το κάπνισμα, η επαγγελματική, οικιακή (συνωστισμός, υγρά δωμάτια) και



ατμοσφαιρική ρύπανση, με αποτέλεσμα να γίνεται δυσχερής η ακριβής εκτίμηση της κοινωνικοοικονομικής κατάστασης στην εμφάνιση ΧΑΠ. Ωστόσο, υπάρχουν μελέτες που έχουν καταδείξει τη χαμηλή κοινωνικοοικονομική κατάσταση ως ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου εμφάνισης ΧΑΠ [85].

1.6.6. ΔΙΑΤΡΟΦΗ

Σήμερα είναι αρκετά τεκμηριωμένη η άποψη, ότι διαιτητικοί παράγοντες, όπως οι αντιοξειδωτικές βιταμίνες C και E, τα ιχθυέλαια και το μαγνήσιο παίζουν ένα προστατευτικό ρόλο απέναντι στην ανάπτυξη της ΧΑΠ. Το ενδιαφέρον αυτό, κυρίως για τις αντιοξειδωτικές βιταμίνες, προκύπτει από την αναγνώριση του ρόλου των εισπνεόμενων και ενδογενώς εκλυόμενων οξειδωτικών παραγόντων στην παθογένεια του εμφυσήματος [86].

Συγκεκριμένα, η αντιοξειδωτική άμυνα των πνευμόνων εξασφαλίζεται από ενδογενή ενζυμικά συστήματα, καθώς και από τις βιταμίνες C και E, που δρουν συνεργικά σ' ένα σύστημα, στο οποίο η βιταμίνη E διατηρείται στις κυτταρικές μεμβράνες, ενώ οι άλλες μορφές λιπιδίων διατηρούνται σ' ένα ελαττωμένο επίπεδο από την αλληλεπίδραση με την υδατοδιαλυτή βιταμίνη C [87]. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει μία αναλογική σχέση μεταξύ χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων ή ακόμη και του εμφυσήματος και της χρόνιας βρογχίτιδας με τη χαμηλή πρόσληψη βιταμίνης C και E [88]. Άλλη μελέτη έχει δείξει μία επίσης αναλογική σχέση μεταξύ του FEV₁ και της πρόσληψης θρεπτικών ουσιών, όπως λαχανικά, όσπρια και γαλακτοκομικά προϊόντα, πλούσιων σε περιεκτικότητα μαγνησίου [89].

Τίθεται βέβαια το ερώτημα κατά πόσο τα προστατευτικά αποτελέσματα των θρεπτικών ουσιών έχουν σχέση με πρόσφατη λήψη ικανών ποσοτήτων ή με την πρόσληψη κατά τη διάρκεια της βρεφικής



ηλικίας, στην οποία συντελείται η οργανική ανάπτυξη και ιδιαίτερα η ανάπτυξη των πνευμόνων.

Τέλος, η υπόθεση ότι το ιχθυέλαιο έχει προστατευτική δράση στη ΧΑΠ προκύπτει από την αναγνώριση του ρόλου των προσταγλανδινών και λευκοτριενίων (μεταβολιτών του αραχιδονικού οξέος) στην παθοφυσιολογία των αναπνευστικών νοσημάτων [90]. Έτσι προκύπτει, ότι μία δίαιτα πλούσια στα ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να επιδράσει και γενικά να απορρυθμίσει τη φλεγμονώδη διαδικασία των ενδογενών εικοσανοειδών και να μειώσει τη βαρύτητα της ΧΑΠ [91].

1.6.7. ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

1.6.7.1. ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ α_1 -ΑΝΤΙΘΡΥΨΙΝΗΣ

Η γενετική αυτή πάθηση αποδείχτηκε ότι προδιαθέτει σε πρόωμη εμφάνιση πνευμονικού εμφυσήματος και σχετίζεται με αυξημένη ευπάθεια του πνευμονικού παρεγχύματος στο κάπνισμα. Είναι σπάνια (1 στις 5.000 γεννήσεις) και επομένως μόνο το 1-3% των περιπτώσεων ΧΑΠ οφείλονται σ' αυτή τη γενετική διαταραχή [92]. Η πλήρης εκδήλωση της κλινικής εικόνας εμφανίζεται μόνο στους ομοζυγώτες (PIZZ). Οι ετεροζυγώτες δεν είναι εξακριβωμένο, αν είναι περισσότερο ευπαθείς από τους φυσιολογικούς σε βλάβες του πνευμονικού παρεγχύματος [93].

Η ανακάλυψη αυτή της γενετικής πάθησης είχε ως αποτέλεσμα εκτεταμένη και σημαντική έρευνα γύρω από την παθογένεια του εμφυσήματος των καπνιστών. Πέρα από τη γενετική καθοδήγηση των ατόμων αυτών, είναι σημαντικό, να πείσει κανείς τους ασθενείς αυτούς να



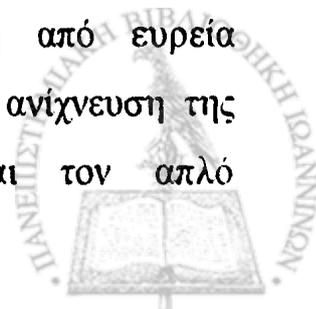
μην καπνίσουν ποτέ, λόγω της ταχείας έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και της επέλευσης του πανλοβιώδους εμφυσήματος.

1.6.7.2. ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΑΛΛΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η γενετική επιδημιολογία έχει καταδείξει, ότι η ΧΑΠ διαθέτει πολυγονιδιακή κληρονομικότητα και ότι η σύνδεση ενός συγκεκριμένου γονότυπου ή γονοτύπων με τη νόσο, είναι πιθανόν να ποικίλλει μεταξύ των πληθυσμών. Τα γονίδια, που έχουν μελετηθεί και φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ, είναι εκείνα που ρυθμίζουν την παραγωγή πρωτεασών-αντιπροτεασών, γονίδια που τροποποιούν το μεταβολισμό τοξικών ουσιών από το κάπνισμα, γονίδια που συμμετέχουν στη διαδικασία της βλεννοκροσσωτής κάθαρσης και εκείνα που επηρεάζουν τους φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Μερικά από τα μελετούμενα γονίδια, εκτός του ενζύμου της α₁-αντιθρυψίνης, είναι της α₁-αντιχυμοτρυψίνης, των μεταλλοπρωτεϊνών της εξωκυττάριας ουσίας, του παράγοντα νέκρωσης όγκου, της Α δυσιντεγρίνης και μεταλλοπρωτεάσης (ADAM33), της μικροσωματικής εποξικής υδρολάσης, της τρανσφεράσης της γλουταθειόνης, του διαμεμβρανικού ρυθμιστή της κυστικής ίωσης, των βλεννινών, της πρωτεΐνης, που δεσμεύει τη βιταμίνη D, των αντιγόνων των ομάδων αίματος, της ιντερλευκίνης 11 και 13, του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα (TGF)-β₁ [94,95]. Σε μερικά από τα προαναφερόμενα γονίδια περισσότερες της μιας μελέτες έχουν διαπιστώσει σύνδεση με τη νόσο [96].

Ωστόσο, τα αποτελέσματα δε συμφωνούν σε όλες τις μελέτες. Μία περισσότερο συστηματική προσέγγιση, αποτελούμενη από ευρεία ανάλυση του γονιδιώματος και ακολουθούμενη από την ανίχνευση της καθοριζόμενης θέσης του υποψήφιου γονιδίου και τον απλό



πολυμορφισμό ενός νουκλεοτιδίου, θα συντελούσε σε πιο σταθερά αποτελέσματα [97].

Επιπρόσθετα, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η αιτιολογία της ΧΑΠ περιλαμβάνει μία πολύπλοκη διαδικασία αλληλεπίδρασης μεταξύ του γενετικού υποστρώματος και της έκθεσης σε πολλαπλούς ερεθιστικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες [98].

1.6.8. ΒΡΟΓΧΙΚΗ ΥΠΕΡΑΝΤΙΔΡΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΑΤΟΠΙΑ

Η ιδέα, ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα μπορεί να είναι ένας από τους παράγοντες κινδύνου ΧΑΠ, προτάθηκε πριν από 30 χρόνια από Ολλανδούς ερευνητές και είναι γνωστή ως «Ολλανδική υπόθεση» (Dutch Hypothesis) [99]. Η επιβεβαίωση της υπόθεσης αυτής φαίνεται δύσκολη, γιατί δεν υπήρχαν μέχρι πρόσφατα πρότυπες δοκιμασίες.

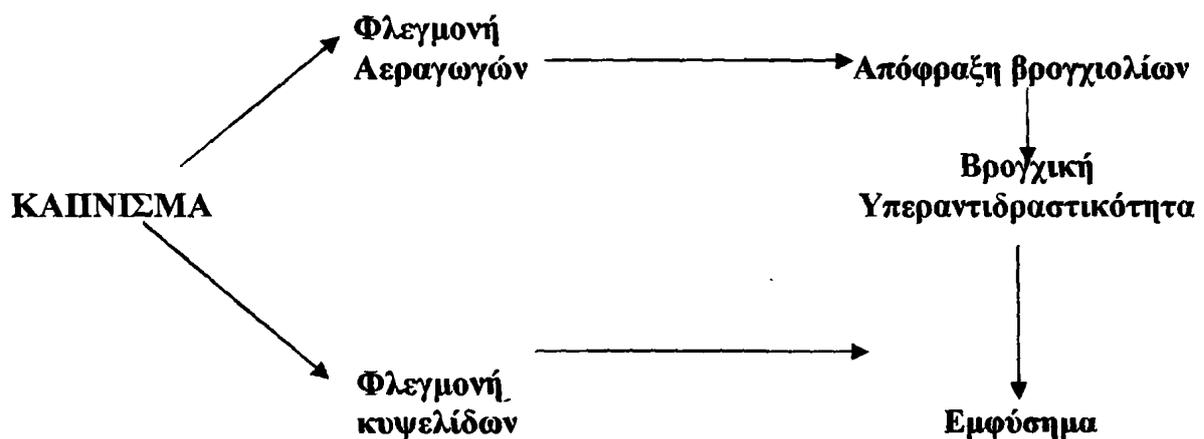
Με την τυποποίηση όμως σήμερα των δοκιμασιών πρόκλησης, αναμένεται ότι θα δοθούν απαντήσεις στα σχετικά ερωτήματα. Το σημαντικότερο όμως πρόβλημα έγκειται στο γεγονός, ότι σε πολλές μελέτες η βρογχική υπεραντιδραστικότητα εκτιμήθηκε μετά την εκδήλωση ΧΑΠ και επομένως είναι δύσκολο να υποστηριχτεί, αν η βρογχική υπεραντιδραστικότητα ήταν αποτέλεσμα του καπνίσματος. Επίσης υπάρχουν πολύπλοκες αλληλοσυσχετίσεις ανάμεσα στους ατοπικούς δείκτες (ολική IgE, ειδική IgE, αριθμός ηωσινοφίλων στο περιφερικό αίμα, δερματικές δοκιμασίες), στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα και στην ύπαρξη συμπτωμάτων, που δυσχεραίνουν αρκετά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων [100].

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα στη ΧΑΠ διαφέρει κατά πολύ από εκείνη του βρογχικού άσθματος, γεγονός το οποίο οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι υπάρχουν θεμελιώδεις διαφορές στους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στις καταστάσεις αυτές. Η άποψη ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα,



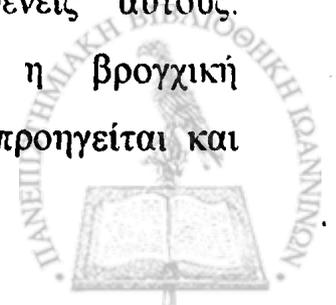
που απαντάται στη ΧΑΠ, είναι αποτέλεσμα της ελάττωσης του αυλού των αεραγωγών και όχι πραγματική βρογχική υπεραντιδραστικότητα, φαίνεται ότι δεν ευσταθεί. Είναι δυνατό να υπάρχει μεταβολή του βρογχοκινητικού τόνου, λόγω φλεγμονής των αεραγωγών και ανάπτυξη βρογχικής υπεραντιδραστικότητας (Εικόνα 1).

Εικόνα 1. Σχέση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας με ΧΑΠ.



Από μακροχρόνιες κλινικές μελέτες, τόσο προοπτικές, όσο και αναδρομικές, φαίνεται, ότι η βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε διάφορες ουσίες κατά τις δοκιμασίες πρόκλησης σχετίζεται με ταχύτερη έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας σε πάσχοντες από ΧΑΠ, ανεξαρτήτως επίδρασης άλλων παραγόντων, όπως το κάπνισμα, η ατοπία, η ύπαρξη συμπτωμάτων [101,102]. Η πτώση κυμαίνεται από 5.4-25.6ml/έτος [103].

Αντίθετα υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα για τη σχέση μεταξύ απάντησης στις δοκιμασίες βρογχοδιαστολής και του βαθμού έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας στους ασθενείς αυτούς. Συνοπτικά, σήμερα δεν γνωρίζουμε ακόμη, αν η βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι παράγοντας κινδύνου, που προηγείται και



προδιαθέτει στην εκδήλωση ΧΑΠ ή αν η βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι εκδήλωση φλεγμονής των αεραγωγών, της ελάττωσης του αυλού τους και της μείωσης της ελαστικής υποστήριξης των αεραγωγών που χαρακτηρίζουν τη ΧΑΠ [104].

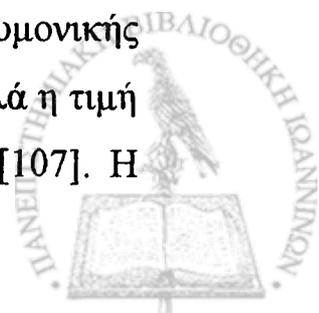
1.6.9. ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ

Σε μία μελέτη «σταθμό», που αφορά τη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας, ο Fletcher βρήκε, ότι η χρόνια βρογχική υπερέκκριση δε συνοδεύεται από σημαντική απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας [57]. Ωστόσο, σε άλλες μελέτες η παρουσία συμπτωμάτων, όπως ο χρόνιος βήχας, η χρόνια παραγωγή φλέγματος και η δύσπνοια, έδειξαν έναν αυξημένο κίνδυνο επιδείνωσης της πνευμονικής λειτουργίας [105].

Όμως η παρουσία των συμπτωμάτων είναι συνδεδεμένη με το κάπνισμα και είναι δύσκολο να ξεχωρίσει κανείς τα αποτελέσματα, που προκαλεί το κάπνισμα και τα συμπτώματα. Παρόλο τον προαναφερόμενο συνδυασμό, τα συμπτώματα σχετίζονται με μία πρόωρη και απότομη πτώση της πνευμονικής λειτουργίας [106]. Αυτό δείχνει, ότι τουλάχιστον στους καπνιστές η παρουσία των συμπτωμάτων μπορεί να θεωρηθεί ως παράγοντας αυξημένου κινδύνου για τη διαταραχή της πνευμονικής λειτουργίας.

1.6.10. ΑΝΑΣΤΡΕΨΙΜΟΤΗΤΑ

Η ΧΑΠ ορίζεται ως η μη αναστρέψιμη απώλεια της πνευμονικής λειτουργίας. Μερικά άτομα έχουν ελαττωμένα επίπεδα FEV₁, αλλά η τιμή του FEV₁ αυξάνεται μετά την εφαρμογή βρογχοδιασταλτικού [107]. Η



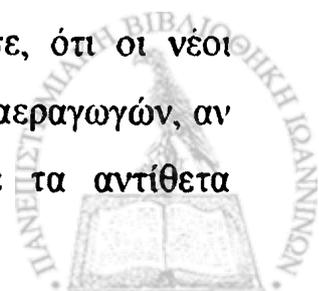
αναστρεψιμότητα είναι πολύ συχνή σε ηλικιωμένα άτομα. Έτσι σε μία μελέτη βρέθηκε ότι το 41% των ηλικιωμένων ατόμων είχε πάνω από 15% αναστρεψιμότητα πνευμονικής λειτουργίας με τη χρήση βρογχοδιασταλτικού [108]. Τα άτομα, στα οποία παρουσιάστηκε η αναστρεψιμότητα, είχαν χρόνια βήχα και ελαττωμένη πνευμονική λειτουργία, αλλά η αναστρεψιμότητα δε σχετιζόταν με την ηλικία, το φύλο, την παραγωγή πτυέλων, το συριγμό, τη δύσπνοια και την καπνιστική συνήθεια.

Τέλος, διάφορες μελέτες έχουν δείξει, είτε σχέση της αναστρεψιμότητας με επιταχυνόμενη πτώση του FEV₁ και αυξημένη θνητότητας, είτε σχέση με λιγότερο απότομη πτώση του FEV₁ και καλύτερη επιβίωση [109,110]. Γι' αυτό η προγνωστική σημασία της αναστρεψιμότητας στην απόφραξη των αεραγωγών παραμένει αμφιλεγόμενη.

1.6.11. ΦΥΛΟ

Οι άντρες και οι γυναίκες παρουσιάζουν βιολογικές διαφορές, που ενδέχεται να έχουν σχέση με τη δράση ορμονών, την ανατομία, τη γενετική, διαφορές στην περιβαλλοντική έκθεση στα πλαίσια διαφορετικών πολιτισμών, διαφορές στην προσέγγιση της νόσου (μεγάλη απροθυμία των γυναικών στις αναπτυσσόμενες χώρες να παρουσιαστούν στις υπηρεσίες υγείας) και τις διαφορές στον τρόπο θεραπείας των γυναικών μόλις παρουσιαστούν [53].

Έχουν διεξαχθεί αρκετές έρευνες, που καθορίζουν τη σχέση του φύλου και της επίπτωσης της ΧΑΠ. Ο Enjeti μελέτησε εθελοντές και των δύο φύλων στις ηλικίες των 18-25 ετών και διαπίστωσε, ότι οι νέοι άρρενες ήταν πιο πιθανό να αναπτύξουν νόσο των μικρών αεραγωγών, αν άρχιζαν το κάπνισμα [111], ενώ άλλη μελέτη έδειξε τα αντίθετα



αποτελέσματα [112]. Γενικά, οι γυναίκες είχαν χαμηλότερα επίπεδα FEV₁, αλλά αυτό αντιστρέφεται, αν ληφθεί υπόψη το μέγεθος των πνευμόνων [113].

Οι αναφορές, που έχουν σχέση με τα αποτελέσματα του καπνίσματος στη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας, τόσο για τους άντρες, όσο και τις γυναίκες, είναι αμφιλεγόμενες, καθώς άλλες δείχνουν μεγαλύτερη επίδραση στους άντρες, άλλες στις γυναίκες και άλλες δε διαπιστώνουν σημαντική διαφορά [58,114,115].

Η ΧΑΠ παρατηρείται πιο συχνά στον ανδρικό πληθυσμό. Ωστόσο, σε μελέτη των Silverman και συν. διαπιστώθηκε, ότι οι γυναίκες ίσως είναι πιο ευάλωτες στο να αναπτύξουν τη νόσο [116]. Πρόσφατη μελέτη όμως αντικρούει αυτά τα ευρήματα [117]. Οι διαφορές, που υπάρχουν στις επιδράσεις της περιβαλλοντικής έκθεσης μεταξύ ανδρών και γυναικών, μπορεί να εξηγηθούν με διάφορους τρόπους, όπως οι διαφορετικές ορμονικές επιδράσεις και το διαφορετικό μέγεθος πνευμόνων, οι καπνισματικές συνήθειες των γυναικών (ο τρόπος εισπνοής, η πλήρης κατανάλωση και το περιεχόμενο σε πίσσα των τσιγάρων που καπνίζουν). Επίσης ο συνδυασμός του καπνίσματος με την επαγγελματική έκθεση μπορεί να καταλήξει σε διαφορετικά αποτελέσματα στους άντρες. Τα δύο φύλα μπορεί να διαφέρουν στην περιβαλλοντική έκθεση βάσει τρόπων συμπεριφοράς και πολιτισμού.

Βέβαια, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι στις μελέτες οι ομάδες αναφοράς των μη καπνιστών είναι τελείως διαφορετικές για τις γυναίκες, αφού και η αναλογία των μη καπνιστών στη διάρκεια της ζωής είναι διαφορετική. Αυτό ίσως εξηγεί και τις διαφορές μεταξύ των μελετών, όσον αφορά τη συχνότητα του φύλου [118].



1.6.12. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Οι παράγοντες κινδύνου, που προαναφέρθηκαν εκτενώς, μπορεί να επηρεάζουν όλους τους κύκλους της ζωής και όχι μόνο την όψιμη ενήλικη περίοδο της ζωής, στην οποία κυρίως εμφανίζεται η ΧΑΠ. Έτσι επενεργούν πριν τη γέννηση (κατώτερο επίπεδο αρχικής πνευμονικής λειτουργίας), κατά τη διάρκεια της αναπτυξιακής φάσης (κατώτερη μέγιστη επιτευχθείσα πνευμονική λειτουργία), κατά την ενηλικίωση (πρώιμη έναρξη της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας) και κατά την περίοδο της γήρανσης (επιταχυνόμενη έκπτωση). Ο συνδυασμός των παραγόντων κινδύνου, όπως κατέδειξε μία πρόσφατη μελέτη, επιδεινώνει περαιτέρω την ποιότητα της ζωής και καθιστά πιο δυσχερή την αντιμετώπιση [119].



1.7. ΦΥΣΙΚΗ ΙΣΤΟΡΙΑ

Η φυσική ιστορία των ασθενών με ΧΑΠ είναι ευμετάβλητη. Σε πολλά δημοσιευμένα άρθρα έχει διερευνηθεί η πρόγνωση και η φυσική ιστορία της νόσου από την ανεύρεση παραγόντων κινδύνου, που επιταχύνουν την πτώση του FEV₁. Η εμφάνιση της βαριάς διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας πιθανολογείται ότι προέρχεται από την επί μακρό χρονικό διάστημα μετρίου βαθμού έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Σε πολλούς ασθενείς έχει παρατηρηθεί σταθερή πορεία της νόσου, μολονότι ο δείκτης FEV₁ επιδεινώνεται προοδευτικά με το χρόνο. Συνήθως, η πτώση του FEV₁ τουλάχιστον κυμαίνεται 48-91ml/έτος, αν και έχει καταγραφεί και πτώση 200ml/έτος [120]. Το κάπνισμα είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας, που συσχετίζεται άμεσα με την πτώση του FEV₁. Η διακοπή όμως της καπνιστικής συνήθειας αποτρέπει περαιτέρω τη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας [121]. Η υποτροπή στη συνήθεια, ακόμη και με την κατανάλωση μικρού αριθμού τσιγάρων, επιδρά δυσμενώς πνευμονική λειτουργία.

Η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών είναι ο δεύτερος παράγοντας μετά το κάπνισμα και ανεξάρτητος αυτού, που επιδρά αρνητικά στην πορεία της ΧΑΠ [122]. Υπάρχει όμως και μία αλληλεπίδραση μεταξύ καπνίσματος και υπεραντιδραστικότητας, με αποτέλεσμα τα άτομα με υπεραντιδραστικότητα, που συνεχίζουν να καπνίζουν, ρέπουν προς ταχεία έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας. Τα εισπνεόμενα στεροειδή βελτιώνουν την υπεραντιδραστικότητα, όπως έδειξε μία μελέτη, χωρίς όμως να βελτιώνουν την έκπτωση της πνευμονικής λειτουργίας [123].

Η υποξαιμία επίσης είναι καθοριστικός παράγοντας στην επιβίωση από τη ΧΑΠ. Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία «κατ'οίκον» φαίνεται ότι



βελτιώνει την επιβίωση και πιθανώς την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας στους ασθενείς, που εμφανίζουν μερική πίεση οξυγόνου στον ατμοσφαιρικό αέρα (PaO_2) $< 8\text{kPa}$ (60mmHg) [124].

Τα συμπτώματα των ασθενών, όπως ο χρόνιος βήχας και η χρόνια υπερέκκριση βλέννας, έχουν μικρή, αλλά σημαντική επίδραση σε σχέση με το κάπνισμα, στην επιτάχυνση της απώλειας της πνευμονικής λειτουργίας και αυξάνουν τη θνησιμότητα [125]. Επιπλέον, η αυξημένη συχνότητα των παροξύνσεων της νόσου έχει συσχετιστεί με την αύξηση της έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας και με την επιδείνωση της γενικότερης κατάστασης της υγείας των ασθενών [126]. Επίσης αυτή η σχέση έχει παρατηρηθεί και στη θεραπευτική ανταπόκριση. Έτσι, τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μειώνουν τη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ και τη θνησιμότητα, βελτιώνοντας παράλληλα τη γενική κατάσταση υγείας [127,128].

Παρόλο που ο ρόλος της πνευμονικής αποκατάστασης στην πρόγνωση της ΧΑΠ παραμένει ακόμη άγνωστος, η αξιολόγηση της ισχύος των εισπνευστικών μυών είναι σημαντική παράμετρος. Η αδυναμία των εισπνευστικών μυών μπορεί να επιτείνει τη δύσπνοια, καθιστώντας απαραίτητη την έναρξη προγραμμάτων πνευμονικής αποκατάστασης, που θα βελτιώνουν αυτή τη διαταραχή, παράλληλα με άλλα θεραπευτικά μέτρα, που θα εξασφαλίζουν καλύτερη ανοχή στην άσκηση και ποιότητα ζωής. Πρόσφατες μελέτες έχουν επισημάνει ότι η εφαρμογή της πνευμονικής αποκατάστασης, κυρίως μετά τις εισαγωγές στο νοσοκομείο, βελτιώνει την ποιότητα της ζωής των ασθενών με τη μείωση των συμπτωμάτων της νόσου και τη σχετική τους ένταξη στο κοινωνικό σύνολο, ενώ παράλληλα ελαττώνει τις επανεισαγωγές και τη θνησιμότητα [129].



1.8. ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΑΝΑΤΟΜΙΚΗ

Οι παθολογοανατομικές αλλοιώσεις της ΧΑΠ αναφέρονται σε τέσσερα βασικά τμήματα-δομές των πνευμόνων (μεγάλοι αεραγωγοί, περιφερικοί αεραγωγοί, πνευμονικό παρέγχυμα και πνευμονικό αγγειακό δίκτυο) και διαφέρουν σε συχνότητα από άτομο σε άτομο, που πάσχει από τη νόσο [130].

Τα πιο χαρακτηριστικά στοιχεία, όσον αφορά τις παθολογοανατομικές διαταραχές της ΧΑΠ, είναι η φλεγμονή των κεντρικών και περιφερικών αεραγωγών, παράλληλα με την καταστροφή των αεροφόρων χώρων πέρα από τα τελικά βρογχιόλια (εμφύσημα). Στους ευάλωτους καπνιστές, στις συνέπειες από τη φλεγμονή των μεγάλων βρόγχων περιλαμβάνονται η υπερέκκριση και ο χρόνιος βήχας, που οδηγούν στην παραγωγή πτυέλων για τουλάχιστον 3 μήνες σε δύο διαδοχικά έτη (χρόνια βρογχίτιδα).

Η συνέπεια των ιστολογικών αλλοιώσεων στους περιφερικούς αεραγωγούς και το παρέγχυμα είναι ο περιορισμός της ροής του αέρα, που οφείλεται: α) στην απόφραξη και την αυξημένη αντίσταση της ροής του αέρα στους περιφερικούς αεραγωγούς (χρόνια βρογχιολίτιδα), β) στην πρόιμη σύγκλιση των περιφερικών αεραγωγών κατά τη διάρκεια της εκπνευστικής φάσης ως αποτέλεσμα της απώλειας των υποστηρικτικών δεσμών βρογχιολίων-κυψελίδων και γ) στην απώλεια της ελαστικής δύναμης επαναφοράς των πνευμόνων.



1.8.1. Κεντρικοί αεραγωγοί: χρόνια βρογχίτιδα

Οι μεγάλοι βρόγχοι ευθύνονται κυρίως για την υπερέκκριση βλέννας, της οποίας ο ρόλος παραμένει ακόμη αμφιλεγόμενος στην ανάπτυξη του χρόνιου περιορισμού της ροής του αέρα. Πρόσφατα έχει διαπιστωθεί, ότι η χρόνια παραγωγή πτυέλων σε καπνιστές με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία δεν προδικάζει την επακόλουθη επέλευση του περιορισμού της ροής [131]. Μόλις όμως εγκατασταθεί η ΧΑΠ, η χρόνια παραγωγή πτυέλων συνδέεται με σημαντική πτώση του FEV₁ και αυξημένο κίνδυνο συνεχόμενων νοσηλειών, καθιστώντας τη χρόνια υπερέκκριση σημαντικό παράγοντα στην εξέλιξη της νόσου [125].

Το κύριο παθολογοανατομικό εύρημα στη χρόνια βρογχίτιδα είναι η υπερτροφία και η υπερπλασία των βλεννογόνιων αδένων των μεγάλων βρόγχων, καθώς και η διάταση των εκφορητικών τους πόρων. Συχνά παρατηρούνται και περιοχές πλακώδους μεταπλασίας του φυσιολογικού κροσσώτου επιθηλίου των βρόγχων, αύξηση του αριθμού των καλυκοειδών κυττάρων, μείωση του ύψους των κροσσών, αλλά και απώλεια αυτών με αποτέλεσμα την ασυνέχεια του βλεννοκροσσώτου τάπητα. Το επιθήλιο παραμένει ανέπαφο και η πάχυνση της δικτυωτής βασικής μεμβράνης δεν είναι εκσεσημασμένη, όπως στο βρογχικό άσθμα [132]. Πολυμορφοπύρρηνα ουδετερόφιλα, λεμφοκύτταρα και μακροφάγα είναι οι σημαντικότεροι τύποι κυττάρων στην υποεπιθηλιακή ζώνη. Η υποομάδα CD8⁺ των T-λεμφοκυττάρων βρίσκεται σε σημαντικό ποσοστό σε ασθενείς με ΧΑΠ και συσχετίζεται με την έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας και το καπνισματικό ιστορικό, σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο άσθμα, όπου κύριο ρόλο στην παθογένεση παίζει η υποομάδα CD4⁺ [133].

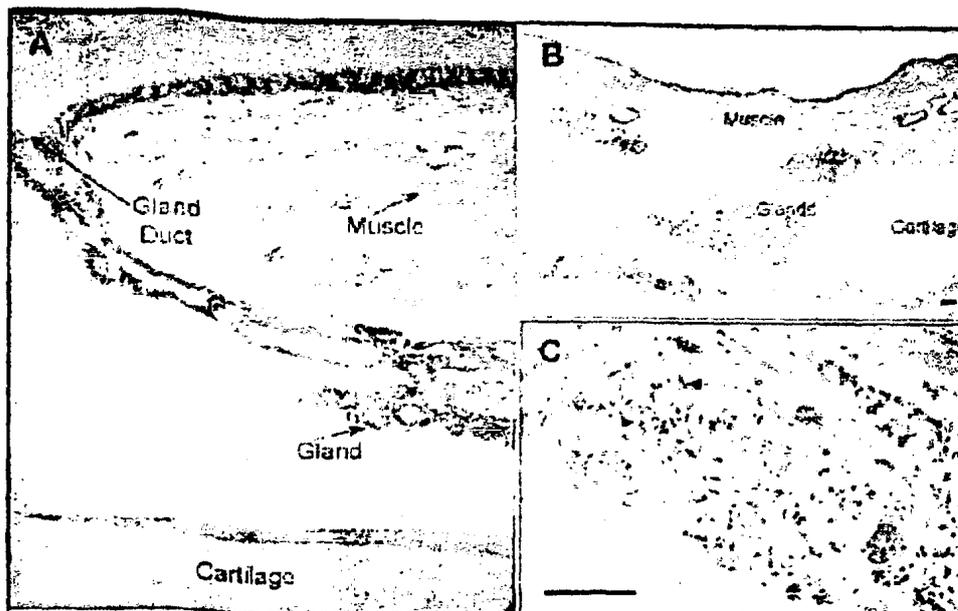
Τα ουδετερόφιλα είναι περισσότερο αυξημένα στον αυλό των αεραγωγών σε σχέση με το τοίχωμα. Για τη συσσώρευση πιθανότερος



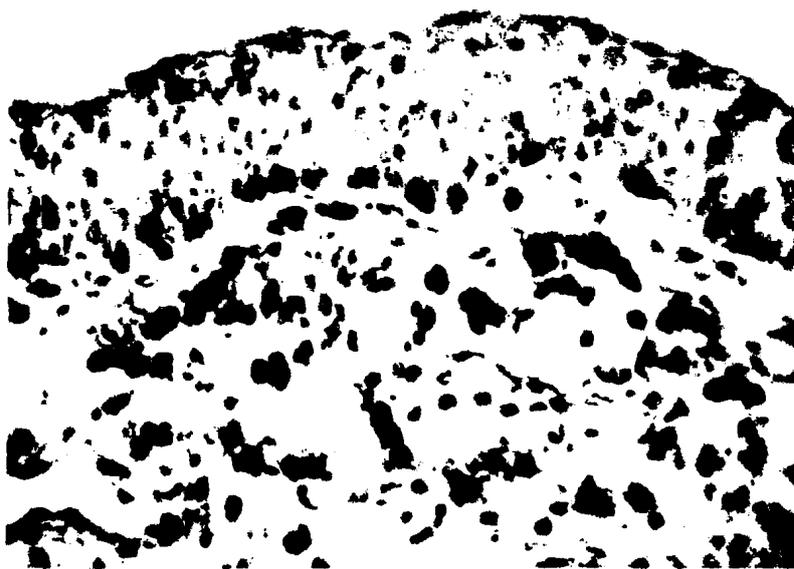
μηχανισμός είναι η διαταραχή της ισορροπίας προ και αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών με αποτέλεσμα την υπεροχή των προφλεγμονωδών, που δρουν χημειοτακτικά και ενεργοποιούν μόρια προσκόλλησης, ικανά να μεταφέρουν τα ουδετερόφιλα από την κυκλοφορία στον αυλό [134]. Η διήθηση του βλεννογόνιου αδένου από ουδετερόφιλα είναι αυξημένη στους ασθενείς, διαδραματίζοντας σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της βρογχικής υπερέκκρισης, λόγω της εκλυόμενης ουδετεροφιλικής ελαστάσης, μιας δραστικής ουσίας που «προάγει» την έκκριση [135]. Ο εκσεσημασμένος αριθμός των πλασματοκυττάρων στο διάμεσο ιστό, ανάμεσα στα λόβια του αδένου, οδηγεί στην αυξημένη έκφραση του γονιδίου της ιντερλευκίνης-5, που προκαλεί υπερπλασία των κυττάρων, τα οποία εκκρίνουν βλέννα [136]. Η μειωμένη έκφραση του υποδοχέα του μετατρέπτικού αυξητικού παράγοντα β (TGF)-βRII στους βλεννογόνιους αδένες συσχετίζεται άμεσα με τη βρογχική υπερέκκριση των ασθενών με ΧΑΠ [137].

Παρουσιάζονται οι παρακάτω εικόνες με τις χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις στους κεντρικούς αεραγωγούς (Εικόνες 1,2).





Εικόνα 1. Α) Κεντρικός αεραγωγός φυσιολογικού ατόμου. Β) Κεντρικός αεραγωγός πάσχοντος από ΧΑΠ. Γ) Μεγέθυνση των βλεννογόνιων αδένων με τη διήθηση φλεγμονωδών κυττάρων.



Εικόνα 2. CD8+ Τ-λεμφοκύτταρα (χρώννουνται ερυθρά με μπλε πυρήνα) σε ιστοτεμάχιο βρογχικής βιοψίας από ασθενή με ΧΑΠ. Εικόνες 1 και 2 (Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006).

1.8.2. Περιφερικοί αεραγωγοί: χρόνια βρογχιολίτιδα

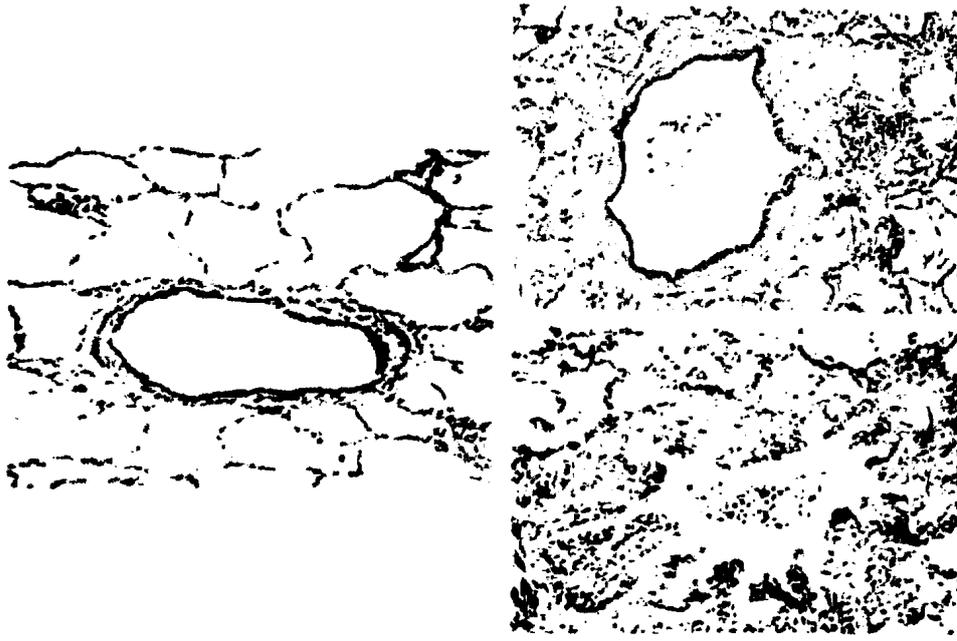
Χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις υπάρχουν και στους μικρούς αεραγωγούς με μεταπλασία των καλυκοειδών κυττάρων και παρουσία βυσμάτων βλέννας, λόγω υπερπαραγωγής και μειωμένης κάθαρσής της. Επίσης υπάρχει και αύξηση των λείων μυικών ινών των τοιχωμάτων των βρόγχων [138]. Οι μικρότεροι περιφερικοί βρόγχοι μπορεί ακόμη να έχουν πεπαχυμένο τοίχωμα και να παρεκκλίνουν λόγω της ανάπτυξης περιβρογχικά ινώδους συνδετικού ιστού. Η απώλεια του χόνδρινου στρώματος στους υποτμηματικούς βρόγχους θεωρείται, ότι καθιστά τους βρόγχους αυτούς περισσότερο ευπίεστους και έτσι τείνουν να συμπίπτουν κατά την εκπνοή.

Επιπροσθέτως, η έλλειψη του επιφανειακού δραστικού παράγοντα των βρογχολίων, αποτέλεσμα της αντικατάστασης των κυττάρων Clara από τα καλυκοειδή κύτταρα, οδηγεί σε ανώμαλη υψηλή επιφανειακή τάση και σε αστάθεια των περιφερικών αεραγωγών [139]. Τέλος, με την απώλεια των κυψελιδικών προσφύσεων παραμορφώνεται το τοίχωμα των αεραγωγών και προκαλείται στένωση του αυλού αυτών [140].

Φαίνεται ότι οι διάχυτες μεταβολές στους μικρούς αεραγωγούς, αποτέλεσμα περισσότερο της συνεχούς υποκείμενης φλεγμονώδους διεργασίας και των αλληλοεπιδράσεων μεταξύ των φλεγμονωδών κυττάρων και των μεσολαβητικών ουσιών, συμβάλλουν περισσότερο στην απόφραξη των αεραγωγών και στη διαταραχή της κατανομής του εισπνεόμενου αέρα στους πνεύμονες, από όσο οι διαταραχές που παρατηρούνται στους μεγάλους αεραγωγούς.

Παρουσιάζονται εικόνες που αφορούν τις ιστολογικές αλλοιώσεις στους περιφερικούς αεραγωγούς (Εικόνες 3,4).





Εικόνα 3. Α) Περιφερικοί αεραγωγοί φυσιολογικού ατόμου. Β) Φλεγμονώδες εξίδρωμα στο τοίχωμα και τον αυλό του περιφερικού αεραγωγού ατόμου με ΧΑΠ. Γ) Περιφερικός αεραγωγός με στοιχεία αναδιαμόρφωσης (remodelling).

a

b

Εικόνα 4. α) Φυσιολογικός περιφερικός αεραγωγός με κυψελιδικές προσφύσεις. β) Απώλεια των κυψελιδικών προσφύσεων με διάταση των αεροχώρων σε περιφερικό αεραγωγό ατόμου με ΧΑΠ.

Εικόνες 3 και 4 (Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006).



1.8.3. Πνευμονικό εμφύσημα

Η καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα) είναι το πιο σημαντικό ιστολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΑΠ. Μικροσκοπικά τα τοιχώματα των κυψελίδων είναι λεπτά και σε πολλές κυψελίδες κατεστραμμένα. Η ποσότητα του ελαστικού ιστού είναι ελαττωμένη, οι ελαστικές ίνες είναι τεταμένες και εκφυλισμένες και τα τριχοειδή αγγεία είναι στενωμένα ή αποφραγμένα και κατεστραμμένα. Στα τοιχώματα των βρόγχων παρατηρούνται χρόνιες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις υπό μορφή λεμφοκυτταρικής και πλασματοκυτταρικής διήθησης, καθώς και μετάπλαση μερικές φορές του καλυπτικού επιθηλίου του τοιχώματος των βρόγχων. Επίσης παρατηρούνται φλεγμονώδεις αλλοιώσεις των βρογχιολίων, τα οποία μπορεί να είναι αποφραγμένα.

Βάσει της παθολογοανατομικής εικόνας το εμφύσημα ταξινομείται σε δύο κύριως τύπους. Η διάκριση βασίζεται στο τμήμα του βοτρυδίου, που προσβάλλεται.

1) το κεντροβοτρυδιακό ή κεντρολοβιδιακό εμφύσημα.

Εντοπίζεται στα αναπνευστικά βρογχιόλια, που αποτελούν το κεντρικό τμήμα του βοτρυδίου. Η εστιακή βρογχοκεντρική καταστροφή μπορεί να περιβάλλεται από περιοχές φυσιολογικού πνευμονικού παρεγχύματος. Η τοπική διάταση των αναπνευστικών βρογχιολίων και η καταστροφή των διαφραγμάτων των γειτονικών κυψελίδων έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη διευρυμένων αεροχώρων ή μικρών εμφυσηματικών κύστεων (microbullae) στο κέντρο του πνευμονικού λοβίου. Οι κυψελιδικοί σάκοι στην περιφέρεια του βοτρυδίου εμφανίζουν μειωμένο όγκο, λόγω της μεγάλης διατάσεως των κεντρικότερα ευρισκόμενων αναπνευστικών βρογχιολίων. Εντοπίζεται περισσότερο στα άνω και οπίσθια τμήματα του πνεύμονα και απαντάται συχνότερα σε βαρείς καπνιστές.

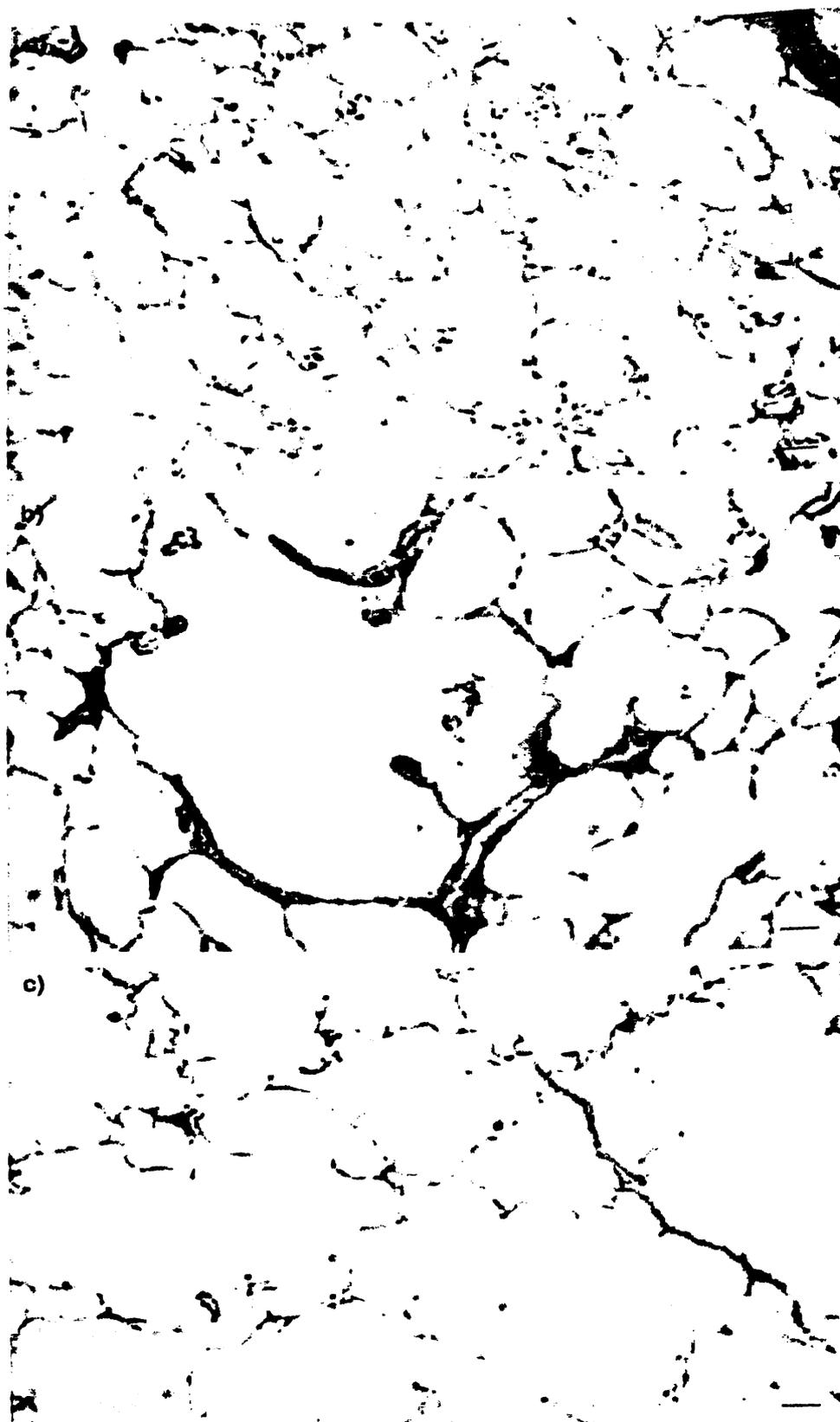


2) το πανβοτρυδιακό ή πανλοβιώδες εμφύσημα. Χαρακτηρίζεται από διάταση όλων των τμημάτων του βοτρυδίου ομοιόμορφα. Το εμφύσημα αυτό προσβάλλει κυρίως τις βάσεις των πνευμόνων. Διακρίνεται σε εστιακό και σε διάχυτο. Το εστιακό πανβοτρυδιακό εμφύσημα απαντάται σε ηλικιωμένα άτομα, ενώ το διάχυτο πανβοτρυδιακό εμφύσημα σχετίζεται με τη συγγενή έλλειψη της α-αντιθρυψίνης.

Συμπερασματικά, οι δύο βασικοί τύποι του εμφυσήματος θεωρείται, ότι έχουν ξεχωριστές λειτουργικές ιδιότητες και διαφορετικό βαθμό συμμετοχής στην απόφραξη των περιφερικών αεραγωγών, δηλαδή επικρατεί υψηλή διατασιμότητα στον πανβοτρυδιακό τύπο και εκσεσημασμένη φλεγμονή των αεραγωγών στον κεντροβοτρυδιακό τύπο [141]. Είναι πολύ πιθανό, ότι στο κεντροβοτρυδιακό εμφύσημα η απόφραξη της ροής του αέρα είναι κυρίως αποτέλεσμα της φλεγμονώδους εξεργασίας στους περιφερικούς αεραγωγούς, όπως προκύπτει και από τη συσχέτιση μεταξύ του μειωμένου FEV_1 και της αυξημένης φλεγμονής, που παρατηρείται σ' αυτό τον τύπο. Στο πανβοτρυδιακό εμφύσημα η απόφραξη των αεραγωγών οφείλεται κυρίως στην απώλεια ελαστικής πίεσης επαναφοράς του πνεύμονα και σε πολύ μικρό βαθμό στη φλεγμονώδη εξεργασία, όπως προκύπτει από τη συσχέτιση μεταξύ του μειωμένου FEV_1 και της αυξημένης ευενδοτότητας [142].

Παρουσιάζονται εικόνες, που αφορούν τους δύο τύπους εμφυσήματος από ιστολογική άποψη (Εικόνα 5).





Εικόνα 5. a) Πνευμονικό παρέγχυμα φυσιολογικού ατόμου, b) Κεντρολοβιδιακό εμφύσημα, c) Πανλοβιώδες εμφύσημα. (Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006).

1.8.4. Πνευμονικό αγγειακό δίκτυο

Σε προχωρημένες περιπτώσεις παρατηρούνται μεταβολές στην πνευμονική κυκλοφορία, στη δεξιά κοιλία και στους αναπνευστικούς μυς. Συγκεκριμένα, ανευρέθηκε αύξηση των λείων μυών του μέσου χιτώνα και πάχυνση του έσω χιτώνα των κλάδων της πνευμονικής αρτηρίας, μεταβολές που προφανώς οφείλονται στην κυψελιδική υποξία και στη φλεγμονώδη διεργασία [143]. Παράλληλα, παρατηρείται και απώλεια του αγγειακού δικτύου, ως αποτέλεσμα του εμφυσήματος. Επίσης, οι βρογχικές αρτηρίες και φλέβες είναι συχνά διατεταμένες. Φυσιολογικά το φλεβικό αίμα από τους περιφερικούς βρόγχους επιστρέφει στον αριστερό κόλπο δια των πνευμονικών φλεβών, ενώ οι βρογχικές φλέβες από τους μεγάλους κεντρικούς βρόγχους εκβάλλουν στο δεξιό κόλπο.

Στην πνευμονική καρδιά η αύξηση της πίεσης στις μεγάλες φλέβες της συστηματικής κυκλοφορίας μπορεί να προκαλέσει αναστροφή του ρου του φλεβικού αίματος των βρογχικών φλεβών και έτσι το φλεβικό αίμα των βρογχικών φλεβών εκβάλλει δια των πνευμονικών φλεβών στον αριστερό κόλπο, με αποτέλεσμα να επιτείνεται η υποξαιμία στο αρτηριακό αίμα. Όσον αφορά την καρδιά, ανευρίσκεται συχνά διεύρυνση της δεξιάς κοιλίας, που θεωρείται ότι είναι το αποτέλεσμα της υπερτροφίας των μυικών ινών, οι οποίες σαν ταινίες περιβάλλουν την κοιλία. Η υπερτροφία, σε πρόσφατη μελέτη, είναι αποτέλεσμα των αυξημένων επιπέδων αυξητικής ορμόνης, γνωστής για τη δράση της στην ανάπτυξη των μυών [144]. Τέλος, έχει παρατηρηθεί μείωση του μήκους του σαρκομερίου του διαφράγματος, ανώμαλες και μικρές μυικές ίνες, διάσπαση σαρκομερίων σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ [145].



Στην εικόνα 6 (a, b) σημειώνονται οι ιστολογικές αλλοιώσεις σε πνευμονική αρτηρία πάσχοντος από ΧΑΠ.



Εικόνα 6 (a,b) [Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006].

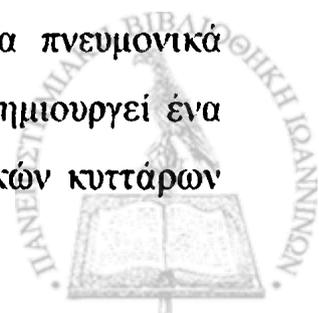
1.9. ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

Όπως αναφέρθηκε και στον πρόσφατο ορισμό της νόσου, κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει μία υπερβολική φλεγμονώδης αντίδραση, σαν αυτή που παρατηρείται στους φυσιολογικούς καπνιστές ως αντίδραση του βλεννογόνου του αναπνευστικού συστήματος στο χρόνια ερεθισμό, κυρίως του καπνίσματος, αλλά και των λοιπών επιβλαβών εισπνεόμενων σωματιδίων. Η φλεγμονώδης διεργασία στους μικρούς αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα επιτείνεται, καθώς η νόσος επιδεινώνεται προοδευτικά [146].

Υπάρχει ένας συγκεκριμένος τύπος φλεγμονής στους αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα ασθενών με ΧΑΠ με αυξημένο αριθμό μακροφάγων, T-λεμφοκυττάρων (με υπεροχή των CD8+ κυτταροτοξικών T-λεμφοκυττάρων), καθώς και B-λεμφοκυττάρων (κυρίως στην βαριά μορφή) με αυξημένο αριθμό ουδετεροφίλων στον αυλό των αεραγωγών [147]. Αυτή η φλεγμονώδης απάντηση περιλαμβάνει την ανταπόκριση, τόσο του εγγενούς, όσο και του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος, χωρίς όμως να έχει διευκρινιστεί η ακριβής λειτουργία τους.

Συνοπτικά, οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις που παρατηρούνται στη ΧΑΠ, έχουν ως ακολούθως: το επιθήλιο αντιδρά με τα προϊόντα του καπνού και άλλες επιβλαβείς ουσίες, παράγοντας μία ενδογενή φλεγμονώδη αντίδραση (ενεργοποίηση πολυμορφοπύρηνων, κυψελιδικών μακροφάγων, έκλυση μεσολαβητικών ουσιών) με αποτέλεσμα την καταστροφή των δομικών στοιχείων του πνευμονικού παρεγχύματος (Εικόνα 7) [148].

Τα κατεστραμμένα δομικά στοιχεία χρησιμεύουν ως αντιγονοπαρουσιαστικά προς τα δενδριτικά κύτταρα στα πνευμονικά λεμφαγγεία. Αυτή η ενδογενής φλεγμονώδης αντίδραση δημιουργεί ένα ευνοϊκό μικροπεριβάλλον για την ωρίμανση των δενδριτικών κυττάρων

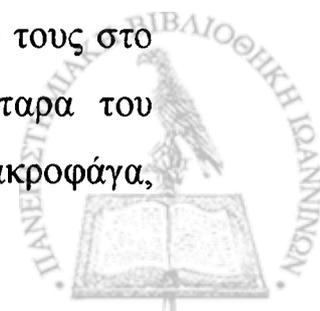


και ουσιαστικά την ενεργοποίηση του επίκτητου ανοσοποιητικού συστήματος (T και B λεμφοκύτταρα) [149].

Μόλις ενεργοποιηθούν τα T-λεμφοκύτταρα, θα πολλαπλασιαστούν ως επί το πλείστον σε CD8+ (T-κυτταροτοξικά) και λιγότερο σε CD4+ (T-βοηθητικά) και θα μεταναστεύσουν στο πνευμονικό παρέγχυμα και στους αεραγωγούς με την καθοδήγηση των χημοκινών που εκλύονται από τα T-λεμφοκύτταρα [150]. Τα CD8+ έχουν την ικανότητα να προκαλούν κυτταρόλυση και απόπτωση των κυψελιδικών επιθηλιακών κυττάρων με την απελευθέρωση περφορίνης, granzyme-B και TNF-a [151].

Αυτός ο μηχανισμός εξωκύττωσης είναι παθολογοφυσιολογικής σημασίας, αφού προκαλεί την κύρια οδό απόπτωσης, που καταλήγει στην κλασματοποίηση του DNA. Η περφορίνη δημιουργεί διαμεμβρανικούς πόρους στο κύτταρο-στόχο, που επιτρέπουν στα granzymes να έχουν πρόσβαση στα υποστρώματα του κυττάρου-στόχου. Στη συνέχεια τα granzymes μεταφέρονται από το κυτταρόπλασμα στον πυρήνα και διασπούν ειδικές πρωτεΐνες του πυρήνα, που ενεργοποιούν ενδονουκλεάσες, οι οποίες κλασματοποιούν το DNA. Τα CD4+ κύτταρα, αν και εντοπίζονται σε μικρό αριθμό, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διατήρηση της φλεγμονής υπό την «εποπτεία» των CD8+ κυττάρων, καθώς και την ενίσχυση των λειτουργιών τους.

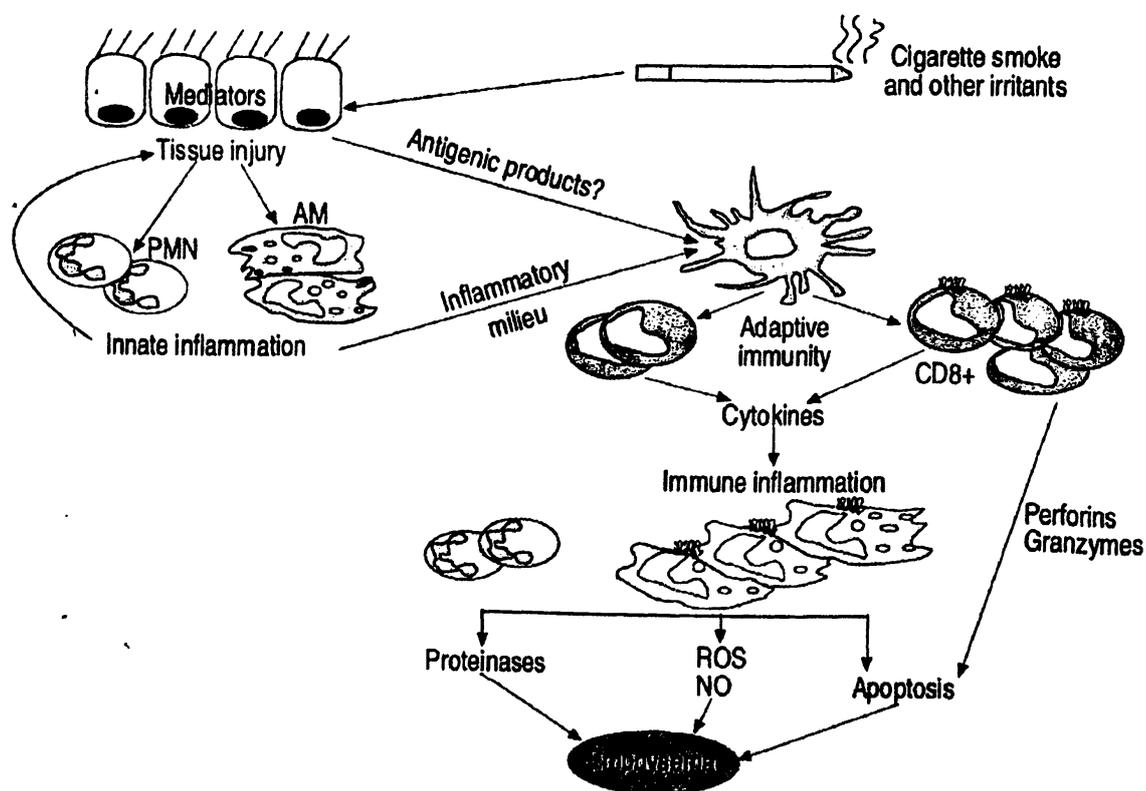
Τα ενεργοποιημένα πλέον T-λεμφοκύτταρα στο πνευμονικό παρέγχυμα και τους αεραγωγούς παράγουν Th1 κυτταροκίνες και άλλες μεσολαβητικές ουσίες (TNF-a, χημοκίνες, συνδετικές ουσίες για τα μόρια προσκόλλησης των λευκοκυττάρων, αγγειοδιασταλτικές ουσίες-VEGF, προστακυκλίνη-, παράγοντες πήξης), που προκαλούν τη λεγόμενη «άνοση φλεγμονή», δηλαδή διεγείρουν ακόμη περισσότερο τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων, διευκολύνοντας την είσοδό τους στο σημείο του «τραυματισμού». Έτσι ενεργοποιούνται τα κύτταρα του ενδογενούς ανοσοποιητικού συστήματος (ουδετερόφιλα, μακροφάγα,



ηωσινόφιλα, μαστοκύτταρα, έμφυτα φονικά κύτταρα, Τ-λεμφοκύτταρα, δενδριτικά κύτταρα) και παράγουν πρωτεΐνάσες, οξειδωτικές ρίζες, μονοξειδίο του αζώτου, λυτικά ένζυμα και κυτταροκίνες (TNF-a, IL-1β, IL-18), που μαζί με την αποπτωτική διαδικασία και την κυτταρική νέκρωση που συντελείται, επιφέρουν τελικά τις χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις στη ΧΑΠ [152].



Εικόνα 7. Μηχανισμοί φλεγμονής στη ΧΑΠ (Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006).



Φαίνεται λοιπόν ότι η φλεγμονώδης διαδικασία στη ΧΑΠ δεν επικεντρώνεται σε ένα μόνο είδος κυττάρου, αλλά στη συνεργασία πολλών με την καθοδήγηση και οργάνωση των T-λεμφοκυττάρων. Η κυτταρική ανοσία παίζει αποφασιστικό ρόλο στην παθογένεση της ΧΑΠ, όπως τεκμαίρεται από την καθολική παρουσία ενεργοποιημένων T-κυττάρων στον πνεύμονα, ως απάντηση σε αντιγονικά ερεθίσματα, που προέρχονται από προϊόντα του καπνού και προϊόντα αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας (ECM) [153-155].

Τα B-λεμφοκύτταρα εμφανίζονται στις σοβαρές μορφές της ΧΑΠ κατά GOLD. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός B-λεμφοθυλακίων, τόσο στους μικρούς αεραγωγούς, όσο και στο πνευμονικό παρέγχυμα, ενδεικτικό της παρουσίας επίκτητης άνοσης αντίδρασης, που αναπτύσσεται ως αποτέλεσμα μικροβιακής λοίμωξης ή αποικισμού, καθώς και των σωματιδίων καπνού και προϊόντων αποδόμησης της εξωκυττάριας ουσίας [156].

Είναι γνωστό ότι $\leq 20\%$ των χρόνιων καπνιστών αναπτύσσουν τη νόσο. Η κύρια διαφορά, ανάμεσα στους καπνιστές που πάσχουν από ΧΑΠ και σ'αυτούς που δεν την αναπτύσσουν, είναι η παρουσία μιας επίκτητης, άνοσης αντίδρασης, προεξαρχόντων των T και B-λεμφοκυττάρων, που έχουν την ικανότητα να ενεργοποιούνται και να ενεργοποιούν άλλα φλεγμονώδη κύτταρα. Βέβαια, σ'αυτή τη διαδικασία υπεισέρχεται και ο καθόλου αμελητέος γενετικός παράγοντας, που καθορίζει την πρόοδο της φλεγμονής [157].

Κυρίαρχο επίσης ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ και πιο συγκεκριμένα του εμφυσήματος διαδραματίζει η θεωρία της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ των πρωτεασών και αντιπρωτεασών στον πνεύμονα. Σύμφωνα με τη θεωρία αυτή υπάρχει μια σταθερή ή παροδική έκλυση πρωτεολυτικών ενζύμων (πρωτεάσες) στους πνεύμονες, κυρίως



από φαγοκύτταρα, που έχουν την ικανότητα καταστροφής του πνευμονικού ιστού.

Οι κυκλοφορούσες όμως στο πλάσμα αντιπρωτεάσες διαπερνούν τον πνευμονικό ιστό και εμποδίζουν τα πρωτεολυτικά ένζυμα από το να καταστρέψουν τις δομικές πρωτεΐνες των πνευμόνων, όπως είναι η ελαστίνη. Οι κύριες κυκλοφορούσες αντιπρωτεάσες είναι η α_1 -αντιθρυψίνη ή ορθότερα α_1 -αντιπρωτεάση, επειδή δεν αναστέλλει μόνο την α_1 -αντιθρυψίνη, αλλά και τις άλλες πρωτεάσες και η β_2 -μακροσφαιρίνη.

Σύμφωνα με τη θεωρία των «ελαστασών- αντιελαστασών» το εμφύσημα μπορεί να προέλθει, είτε από αυξημένη έκλυση ελαστασών (που προκαλούν καταστροφή), είτε από μειωμένη προστασία από τις ενδοπνευμονικές αντιπρωτεάσες ή την αδρανοποίησή τους, είτε από συνδυασμό και των δύο παραγόντων [158]. Οι ελαστάσες προέρχονται από τα πολυμορφοπύρηνα και τα μακροφάγα.

Τα ουδετερόφιλα εκκρίνουν πρωτεάσες σερίνης (ελαστάση των ουδετερόφιλων, καθεψίνη G, πρωτεΐνάση-3) και μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας (MMP-8, MMP-9) [159]. Οι πρωτεϊνάσες είναι οι ερεθιστικοί παράγοντες της έκκρισης βλέννας από τους υποβλεννογόνιους αδένες και τα καλυκοειδή κύτταρα του επιθηλίου [160]. Ενώ τα ουδετερόφιλα έχουν την ικανότητα να προκαλούν αποδόμηση της ελαστίνης, αυτό δεν είναι το κύριο χαρακτηριστικό άλλων νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος (κυστική ίνωση, βρογχεκτασίες), στα οποία επίσης επικρατεί χρόνια ουδετεροφιλική διήθηση των αεραγωγών.

Έτσι και άλλοι παράγοντες συμμετέχουν, από τους οποίους σημαντικό ρόλο έχει η παρουσία των μακροφάγων. Τα μακροφάγα εκκρίνουν ελαστολυτικά ένζυμα (καθεψίνες K, L, S και μεταλλοπρωτεϊνάσες της εξωκυττάριας ουσίας). Κάθε μέλος της



οικογένειας των μεταλλοπρωτεϊνών εκδηλώνει εκλεκτικότητα ως προς την πρωτεΐνη της εξωκυττάριας ουσίας, που πρόκειται να αποδομήσει. Οι μεταλλοπρωτεΐνες αδρανοποιούνται από την παρουσία των αναστολέων τους.

Η διαταραχή στην ισορροπία των μεταλλοπρωτεϊνών και των αναστολέων τους θεωρείται εξέχουσας σημασίας στην παθογένεια της ΧΑΠ [161]. Από τις κυριότερες μεταλλοπρωτεΐνες είναι η MMP-1 (κολλαγενάση), MMP-2, MMP-9 (ζελατινάση-B) και η MMP-12. Η τελευταία είναι απαραίτητη για να ελευθερωθεί από την επιφάνεια του μακροφάγου ο TNF- α , που δρα χημειοτακτικά προς τα ουδετερόφιλα, τα οποία εκλύουν τις ελαστάσες [162]. Επίσης, η MMP-9 έχει μεγάλη σημασία στην παθογένεια της ΧΑΠ, λόγω της ικανότητάς της να ενεργοποιεί τον μετατρεπτικό αυξητικό παράγοντα- β (TGF- β) [163]. Αυτός ο αυξητικός παράγοντας προκαλεί τη χαρακτηριστική περιβρογχιολική ίνωση στους μικρούς αεραγωγούς, είτε άμεσα, είτε διαμέσου της απελευθέρωσης του αυξητικού παράγοντα συνδετικού ιστού και δραστικά περιορίζει την έκφραση των β_2 αδρενεργικών υποδοχέων, ελαττώνοντας τη βρογχοδιασταλτική δράση των β -αγωνιστών στους λείους μύες των αεραγωγών [164].

Έχει παρατηρηθεί ότι τα μακροφάγα εκκρίνουν τον ενεργοποιητή του πλασμινογόνου, που μπορεί να επιταχύνει τη διαδικασία καταστροφής του πνευμονικού ιστού, μέσω της ενεργοποίησης της πλασμίνης, αποδομώντας τις γλυκοπρωτεΐνες της ελαστίνης και εκθέτοντάς την στην ελαστάση [165].

Ωστόσο, αφού πολλοί καπνιστές και ασθενείς με σοβαρές φλεγμονώδεις παθήσεις του πνευμονικού παρεγχύματος (πνευμονία, ARDS) δεν αναπτύσσουν σημαντικό βαθμό εμφύσημα, η ανωτέρω θεωρία της διαταραχής της ισορροπίας πρωτεασών-αντιπρωτεασών δεν εξηγεί πλήρως την απώλεια του πνευμονικού ιστού στη ΧΑΠ.



Επιπλέον, η ελαττωματική διαδικασία αποκατάστασης του πνευμονικού ιστού στη φυσιολογική μορφή έχει καθοριστικό ρόλο στην παθογένεια του εμφυσήματος [166]. Έχει καταδειχθεί στη ΧΑΠ αυξημένη διαδικασία απόπτωσης και/ή μειωμένη αντικατάσταση των αποπεπρωκότων κυττάρων με τελικό αποτέλεσμα την καταστροφή των κυψελίδων [167]. Η καταστροφή του πνευμονικού ιστού συνεπάγεται την επιταχυνόμενη απόπτωση των επιθηλιακών και ενδοθηλιακών κυττάρων υπό την καθοδήγηση του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) [168]. Έχει παρατηρηθεί μειωμένη έκφραση του VEGF και του υποδοχέα VEGFR2 στο πνευμονικό εμφύσημα.

Ουσιαστικά, ο VEGF είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, που δρα χημειοτακτικά στα συμμετέχοντα στη φλεγμονώδη διεργασία της ΧΑΠ κύτταρα, υπερπλάσσοντας αυτά με αποτέλεσμα την ενίσχυση της έκκρισης πρωτεολυτικών ενζύμων και ως εκ τούτου της αποπτωτικής διαδικασίας [169].

Μία άλλη ενδιαφέρουσα πτυχή είναι ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ δεν παρουσιάζουν μόνο υπερβολικά αυξημένη καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (απόπτωση), αλλά και ελλιπή διαδικασία αποκατάστασης του πνευμονικού ιστού [170]. Αυτό επιβεβαιώνεται από τα μειωμένα επίπεδα πρωτεογλυκανών (ντεκορίνη, διγλυκάνη), καθώς και από τη μειωμένη ικανότητα πολλαπλασιασμού και ιδιαίτερα την ελαττωμένη ικανότητα παραγωγής ντεκορίνης από τους ινοβλάστες σε ασθενείς με ΧΑΠ [171]. Οι πρωτεογλυκάνες έχουν σημαντικές λειτουργίες ως κύριο συστατικό της εξωκυττάριας ουσίας. Αυτές οι γλυκοπρωτεΐνες αλληλοσυνδέουν τις ίνες του κολλαγόνου και έτσι ο αριθμός των συνδέσεων καθορίζει τη συνεκτικότητα του ινώδους ιστού. Αυτό σημαίνει ότι η απώλεια των πρωτεογλυκανών θα οδηγήσει σε χαλαρότητα του ιστού, παρά το γεγονός ότι εκ πρώτης όψεως η ίνωση είναι παρούσα.



Ιδιαίτερα, στο σημείο των περιοβρογχιολικών προσφύσεων, παρά την αυξημένη πάχυνση του τοιχώματος των αεραγωγών, η απώλεια των γλυκοπρωτεϊνών θα οδηγήσει σε χαλάρωση των στηρικτικών κυψελιδικών προσφύσεων, σε απώλεια της ελαστικότητας του πνευμονικού παρεγχύματος και με τον καιρό σε ολική ρήξη των προσφύσεων.

Ένα άλλο χαρακτηριστικό γνώρισμα των πρωτεογλυκανών είναι ότι μπορούν να συνδέσουν αρκετά σημαντικές και ρυθμιστικές για τη φλεγμονώδη διεργασία στη ΧΑΠ χημοκίνες, κυτταροκίνες και αυξητικούς παράγοντες. Έτσι με την απώλεια των πρωτεογλυκανών θα αναπτυχθεί τοπικά ένα ανώμαλο περιβάλλον σε σχέση με τη φυσιολογική διαδικασία της φλεγμονής και της αναδιαμόρφωσης [172].

Τέλος, σημαντικό ρόλο στην παθογένεια της ΧΑΠ έχει η παρουσία αυξημένων ποσοτήτων οξειδωτικών ουσιών (οξειδωτικό stress), αλλά και παραγώγων του νιτρικού οξειδίου (νιτρικό stress), προερχομένων από τον καπνό του τσιγάρου και από τα ενεργοποιημένα φλεγμονώδη κύτταρα στους αεραγωγούς των ασθενών με ΧΑΠ, που καταστρέφουν το πνευμονικό παρέγχυμα, ελλείψει επαρκούς αντιοξειδωτικού αμυντικού μηχανισμού [173]. Οι οξειδωτικές ουσίες αντιδρούν με πολλά στοιχεία του κυττάρου, αποσυνθέτοντας πρωτεΐνες, λιπίδια, βάσεις νουκλεϊκών οξέων, ένζυμα, που συμμετέχουν στον ενδιάμεσο μεταβολισμό, καθώς και στοιχεία της εξωκυττάριας ουσίας, όπως το κολλαγόνο και το υαλουρονικό οξύ [174].

Συγκεκριμένα, τα προϊόντα της οξείδωσης των λιπιδίων ονομάζονται ισοπροστάνια και προκαλούν βρογχοσπασμό και εξοίδηση του πλάσματος στον αυλό των αεραγωγών [175]. Οι αυξημένες ποσότητες οξειδωτικών ουσιών, που παρατηρούνται στη ΧΑΠ αδρανοποιούν την α_1 -αντιθρυψίνη και τον αναστολέα της εκκρινόμενης

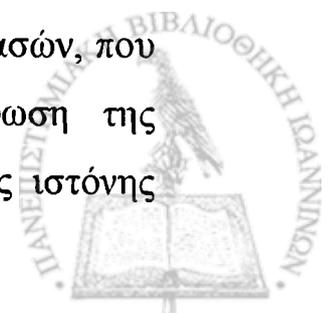


λευκοπρωτεάσης, αποδυναμώνοντας ουσιαστικά τη δράση των ενδογενών προστατευτικών μηχανισμών [176].

Ωστόσο, και τα αποθέματα των κυριότερων ενδοκυττάρων και εξωκυττάρων αντιοξειδωτικών ουσιών (καταλάση, υπεροξειδική δισμουτάση, υπεροξειδάση της γλουταθειόνης) υφίστανται εξάντληση από τη συνεχή έκλυση οξειδωτικών ουσιών. Ως απώτερο αποτέλεσμα αυτής της έλλειψης είναι η απώλεια της διατήρησης της ακεραιότητας του βρογχικού επιθηλίου και η αυξημένη διαπερατότητα, δημιουργώντας έτσι διόδους στις φλεγμονώδεις μεσολαβητικές ουσίες για την επιβλαβή δράση του [177]. Επιπρόσθετα η συμμετοχή των παραγόμενων οξειδωτικών ουσιών στην υπερέκκριση της βρογχικής βλέννας είναι δεδομένη [178].

Συγκεκριμένα οι οξειδωτικές ουσίες ενεργοποιούν τον υποδοχέα του επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (EGFR), μέσω της ενεργοποίησης, τόσο του μετατρεπτικού αυξητικού παράγοντα-α (TGF- α), όσο και του μετατρεπτικού ενζύμου του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TACE), που είναι ο κύριος ρυθμιστής της έκκρισης βλέννας [179]. Έτσι ενεργοποιούνται κινάσες με μιτογόνο δράση (MAPK), οι οποίες προκαλούν αύξηση της έκφρασης των γονιδίων βλέννας, διαφοροποίηση των καλυκοειδών κυττάρων και υπερπλασία των εκκριτικών κυττάρων [180].

Μία πολύ σημαντική δράση των οξειδωτικών ουσιών είναι η ενίσχυση της φλεγμονώδους αντίδρασης, που περιγράφηκε ανωτέρω και λαμβάνει χώρα στη ΧΑΠ. Αυτό επιτυγχάνεται, είτε με την άμεση δράση αυτών στα κύτταρα-στόχους των αεραγωγών και των κυψελίδων, είτε έμμεσα με την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής (πυρηνικός παράγοντας- κB , ενεργοποιητής πρωτεΐνη-1), των οδών των κινασών, που ενεργοποιούν το μιτογόνο (MAPK) και την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης υπό την παρουσία της ακετυλοτρανσφεράσης της ιστόνης



(HAT), που τελικά αυξάνουν την έκφραση των γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν τους προφλεγμονώδεις μεσολαβητές [181,182]. Έτσι, μέσω της αύξησης της IL-8, TNF- α , MMP-9 προκαλείται συσσώρευση ουδετερόφιλων στην πνευμονική μικροκυκλοφορία, πολλαπλασιασμός των μακροφάγων και ουσιαστικά διαίωνιση της φλεγμονής [183].

Άλλη σημαντική δράση των εκλυόμενων οξειδωτικών ουσιών, που αξίζει να αναφερθεί, είναι η σύνδεσή τους με την πτωχή απάντηση των κορτικοστεροειδών στη ΧΑΠ σε αντίθεση με ό,τι συμβαίνει στο βρογχικό άσθμα [184]. Ως κύριος λόγος της ανθεκτικότητας των κορτικοστεροειδών παρουσιάζεται η μειωμένη δραστηριότητα του ενζύμου «απακετυλάση της ιστόνης» (HDAC), που προσελκύεται στα ενεργοποιημένα γονίδια των φλεγμονωδών ουσιών από τους υποδοχείς των κορτικοστεροειδών για να κατασταλεί η δράση τους. Η μειωμένη δράση του ανωτέρου ενζύμου είναι συνάρτηση της αυξημένης παραγωγής, τόσο οξειδωτικών ουσιών, όσο και νιτρικών οξειδίων (υπεροξυνιτρίτης) [185,186]. Έχει επίσης παρατηρηθεί και ελάττωση των επιπέδων των ενδοκυττάρων αντιοξειδωτικών ουσιών με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών [187].

Το οξειδωτικό stress έχει ενεργό συμμετοχή και στη διαδικασία της απόπτωσης μέσω της ανασταλτικής επίδρασης, που ασκεί στον υποδοχέα του αυξητικού παράγοντα του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGFR2) [188]. Όμως επιδρά και στη διαδικασία της αναδιαμόρφωσης των αεραγωγών, μέσω επαγωγής των αυξητικών παραγόντων με ινοποιό δράση [189,190]. Έχει παρατηρηθεί ότι ο αυξητικός παράγοντας του ενδοθηλίου των αγγείων (VEGF) συμμετέχει στην αναδιαμόρφωση των αγγείων (remodeling) στη βαριά ΧΑΠ ως αποτέλεσμα της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης [191].

Τέλος, η αυξημένη παραγωγή οξειδωτικών ουσιών ενοχοποιείται και για την εμφάνιση των συστηματικών εκδηλώσεων της νόσου, όπως



είναι η καχεξία και η διαταραχή της λειτουργίας του μυοσκελετικού συστήματος [192]. Υπάρχει έντονο οξειδωτικό και νιτρικό stress στο μυικό σύστημα ασθενών με ΧΑΠ, τόσο σε ηρεμία, όσο και σε άσκηση κοντά στο μέγιστο επίπεδο, αλλά και στις παροξύνσεις της νόσου [193]. Έτσι, οι εκλυόμενες αντιδρώσες ουσίες με το οξυγόνο και το άζωτο έχουν την ικανότητα αποδόμησης των πρωτεϊνών του μυικού συστήματος με αποτέλεσμα την απόπτωση των μυικών κυττάρων [194]. Προ της επέλευσης της απόπτωσης, οι οξειδωτικές ουσίες προκαλούν ελάττωση της συσταλτικότητας των μυών με συνέπεια την κόπωση [195]. Στη μυική κόπωση συμβάλλει και η μειωμένη αντιοξειδωτική ικανότητα των σκελετικών μυών των ασθενών με ΧΑΠ και κυρίως της υπεροξειδάσης της γλουταθειόνης [196].

Οι προαναφερόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί προκαλούν τις χαρακτηριστικές ιστολογικές αλλοιώσεις της ΧΑΠ, οι οποίες με τη σειρά τους επιφέρουν τις ακόλουθες διαταραχές από κλινικής και φυσιολογικής άποψης: υπερέκκριση βλέννας και δυσλειτουργία των κροσσών, περιορισμός της ροής του αέρα και υπερδιάταση, διαταραχές της ανταλλαγής των αερίων, πνευμονική υπέρταση και συστηματικές εκδηλώσεις.

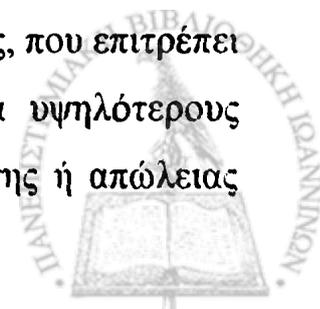


1.10. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η κλινικο-ιστολογική εικόνα στη ΧΑΠ επιπλέκεται από το γεγονός ότι οι ιστολογικές αλλοιώσεις λαμβάνουν χώρα στους μεγάλους, στους μικρούς αεραγωγούς και στο πνευμονικό παρέγχυμα, συμπεριλαμβανομένων των πνευμονικών αρτηριών και οποιοσδήποτε συνδυασμός από αυτές τις αλλοιώσεις μπορεί να παρατηρηθεί στον ίδιο πάσχοντα.

Τρεις τουλάχιστον μηχανισμοί, που συνήθως συνυπάρχουν, ευθύνονται για τη μείωση της ροής που παρατηρείται στη ΧΑΠ. Αυτοί είναι: α) απώλεια των στηρικτικών κυψελιδικών προσφύσεων των αεραγωγών. Οι αεραγωγοί χάνουν την ελαστική δύναμη στήριξής τους και με μικρή αύξηση της εξωαυλικής πίεσης (ενδοπνευμονικής) συμπιέτουν. Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται κυρίως στην εκπνοή και αναγκάζει τους ασθενείς να εκπνέουν μέσα από κλειστά χείλη. β) απώλεια της ελαστικότητας του πνευμονικού παρεγχύματος. Μειώνεται η ελαστική πίεση επαναφοράς του πνεύμονα, που είναι και η κινητήρια δύναμη της ροής του αέρα στα περιφερικά τμήματα των αεραγωγών (περιφερικότερα του σημείου ίσης πίεσης). γ) η φλεγμονή των αεραγωγών. Προκαλείται μ'αυτό τον τρόπο καταστροφή του επιθηλίου και πάχυνση του τοιχώματος, καθώς και συσσώρευση βλέννας με τελικό αποτέλεσμα τη στένωση του αυλού των αεραγωγών.

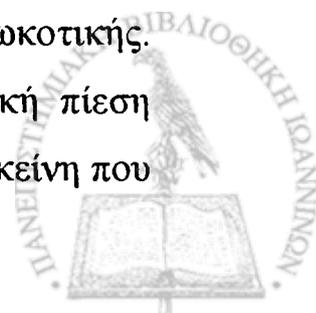
Στο πνευμονικό εμφύσημα το πιο σημαντικό αποτέλεσμα της καταστροφής των κυψελιδικών τοιχωμάτων, από παθοφυσιολογικής άποψης, είναι η απώλεια της ελαστικής πίεσης επαναφοράς, που επιτρέπει τη σύγκλιση των περιφερικών αεραγωγών σε αρκετά υψηλότερους όγκους από ότι στα φυσιολογικά άτομα, λόγω της μείωσης ή απώλειας



της ακτινωτής έλξης, που ασκείται στο εξωτερικό του τοιχώματος των μικρών βρόγχων από τις ελαστικές ίνες του πνευμονικού παρεγχύματος. Η αύξηση της υπεζωκοτικής πίεσης, κατά τη διάρκεια της ενεργητικής (πέραν της παθητικής) εκπνοής του ασθενούς, επιτείνει τη στένωση και τη σύγκλιση των μικρών αεραγωγών, αλλά και προκαλεί στένωση των μεγάλων βρόγχων και της τραχείας από την πρόπτωση του οπίσθιου χαλαρού τοιχώματος των αεραγωγών αυτών [197].

Στους ασθενείς με ΧΑΠ η θετική ενδοϋπεζωκοτική πίεση κατά την «ήρεμη» εκπνοή φαίνεται ότι προκαλεί σύμπτωση των ενδοθωρακικών αεραγωγών, δυσκολεύοντας έτσι περισσότερο την εκπνοή του αέρα. Η εκπνοή με προτεταμένα και ημίκλειστα χείλη (pursed lips) εμποδίζει τη σύμπτωση των μικρών αεραγωγών, γιατί έτσι αυξάνεται η πίεση μέσα στους μικρούς αεραγωγούς και μετατοπίζεται το σημείο σύγκλισης κεντρικότερα (σε μεγαλύτερους αεραγωγούς), που δεν είναι εύκολο να συμπιεστούν. Έτσι αποφεύγεται η παγίδευση αέρα. Με τον τρόπο αυτό, λόγω παράτασης του χρόνου εκπνοής, μειώνεται η ροή του αέρα εντός των στενωμένων αεραγωγών. Αυτός ο τρόπος αναπνοής οδηγεί στην ελάττωση του κατά λεπτό όγκου αερισμού και της συχνότητας της αναπνοής, αλλά και στην αύξηση του αναπνεόμενου όγκου αέρα. Το τελικό αποτέλεσμα είναι η βελτίωση των αερίων του αρτηριακού αίματος, που αποδίδεται στη μετατροπή της αναπνοής από ταχεία και επιπόλαιη σε βραδεία και βαθιά [198].

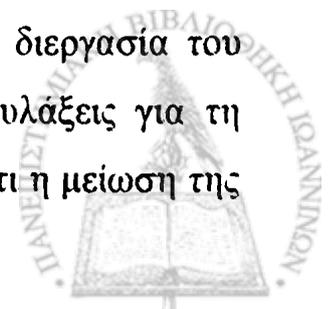
Κατά την έντονη μυική προσπάθεια εκπνοής των ασθενών αυτών για τις λειτουργικές δοκιμασίες μέγιστης εκπνευστικής ροής, η ενδοϋπεζωκοτική πίεση αυξάνει σημαντικά και η κυψελιδική πίεση (που είναι το άθροισμα της πίεσης ελαστικής επαναφοράς του πνεύμονα και της ενδοϋπεζωκοτικής) αυξάνει κατά το ποσό της ενδοϋπεζωκοτικής. Επομένως, αφού η Pst (πίεση που αντιστοιχεί στην ελαστική πίεση επαναφοράς των πνευμόνων) σε ορισμένο όγκο είναι σταθερή, εκείνη που



μεταβάλλεται ανάλογα με τη μυική εκπνευστική προσπάθεια είναι η ενδοϋπεζωκοτική P_{pl} . Αν αυξηθεί η P_{pl} , το σημείο ίσης πίεσης (EPP-equal pressure point) μετατοπίζεται περιφερικά προς τις κυψελίδες και οι αεραγωγοί συμπιπτον σε μεγαλύτερη έκταση, γιατί περιφερικά έχουν πιο λεπτό τοίχωμα (στερούνται χόνδρων και μυικής υποστήριξης). Αυτός ο μηχανισμός εξηγεί τη μείωση της εκπνευστικής ροής στο εμφύσημα.

Στη χρόνια βρογχίτιδα δεν υπάρχει η μειωμένη P_{st} (ελαστική δύναμη επαναφοράς), αλλά είναι αυξημένες οι αντιστάσεις των αεραγωγών (οίδημα, εκκρίσεις) και έτσι η P_{pl} (ενδοϋπεζωκοτική) καταναλώνεται γρήγορα στους μικρούς αεραγωγούς και το σημείο ίσης πίεσης (EPP) μετατοπίζεται περιφερικά. Ο κύριος παράγοντας, που θα καθορίσει το σημείο ίσης πίεσης, εφόσον θεωρήθηκαν δεδομένες οι αντιστάσεις, θα είναι πλέον η P_{pl} , η αύξηση της οποίας μειώνει την εκπνευστική ροή. Επειδή στους περισσότερους ασθενείς με ΧΑΠ συχνά συνυπάρχουν σε διάφορο βαθμό χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα, η εκπνευστική ροή είναι σημαντικά μειωμένη και λόγω των αυξημένων αντιστάσεων των αεραγωγών και λόγω της μειωμένης ελαστικότητας των πνευμόνων.

Υπάρχει αδύνατη συσχέτιση μεταξύ των ημιποσοτικών μεθόδων αξιολόγησης του μακροσκοπικού εμφυσήματος και της βαρύτητας της απόφραξης των αεραγωγών, ενώ υπάρχει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του βαθμού του εμφυσήματος και της διαχυτικής ικανότητας [199]. Την υπόθεση ότι οι αεραγωγοί στενεύουν, λόγω απώλειας ελαστικότητας του πνεύμονα ή των στηρικτικών κυψελιδικών προσφύσεων, αμφισβητούν ορισμένοι ερευνητές, βασιζόμενοι στα πειραματικά τους δεδομένα. Τα ευρήματα αυτά συνηγορούν με το ότι η απόφραξη και των περιφερικών αεραγωγών σχετίζεται κυρίως με τη χρόνια φλεγμονώδη διεργασία του τοιχώματος του αυλού τους. Με όλες τις γνωστές επιφυλάξεις για τη μεθοδολογία, τα παραπάνω στοιχεία τείνουν να δείξουν, ότι η μείωση της

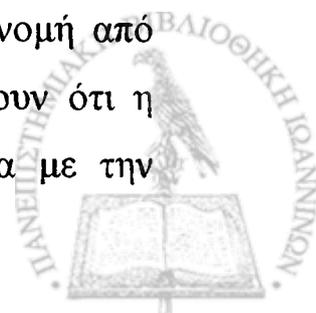


ελαστικότητας του πνευμονικού παρεγχύματος παίζει σχετικά μικρότερο ρόλο στην παθογένεια της απόφραξης από ότι η φλεγμονή, τουλάχιστον στα αρχικά στάδια [146].

Η ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από αύξηση των αντιστάσεων της ροής του αέρα στους αεραγωγούς και μείωση κυρίως των εκπνευστικών ροών. Οι ιστολογικές βλάβες στους αεραγωγούς (στενώσεις) έχουν ανισότιμη κατανομή στους αεραγωγούς των διαφόρων τμημάτων του πνεύμονα, με αποτέλεσμα οι διάφορες μονάδες να αερίζονται με διαφορετική χρονική σταθερά (time constant). Επακόλουθο αυτού του γεγονότος είναι η ανομοιογενής κατανομή του αερισμού και το φαινόμενο της αιώρας, δηλαδή μεταφορά αέρα από μία αναπνευστική μονάδα σε άλλη, χωρίς ανανέωσή της με νεοεισερχόμενο αέρα [200].

Τα παραπάνω, μαζί με τις περιφερικές βλάβες έχουν ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, θεμελιακής σχέσης για την ανταλλαγή των αερίων και κυρίως του οξυγόνου. Στη σχέση αυτή επηρεάζεται κυρίως ο αριθμητής (αερισμός) στη χρόνια βρογχίτιδα και περισσότερο ο παρονομαστής (αιμάτωση) στο εμφύσημα, λόγω βαρύτερων ιστολογικών βλαβών στο πνευμονικό παρέγχυμα που συμπεριλαμβάνουν και τα πνευμονικά αγγεία. Έτσι στο εμφύσημα έχουμε περιοχές με αυξημένο αερισμό και μειωμένη αιμάτωση ($\uparrow V/Q$), ενώ στη χρόνια βρογχίτιδα έχουμε περιοχές με μειωμένο αερισμό και αυξημένη αιμάτωση ($\downarrow V/Q$) [201].

Βέβαια, ο βαθμός της διαταραχής της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ δε συσχετίζεται με τη βαρύτητα της απόφραξης των αεραγωγών, καθώς οι ασθενείς με ήπια προς μέτρια απόφραξη ήδη εκδηλώνουν αξιοσημείωτη διαταραχή στη σχέση αερισμού-αιμάτωσης. Ωστόσο, αυτοί οι ασθενείς παρουσιάζουν λιγότερη ανισοκατανομή από αυτούς με σοβαρή ΧΑΠ. Τα ανωτέρω ευρήματα καταδεικνύουν ότι η σχέση της ανισοκατανομής μπορεί να μεταβάλλεται ανάλογα με την

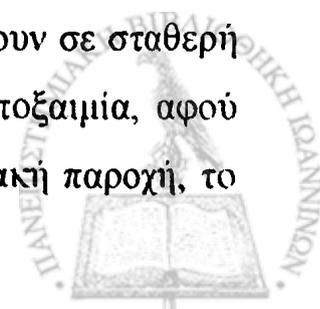


έκβαση της νόσου και ότι η επιδείνωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης με το χρόνο αντανακλά πιθανώς την προοδευτική διαταραχή των δομικών στοιχείων του πνεύμονα [202].

Συγκεκριμένα, στους εμφυσηματικούς ασθενείς με τους εμφυσηματικούς αεροχώρους ο αερισμός είναι μικρός, αλλά η αιμάτωση είναι αρκετά μειωμένη μέχρι ανύπαρκτη. Η μείωση της ροής του αίματος στους πνεύμονες κατά περιοχές μπορεί να οφείλεται στην τοπική καταστροφή των αγγείων της πνευμονικής κυκλοφορίας από το εμφύσημα, στην αγγειοσύσπαση στις περιοχές με σοβαρή κυψελιδική υποξία ή στην παθητική απόφραξη των αγγείων από τις επιδράσεις της αυξημένης κυψελιδικής πίεσης και της υπερδιάτασης των κυψελίδων. Ακόμη και αυτές οι εμφυσηματικές κύστες έχουν κάποιο αερισμό, αλλά χωρίς αιμάτωση και έτσι δε συμβάλλουν στην ανταλλαγή των αερίων.

Ο αερισμός των περιοχών αυτών είναι χαμένος αερισμός (wasted ventilation) και ουσιαστικά αποτελούν μέρος του φυσιολογικού νεκρού χώρου. Επειδή οι χώροι αυτοί παίρνουν ένα μέρος του αερισμού, αν και δε συμμετέχουν στην ανταλλαγή των αερίων, για να εξασφαλίσουν το απαιτούμενο ποσοστό αερισμού οι φυσιολογικές κυψελίδες, χρειάζεται να γίνει σημαντική αύξηση του συνολικού αερισμού με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση του έργου της αναπνοής. Ασθενείς με μέτριου βαθμού νόσο μπορούν να ανταποκρίνονται και να εκπληρώνουν αυτό το αυξημένο έργο αναπνοής. Ασθενείς με σοβαρή νόσο έχουν αρκετά αυξημένο το έργο αναπνοής, λόγω μεγαλύτερης απόφραξης αεραγωγών με αποτέλεσμα τη δύσπνοια στην ελαφρά προσπάθεια ή ακόμη και στην ηρεμία.

Πάντως, οι περισσότεροι εμφυσηματικοί διατηρούν σχεδόν φυσιολογική την PaO_2 και $PaCO_2$. Βέβαια, αυτά συμβαίνουν σε σταθερή κατάσταση, ενώ στις παροξύνσεις υπάρχει σημαντική υποξαιμία, αφού υπεισέρχονται και άλλοι παράγοντες, όπως είναι η καρδιακή παροχή, το



αναπνευστικό πρότυπο (pattern), η κατανάλωση οξυγόνου, το ενδοπνευμονικό shunt [203].

Όμως έχει παρατηρηθεί, ότι και στις εμφυσηματικές περιοχές υπάρχει χαμηλός λόγος V/Q. Αυτό εξηγείται από το γεγονός, ότι στους εμφυσηματικούς πνεύμονες ο αριθμός των περιβρογχιολικών κυψελιδικών στηρικτικών προσφύσεων μειώνεται και δημιουργεί παραμόρφωση και στένωση των αεραγωγών. Σε συνδυασμό με τη φλεγμονή και την ίνωση των βρογχιολίων, αυτές οι ανατομικές ανωμαλίες μπορεί να επηρεάσουν τον αερισμό των εξαρτώμενων πνευμονικών μονάδων. Αυτή η μείωση του αερισμού δημιουργεί περιοχές κυψελίδων με συνεχή αιματική ροή, οδηγώντας σε χαμηλή σχέση V/Q και τελικά σε υποξαιμία [204].

Στους βρογχιτιδικούς ασθενείς υπάρχουν πάρα πολλές περιοχές του πνεύμονα, που έχουν μειωμένο αερισμό και καλή αιμάτωση, δηλαδή χαμηλό V/Q, με αποτέλεσμα την υποξαιμία. Βέβαια υπάρχουν περιοχές με υψηλό V/Q, δηλαδή αυξημένο αερισμό και φυσιολογική αιμάτωση, αλλά δεν μπορούν να βελτιώσουν την υποξαιμία, που οφείλεται στις περιοχές με χαμηλό V/Q. Αυτό οφείλεται στο ότι η αιμοσφαιρίνη κορεννυται με οξυγόνο περίπου κατά 90% με PaO₂ 60mmHg. Η παραπέρα αύξηση της PaO₂ έχει ως αποτέλεσμα τη μικρή αύξηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αίματος, που διέρχεται από περιοχές με υψηλό V/Q. Όταν η αιμοσφαιρίνη αυτή με τον υψηλό κορεσμό σε οξυγόνο (98% περίπου) αναμειγνύεται με την αιμοσφαιρίνη του αίματος, που προέρχεται από περιοχές με χαμηλό V/Q και άρα χαμηλή PaO₂ και χαμηλό κορεσμό αιμοσφαιρίνης, το αίμα, που θα προκύψει από αυτή την ανάμειξη, θα έχει χαμηλή PaO₂.

Υπάρχει επίσης συσχέτιση μεταξύ του λόγου αερισμού-αιμάτωσης και των αλλοιώσεων του πνευμονικού αγγειακού δικτύου στη ΧΑΠ. Συγκεκριμένα, η πάχυνση του έσω χιτώνα των πνευμονικών αρτηριών

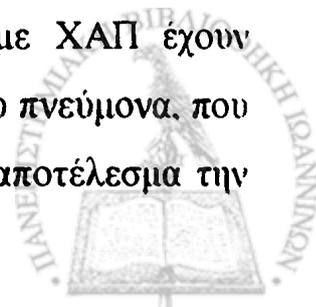


εμποδίζει τη δράση της οξυγονοθεραπείας. Όσο πιο σοβαρές είναι οι αλλοιώσεις του τοιχώματος των αγγείων, τόσο λιγότερη επίδραση θα έχει η οξυγονοθεραπεία στην αναστροφή της υποξικής αγγειοσύσπασης [205]. Καταδεικνύεται λοιπόν, ότι οι αλλοιώσεις του τοιχώματος των πνευμονικών αρτηριών διαδραματίζουν ρόλο-κλειδί, όχι μόνο στον καθορισμό του βαθμού της πνευμονικής υπέρτασης, αλλά και στην αγγειακή αντιδραστικότητα, που συντελεί στη διατήρηση επαρκούς σχέσης αερισμού-αιμάτωσης [206].

Επίσης, υπάρχει γραμμική σχέση μεταξύ των αλλοιώσεων των αγγείων και των βρογχιολίων, συνιστώντας κοινή υποκείμενη φλεγμονώδη διεργασία που προκαλεί αυτές τις δομικές αλλοιώσεις [207].

Κατά την άσκηση, η PaO_2 μπορεί να αυξηθεί ή να μειωθεί. Σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού πνευμονικό εμφύσημα η PaO_2 μειώνεται και η πίεση στην πνευμονική αρτηρία αυξάνεται, ενώ σε ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα συμβαίνει μικρή μεταβολή ή ελαφρά αύξηση της PaO_2 . Πάντως, οι διαταραχές στη μηχανική του αερισμού είναι υπεύθυνες κατά κύριο λόγο για τον περιορισμό της ανοχής στην άσκηση στους ασθενείς με σοβαρή νόσο. Το είδος και ο βαθμός των μεταβολών στην PaO_2 εξαρτώνται από την ανταπόκριση του αερισμού και της καρδιακής παροχής στην άσκηση, αλλά και από τις μεταβολές αερισμού και αιμάτωσης. Σε ασθενείς, που μετά την άσκηση θα παρουσιάσουν πτώση της καρδιακής παροχής και έχουν διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης, η προϋπάρχουσα υποξαιμία θα επιδεινωθεί. Επίσης οι ασθενείς, που έχουν αύξηση της $PaCO_2$ πριν την άσκηση, θα την αυξήσουν ακόμη περισσότερο μετά την άσκηση, λόγω μειωμένης ανταπόκρισης στην ανάγκη αύξησης του αερισμού.

Από τα παραπάνω συνάγεται, ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν πολλαπλές ιστολογικές αλλοιώσεις σε διάφορες δομές του πνεύμονα, που προκαλούν και τις διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης, με αποτέλεσμα την



υποξαιμία και δεν επικρατεί πλέον η ταξινόμηση-κατηγοριοποίηση του υψηλού V/Q μόνο στο εμφύσημα και του χαμηλού V/Q στη χρόνια βρογχίτιδα. Επιπλέον, εξωπνευμονικοί παράγοντες, όπως η πρόσληψη οξυγόνου και η καρδιακή παροχή καθορίζουν το βαθμό της υποξαιμίας στις παροξύνσεις. Γι' αυτό λοιπόν η αντιμετώπιση των ασθενών κάτω από αυτές τις συνθήκες πρέπει να περιλαμβάνει μεθόδους, που αποσκοπούν στην ελάττωση της κατανάλωσης οξυγόνου για να βελτιωθεί η συνολική αρτηριακή οξυγόνωση.

Η μείωση της ελαστικής πίεσης επαναφοράς είναι το βασικό αίτιο της αύξησης της ενδοτικότητας (compliance) του πνεύμονα ($\Delta V/\Delta P$) στο πνευμονικό εμφύσημα, ενώ στη χρόνια βρογχίτιδα είναι μέσα στα φυσιολογικά όρια. Στο εμφύσημα η ελαστική πίεση επαναφοράς (elastic recoil pressure) είναι μειωμένη και η καμπύλη πίεσης-όγκου μετατοπίζεται προς τα άνω και αριστερά. Αυτό αποδίδεται στην απώλεια του ελαστικού ιστού, ως αποτέλεσμα της καταστροφής των κυψελιδικών τοιχωμάτων. Στη χρόνια βρογχίτιδα, που δεν επιπλέκεται με εμφύσημα, η καμπύλη πίεσης-όγκου μπορεί να είναι φυσιολογική, αφού το πνευμονικό παρέγχυμα ελάχιστα επηρεάζεται. Η αλλαγή στην ευενδοτότητα μαζί με την καταστροφή των κυψελιδικών χώρων και το φαινόμενο της απόφραξης των αεραγωγών είναι οι βασικοί μηχανισμοί της σημαντικής αύξησης της ολικής πνευμονικής χωρητικότητας (TLC), του υπολειπόμενου όγκου (RV) και της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) σ' αυτούς τους ασθενείς.

Ο υπολειπόμενος όγκος αέρα (RV) καθορίζεται σε φυσιολογικά νεαρά άτομα ως ο όγκος, που παραμένει στους πνεύμονες από το σημείο εκείνο, που η αναπτυσσόμενη πίεση από τους εκπνευστικούς μυς έχει δαπανηθεί εξ' ολοκλήρου για την αντιμετώπιση της ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος, που έχει τάση προς τα έξω. Τούτο γίνεται τελείως άκαμπτο σε χαμηλούς όγκους, δηλαδή στον υπολειπόμενο όγκο. Κατά τη



φάση του υπολειπόμενου όγκου, οι αεραγωγοί του κατώτερου τμήματος του πνεύμονα είναι κλειστοί. Ο αριθμός των κλειστών αεραγωγών αυξάνει με την ηλικία και έτσι σε προχωρημένη ηλικία οι περισσότεροι αεραγωγοί είναι κλειστοί, πριν ακόμη το άκαμπτο θωρακικό τοίχωμα προλάβει να προκαλέσει περιορισμό της εκπνοής.

Στα άτομα επομένως αυτά, ο υπολειπόμενος όγκος καθορίζεται από το ποσό του αέρα, που παγιδεύτηκε μέσα στους πνεύμονες, όταν όλοι σχεδόν οι αεραγωγοί είναι κλειστοί. Η αύξηση του βαθμού σύγκλισης των αεραγωγών στην προχωρημένη ηλικία οφείλεται στην απώλεια ελαστικότητας των πνευμόνων και προκαλεί πρόωρη σύγκλιση των αεραγωγών σε υψηλότερους πνευμονικούς όγκους σε σχέση με τους νεαρούς ενήλικες [208]. Τελικά, τόσο η απώλεια ελαστικότητας, όσο και οποιαδήποτε μορφή απόφραξης των αεραγωγών, που προδιαθέτει σε πρόωρη σύγκλιση, προκαλεί αύξηση του υπολειπόμενου όγκου.

Η ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) καθορίζεται από το σημείο εκείνο, που η αναπτυσσόμενη από τους εισπνευστικούς μυς μέγιστη πίεση έχει δαπανηθεί εξ'ολοκλήρου για την αντιμετώπιση της προβαλλόμενης αντίστασης, που προκύπτει από την ελαστική πίεση επαναφοράς του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος. Τη μεγαλύτερη αντίσταση κατά την προς τα έξω έλξη προβάλλουν οι πνεύμονες, που γίνονται αρκετά δύσκαμπτοι σε υψηλούς πνευμονικούς όγκους. Η ελάττωση της ελαστικότητας των πνευμόνων μειώνει την αντίσταση των πνευμόνων για διάταση και έτσι επιτρέπει μεγαλύτερη σύσπαση των εισπνευστικών μυών, με αποτέλεσμα την αύξηση της TLC. Επειδή η πίεση, που μπορούν να αναπτύξουν οι εισπνευστικοί μυς μειώνεται γρήγορα, όταν ο όγκος των πνευμόνων αυξάνεται σημαντικά (λόγω της βράχυνσης των μυών), η αύξηση της TLC δεν είναι συνήθως μεγάλη. Η απόφραξη των αεροφόρων οδών χωρίς μείωση της

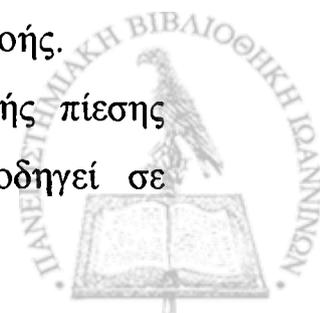


ελαστικότητας των πνευμόνων (χρόνια βρογχίτιδα) δεν προκαλεί αύξηση της TLC.

Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα (FRC) καθορίζεται από την ισορροπία μεταξύ των δύο δυνάμεων αντίθετης φοράς, δηλαδή της ελαστικότητας του θωρακικού τοιχώματος με φορά προς τα έξω και της ελαστικότητας του πνεύμονα με φορά προς τα έσω. Κατά τη θέση FRC επομένως, η ελαστικότητα του θωρακικού τοιχώματος και του πνεύμονα είναι ίσες και αντίθετης φοράς και το σύστημα πνεύμονα-θωρακικού τοιχώματος βρίσκεται σε κατάσταση ισορροπίας. Αν επέλθει μείωση της ελαστικότητας των πνευμόνων (εμφύσημα), το σημείο ισορροπίας των δύο δυνάμεων θα μετατοπιστεί προς τα έξω, όπου θα επέλθει νέα ισορροπία και αύξηση της FRC.

Και ενώ στο εμφύσημα η εξήγηση της αυξημένης FRC είναι εύκολη, στην απόφραξη όμως, όπως στη χρόνια βρογχίτιδα, είναι περισσότερο ασαφής. Αν η απόφραξη των αεραγωγών είναι σημαντική, μπορεί να προκαλέσει αύξηση της FRC με τον παρακάτω μηχανισμό: η ήρεμη εκπνοή φυσιολογικά γίνεται παθητικά και το έργο που απαιτεί παρέχεται από την ελαστική επαναφορά των πνευμόνων στη θέση ισορροπίας, δηλαδή στην FRC. Αν οι αεραγωγοί είναι αρκετά αποφραγμένοι και ο απαιτούμενος χρόνος για την εκπνοή μέχρι τη θέση ισορροπίας είναι αρκετά αυξημένος, τότε οι ώσεις από το αναπνευστικό κέντρο, που ενεργοποιούν το μηχανισμό της επόμενης εισπνοής, είναι δυνατό να φτάσουν, πριν επιτευχθεί η ισορροπία του συστήματος πνεύμονα-θωρακικό τοίχωμα στο προηγούμενο σημείο. Με αυτό το μηχανισμό επιτυγχάνεται ισορροπία σε ένα άλλο υψηλότερο επίπεδο, δηλαδή επέρχεται αύξηση της FRC. Με το μηχανισμό αυτό η FRC αυξάνει τόσο περισσότερο, όσο αυξάνει η συχνότητα της αναπνοής.

Συνοψίζοντας, ο συνδυασμός της μειωμένης ελαστικής πίεσης επαναφοράς και της αυξημένης αντίστασης αεραγωγών οδηγεί σε



περιορισμό της ικανότητας αποβολής του αέρα, τόσο στη βίαιη, όσο και στην ήρεμη εκπνευστική φάση. Αυτό το φαινόμενο ορίζεται ως περιορισμός της εκπνευστικής ροής και αποτελεί κύριο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα της ΧΑΠ. Περαιτέρω, επικρατεί καθυστέρηση του ρυθμού εκκένωσης του πνεύμονα. Έτσι ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής και η καθυστέρηση της εκκένωσης του πνεύμονα καταλήγουν στην εμφάνιση παγίδευσης αέρα και υπερδιάτασης του πνεύμονα, που ορίζεται από την υπέρμετρη αύξηση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC) (ο όγκος του αέρα που παραμένει στους πνεύμονες μετά το τέλος μιας ήρεμης φυσιολογικής εκπνοής) [209]. Κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής αυξάνεται, καθώς επίσης και οι απαιτήσεις σε οξυγόνο και η αναπνευστική συχνότητα.

Τα παραπάνω καταλήγουν στην οξεία δυναμική υπερδιάταση, που ορίζεται ως η προσωρινή και μεταβλητή αύξηση της FRC πάνω από τις καθορισμένες φυσιολογικές τιμές αναφοράς, προκαλώντας την επιδεινούμενη δύσπνοια των ασθενών στις παροξύνσεις της ΧΑΠ [210]. Κάτω από οποιαδήποτε κατάσταση αυξημένου αερισμού σε ασθενείς με ΧΑΠ και περιορισμό της ροής αέρα (άσκηση, εκούσιος υπεραερισμός, ανησυχία, παροδική υποξαιμία) ο αναπνεόμενος όγκος αυξάνεται και ο χρόνος εκπνοής μειώνεται περαιτέρω, καθώς η αναπνευστική συχνότητα αυξάνεται πάνω από το φυσιολογικό επίπεδο, δημιουργώντας έτσι οξεία επί χρόνιας δυναμική υπερδιάταση [211].

Η φυσική ιστορία της ανάπτυξης πνευμονικής υπερδιάτασης στη ΧΑΠ είναι άγνωστη, αλλά η κλινική εμπειρία δείχνει, ότι είναι μια ύπουλη διαδικασία που συμβαίνει επί δεκαετίες. Έτσι μπορεί να υποτεθεί, ότι ο υπολειπόμενος όγκος (RV) αυξάνεται πρώτα, αντανακλώντας την αυξημένη σύγκλιση αεραγωγών. Η λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα αυξάνεται στη συνέχεια, εκφράζοντας τις επιδράσεις του



περιορισμού της εκπνευστικής ροής και τις μεταβολές της στατικής μηχανικής, ενώ τελευταία αυξάνεται η ολική πνευμονική χωρητικότητα με την αύξηση της ενδοτικότητας. Ωστόσο, είναι πιθανό, ότι το χρονικό διάστημα των αλλαγών στους διάφορους πνευμονικούς όγκους μεταβάλλεται μεταξύ των ασθενών και από αυτή την άποψη η επίδραση της συχνότητας και της βαρύτητας των παροξύνσεων μπορεί να είναι σημαντική.

Εκτός από τους προαναφερόμενους πνευμονικούς όγκους και χωρητικότητες, που χαρακτηρίζουν την πνευμονική υπερδιάταση, σημαντικός είναι και ο ρόλος της εισπνευστικής χωρητικότητας (IC) (ο μέγιστος όγκος αέρα που εισπνέεται, όταν η εισπνοή αρχίζει μετά το τέλος μιας φυσιολογικής ήρεμης εκπνοής). Η μείωση της IC στην ηρεμία μπορεί να εκφράσει την ύπαρξη πνευμονικής υπερδιάτασης υπό την παρουσία περιορισμού της εκπνευστικής ροής. Το ίδιο συμβαίνει και κατά τη διάρκεια της άσκησης [212]. Πρόσφατα, ο πολύ μειωμένος λόγος IC/TLC θεωρείται ανεξάρτητος προγνωστικός παράγοντας πτωχής επιβίωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ [213]. Όσο μικρότερη η IC, τόσο ο αναπνεόμενος όγκος αέρα είναι πλησίον της TLC και η καμπύλη της μέγιστης εκπνευστικής ροής συμπίπτει με την εκπνευστική καμπύλη της ήρεμης εκπνοής. Ωστόσο, η IC παραμένει σταθερή σε αρκετούς ασθενείς με σοβαρού βαθμού υπερδιάταση, καθώς η TLC και η FRC αυξάνονται παράλληλα [214]. Σαφώς, σε τέτοιες περιπτώσεις και υπό την παρουσία συνυπάρχουσας περιοριστικής συνδρομής ή σημαντικής αδυναμίας των εισπνευστικών μυών, η IC από μόνη της δεν είναι αξιόπιστος δείκτης πνευμονικής υπερδιάτασης.

Ενώ διάφοροι μηχανικοί παράγοντες (ελαστική πίεση επαναφοράς, κυψελιδικές προσφύσεις, αντίσταση αεραγωγών) εξηγούν την παρουσία υπερδιάτασης στη ΧΑΠ, ελάχιστα έχει διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της φλεγμονής και της υπερδιάτασης. Η υπερδιάταση μπορεί να ασκεί



προφλεγμονώδη δράση μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: α) υπερέκταση των κυττάρων με έκλυση φλεγμονωδών κυτταροκινών. β) «σήματα κινδύνου», που παίζουν το ρόλο «ελεγκτών» της φλεγμονώδους διαδικασίας. Οι μηχανικές δυνάμεις, που αναπτύσσονται κατά τη διάρκεια της αναπνοής, είναι ικανές να δημιουργήσουν απώλεια της αναδιαμορφούμενης εξωκυττάριας ουσίας σε θέσεις που υπάρχει έντονο stress και συντελούν στην επιδείνωση του εμφυσήματος. γ) ο υπεραερισμός και η ιστική υποξία έχουν προφλεγμονώδη δράση [215,216].

Η φλεγμονή που παρατηρείται στη ΧΑΠ συντελεί στη δημιουργία υπερδιάτασης μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: α) το οίδημα των αεραγωγών προκαλεί αύξηση των αντιστάσεων και κατά συνέπεια υπερδιάταση. β) η ελαστάση των ουδετερόφιλων ως ισχυρή ουσία, που προάγει την έκκριση, προκαλεί υπερέκκριση βλέννας με αποτέλεσμα το σχηματισμό βλεννωδών εμβόλων, τον περιορισμό της ροής του αέρα και τελικά την υπερδιάταση. γ) η καταστροφή των κυψελίδων είναι αποτέλεσμα της χρόνιας φλεγμονής [217]

Η αργή και ύπουλη ανάπτυξη της πνευμονικής υπερδιάτασης επιτρέπει την παρουσία αρκετών αντιρροπιστικών μηχανισμών, που αποσκοπούν στη διατήρηση της λειτουργικής ισχύος των επιβαρυσμένων εισπνευστικών μυών και ιδιαίτερα του διαφράγματος [218]. Μερικοί από αυτούς είναι: α) μείωση του μήκους του σαρκομερίου, που βελτιώνει την ικανότητα του μυός να παράγει ισχύ σε υψηλότερους πνευμονικούς όγκους, β) αύξηση των μυικών ινών τύπου I που είναι βραδείας σύσπασης και ανθεκτικές στην κόπωση και γ) αύξηση της συγκέντρωσης των μιτοχονδρίων και της αποτελεσματικότητας της αλυσίδας μεταφοράς ηλεκτρονίων που βελτιώνει την οξειδωτική ικανότητα [219]. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η λειτουργία των μεσοπλεύριων και



στερνοκλειδομαστοειδών μυών είναι λιγότερο μειονεκτική από αυτή του διαφράγματος παρουσία της πνευμονικής υπερδιάτασης.

Η παροδική ευεργετική επίδραση της υπερδιάτασης μέσω των ανωτέρω μηχανισμών εστιάζει στην διάνοιξη των αεραγωγών, με αποτέλεσμα την αύξηση του πνευμονικού αερισμού, τη βελτίωση της κατανομής του αερισμού και τη διευκόλυνση μηχανικά της εκπνοής.

Ωστόσο σύντομα επέρχονται αρνητικά αποτελέσματα: α) αιφνίδια αύξηση, τόσο του ελαστικού, όσο και του φορτίου των εισπνευστικών μυών με αποτέλεσμα το αυξημένο έργο αναπνοής, β) αδυναμία των εισπνευστικών μυών με τη βράχυνση των μυικών ινών που επιτελείται, γ) μειώνεται η ικανότητα του αναπνεόμενου όγκου να εκτείνεται κατάλληλα κατά την άσκηση και αυτό οδηγεί σε πρώιμο περιορισμό του αερισμού, δ) η αύξηση του άχρηστου αερισμού και το αυξημένο έργο αναπνοής αυξάνουν επιπλέον την παραγωγή CO_2 και έτσι απαιτείται μια μεγαλύτερη αύξηση του κατά λεπτό αερισμού για την αποβολή του επιπλέον CO_2 . Αυτό όμως επιτυγχάνεται με επιπρόσθετο έργο των αναπνευστικών μυών, οι οποίοι εργάζονται σε δύσκολες μηχανικές συνθήκες. Αν αυτές οι συνθήκες συνεχιστούν, οι αναπνευστικοί μύες λόγω κόπωσης αδυνατούν να εξασφαλίσουν τον απαραίτητο πνευμονικό αερισμό και έτσι επέρχεται κατακράτηση CO_2 και αναπνευστική οξέωση, ε) δυσμενής επίδραση στην καρδιακή λειτουργία.

Όλοι οι ανωτέρω παράγοντες είναι αλληλοεξαρτώμενοι και συνεισφέρουν στη δύσπνοια και τον περιορισμό της ανοχής στην άσκηση [220-222]. Ένας πολύ χρήσιμος δείκτης, που συσχετίζεται ικανοποιητικά με την ένταση της δύσπνοιας, είναι ο λόγος της μέγιστης εισπνευστικής προσπάθειας προς την μετατόπιση του αναπνεόμενου όγκου [223].

Είναι σκόπιμη μία εκτενής αναφορά στο ρόλο και τη λειτουργικότητα των αναπνευστικών, αλλά και των περιφερικών μυών στη ΧΑΠ. Η ΧΑΠ ως μια εξελισσόμενη χρόνια φλεγμονώδης νόσος των



αεραγωγών δημιουργεί προοδευτικά μεταβολές στις φυσιολογικές παραμέτρους του αναπνευστικού συστήματος, επιδρώντας στο μέγεθος του αναπνευστικού έργου, που πρέπει να επιτελεστεί από τους μυς, ενώ παράλληλα, μεταβάλλοντας τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά των αναπνευστικών μυών, δημιουργεί συνθήκες δυσλειτουργίας τους. Ταυτόχρονα η φλεγμονώδης-οξειδωτική διεργασία της νόσου επηρεάζει σε παθολογοανατομικό επίπεδο το μυϊκό ιστό, συμβάλλοντας περαιτέρω στην απώλεια λειτουργικότητας. Αντίστροφα, η επερχόμενη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών δημιουργεί συνθήκες επιδείνωσης των παθοφυσιολογικών εκτροπών και συμβάλλει σημαντικά στην εκδήλωση της κύριας συμπτωματολογίας της νόσου (δύσπνοια) [224].

Πιο σημαντική για την κατανόηση των δεδομένων των μυών στη ΧΑΠ είναι η σχέση μήκους-τάσης, σύμφωνα με την οποία η μέγιστη δύναμη σύσπασης του μυός επιτυγχάνεται, όταν ο μυς ξεκινά τη συστολή του από άριστο μήκος ηρεμίας (το φυσικό μήκος του μυός σε πλήρη χάλαση L_0). Υπερδιάταση του μυός ($\text{μήκος} > L_0$) συνεπάγεται μείωση της αναπτυσσόμενης δύναμης και κατά συνέπεια της απόδοσής του [225]. Η κλινική σημασία της ιδιότητας αυτής είναι μεγάλη στη ΧΑΠ, όπου η υπερδιάταση προκαλεί επιπέδωση (βράχυνση) του διαφράγματος με αποτέλεσμα την ανάπτυξη μικρότερης τάσης κατά τη συστολή από τη μέγιστη, που θα μπορούσε να αναπτύξει στο άριστο μήκος του.

Το διάφραγμα, ο σπουδαιότερος εισπνευστικός μυς, είναι αποπεπλατυσμένος θολωτός μυς, που έχει σχήμα ελλειψοειδούς κυλίνδρου με την πρόσφυσή του στο εσωτερικό μέρος του κατώτερου θωρακικού κλωβού. Οι μυϊκές ίνες του διαφράγματος, με τον τρόπο που εκτείνονται από το κεντρικό τενόντιο πέταλο προς τα πλάγια για την πρόσφυσή τους στις κατώτερες πλευρές, αποκτούν στο περιφερικό τους τμήμα παράλληλη φορά με την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού



κλωβού. Η περιοχή της στενής ανατομικής γειτνίασης των πλευρικών ινών του διαφράγματος με την εσωτερική επιφάνεια του θωρακικού κλωβού σε παράλληλη φορά λέγεται παραθετική περιοχή (apposition area) και είναι υπεύθυνη για τη διαμόρφωση της φοράς των αναπτυσσόμενων δυνάμεων κατά τη σύσπαση του διαφράγματος [226]. Μείωση αυτής της «ζώνης» σε περίπτωση υπερδιάτασης συνεπάγεται μείωση της συμβολής του διαφράγματος στην έκπτυξη της θωρακικής κοιλότητας.

Επιπλέον σύμφωνα με το νόμο του Laplace, η πίεση που μπορεί να αναπτύξει το διάφραγμα ισούται με το πηλίκο $2T_{di}/R_{di}$, όπου P_{di} είναι η διαδιαφραγματική πίεση (διαφορά μεταξύ ενδοθωρακικής και ενδοκοιλιακής), T_{di} η τάση που αναπτύσσεται από το διάφραγμα και R_{di} η ακτίνα του. Με βάση αυτή τη μαθηματική σχέση παρατηρείται, ότι όσο μικρότερη είναι η ακτίνα, τόσο μεγαλύτερη είναι η P_{di} και κατ'επέκταση, όσο μεγαλύτερη είναι η καμπυλότητα του διαφράγματος, τόσο μεγαλύτερη είναι η P_{di} . Όταν το διάφραγμα είναι επίπεδο, δηλαδή $R=\infty$ τότε $P_{di}=0$. Αυτό ουσιαστικά συμβαίνει στη ΧΑΠ, όπου η ακτίνα των κατασπασμένων ημιδιαφραγμάτων τείνει προς το άπειρο, αυξάνοντας έτσι σημαντικά την αναπτυσσόμενη τάση του διαφραγματικού μυός και κατά συνέπεια την κατανάλωση του οξυγόνου για μια δεδομένη διαδιαφραγματική πίεση [227].

Φυσικά το διάφραγμα δεν είναι ο μόνος μυς που η λειτουργία του επηρεάζεται δυσμενώς από την υπερδιάταση της θωρακικής κοιλότητας. Συγκεκριμένα το μήκος των μεσοπλεύριων μυών μειώνεται λιγότερο στην υπερδιάταση σε σύγκριση με το διάφραγμα. Έτσι σε περίπτωση υπερδιάτασης παίζουν σημαντικό ρόλο στην εισπνοή. Όμως δυστυχώς το πλεονέκτημα αυτό χάνεται από το λόγο ότι η οριζόντια τοποθέτηση των πλευρών (εμφύσημα) καταργεί τη δυνατότητα των μυών να εκτείνει το θωρακικό κλωβό. Ανάλογα ευρήματα παρατηρούνται και στους



κοιλιακούς μυς, με τους οποίους επιτελείται η εκπνοή κάτω από συνθήκες άσκησης ή κάτω από συνθήκες περιορισμού της εκπνευστικής ροής [228].

Η κόπωση ορίζεται ως η κατάσταση, κατά την οποία δεν υπάρχει η ικανότητα ανάπτυξης δύναμης ή/και ταχύτητας από τους μυς λόγω λειτουργίας τους υπό συνθήκες αυξημένου φορτίου. Η κατάσταση αυτή είναι αναστρέψιμη με την ανάπαυση. Σε αντιδιαστολή προς τη μείωση της μυικής ισχύος (αδυναμία ανάπτυξης μιας δεδομένης δύναμης ή πίεσης), η κόπωση του μυός ορίζεται ως αδυναμία διατήρησης της επιτευχθείσας τιμής πίεσης για ορισμένο χρονικό διάστημα. Στην περίπτωση των αναπνευστικών μυών η κόπωση ορίζεται ως η απώλεια της ικανότητάς τους για ανάπτυξη ικανών πιέσεων να διατηρήσουν τα επίπεδα του απαιτούμενου κυψελιδικού αερισμού [229].

Εμφανίζεται, όταν υπάρχει μία ή περισσότερες από τις παρακάτω συνθήκες: α) η με οποιοδήποτε τρόπο αύξηση του μηχανικού φορτίου (ελαστικού ή αντιστάσεων ροής) του αναπνευστικού συστήματος, β) η μειωμένη παροχή ενέργειας προς τους μυς (μειωμένη καρδιακή παροχή, υποξυγοναιμία, υπερκαπνία), γ) η μειωμένη απόδοση των αναπνευστικών μυών (λόγω γεωμετρικής δυσαρμονίας, όπως στην πνευμονική υπερδιάταση) και δ) η μείωση της ισχύος των μυών (φλεγμονή, οξειδωτικό stress, ηλεκτρολυτικές διαταραχές, υποθρεψία, μυοπάθεια από κορτικοστεροειδή, ελλιπής σωματική άσκηση, ορμονικές μεταβολές) [230].

Στη ΧΑΠ συχνά συνυπάρχουν σε άλλοτε άλλο βαθμό οι ανωτέρω συνθήκες και αποτελεί θέμα ποσοτικής επίδρασης αυτών των παραγόντων, ώστε να εμφανιστεί κόπωση των αναπνευστικών μυών και οξεία υπερκαπνική αναπνευστική ανεπάρκεια. Η αλληλουχία των παθοφυσιολογικών μεταβολών, που συμβαίνουν στην κόπωση των αναπνευστικών μυών, έχει ως εξής: με την επίδραση των προαναφερόμενων παραγόντων θα εμφανιστεί αρχικά μία μείωση του



εισπνευστικού χρόνου με επακόλουθη μείωση του αναπνεόμενου όγκου, ως μία προσπάθεια μείωσης της απαιτούμενης ενέργειας ανά αναπνοή.

Αντισταθμιστικά επικρατεί αύξηση της αναπνευστικής συχνότητας για διατήρηση των επιπέδων του κατά λεπτό αερισμού, πλην όμως με αύξηση του λόγου νεκρού χώρου προς αναπνεόμενο όγκο και συνεπακόλουθη μικρή αύξηση της PaCO_2 . Οι ενεργειακές απαιτήσεις αυξάνονται λόγω της αύξησης της αναπνευστικής συχνότητας και της επιβαρυντικής δράσης της υπερκαπνίας στην ισχύ των μυών. Η μείωση των ενεργειακών απαιτήσεων επιτελείται μέσω μείωσης του αναπνεόμενου όγκου, αλλά μ'αυτό τον τρόπο αυξάνεται ακόμη περισσότερο ο λόγος V_D/V_T και επέρχεται περαιτέρω υπερκαπνία. Σε τελικά στάδια, μέσω κεντρικών μηχανισμών, παρατηρείται μία αύξηση του εισπνευστικού χρόνου χωρίς αύξηση του αναπνεόμενου όγκου και κατά συνέπεια μεγάλη υπερκαπνία και αναπνευστική παύση.

Ο ρόλος των αναπνευστικών μυών στη γένεση του δυσπνοϊκού αισθήματος είναι αδιαμφισβήτητος. Η σύγχρονη άποψη για την επέλευση της δύσπνοιας είναι η θεωρία της νευρομηχανικής δυσαρμονίας, που αναφέρει, ότι η κινητική έξοδος του αναπνευστικού κέντρου προς τους αναπνευστικούς μυς διοχετεύεται παλίνδρομα προς τις περιοχές του μεσεγκεφάλου και του θαλάμου και έτσι δημιουργείται η αισθητική εντύπωση της δύσπνοιας, της οποίας η ένταση είναι ανάλογη προς το μέγεθος της κινητικής εξόδου.

Παράλληλα, γίνεται και αντιπαραβολή της κινητικής εξόδου με τη μηχανική αποτελεσματικότητα των αναπνευστικών μυών, όπως αυτή διαμηνύεται από τους μυϊκούς υποδοχείς προς το ΚΝΣ. Το μήνυμα των μυών για την ύπαρξη αναποτελεσματικής σύσπασης προέρχεται από αυτούς τους υποδοχείς, που ανιχνεύουν δυσανάλογα μικρή βράχυνση σε σχέση με την αναπτυχθείσα μυϊκή τάση. Υπάρχει λοιπόν στενή σχέση μεταξύ της έντασης της δύσπνοιας και του μεγέθους της πίεσης που

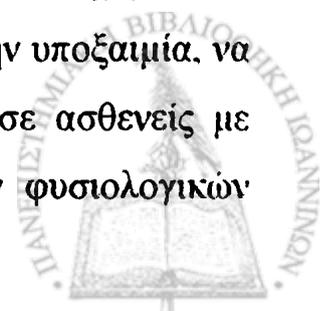


αναπτύσσουν οι μύες (Pmus), καθώς επίσης και της χρονικής διάρκειας ανάπτυξης αυτής της πίεσης (εισπνευστικός χρόνος Ti), ο λεγόμενος δείκτης πίεσης-χρόνου PTI. Από αυτή τη σχέση, μπορούμε να ισχυριστούμε ότι η δύσπνοια αποτελεί προειδοποιητικό σήμα για την επαπειλούμενη κόπωση των αναπνευστικών μυών και την επακόλουθη ανεπάρκεια της αναπνευστικής αντλίας [231].

Εκτός από τη δυσλειτουργία των αναπνευστικών μυών, παρατηρείται και διαταραχή της λειτουργικότητας των περιφερικών μυών στη ΧΑΠ [232]. Η προσαρμογή όμως είναι διαφορετική από αυτή των αναπνευστικών μυών και κυρίως του διαφράγματος. Συγκεκριμένα, οι περιφερικοί μύες προσαρμόζονται αργότερα από το διάφραγμα, αυξάνοντας την αναλογία των γρήγορων μυϊκών ινών τύπου II με αποτέλεσμα να μειώνεται η οξειδωτική τους ικανότητα [233]. Σημαντική μείωση της απόδοσης παρατηρείται για τους μύς των κάτω άκρων, πιθανώς λόγω διαφορετικής σύνθεσης μυϊκών ινών και εκγύμνασης [234]. Η απώλεια της μυϊκής μάζας των περιφερικών μυών αυξάνεται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ και συνοδεύεται με μυϊκή αδυναμία, δυσανεξία στην άσκηση και υψηλή θνητότητα [235].

Άλλο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό γνώρισμα είναι η σημαντική μείωση της διαχυτικής ικανότητας του πνεύμονα ως αποτέλεσμα της αύξησης του κυψελιδικού όγκου αέρα, της μείωσης της ελαστικότητας, της καταστροφής των κυψελίδων, της μείωσης της ολικής κυψελιδικής επιφάνειας και της καταστροφής των συνοδών αγγείων. Αυτές οι μεταβολές παρατηρούνται αποκλειστικά στο εμφύσημα.

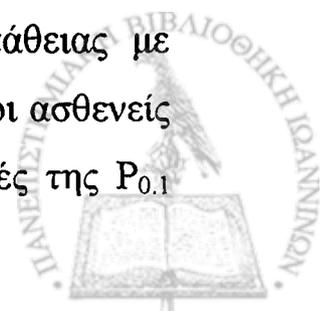
Μία άλλη παθοφυσιολογική εξέλιξη είναι η διαταραχή στη ρύθμιση της αναπνοής (control of breathing), που μπορεί να οδηγήσει σε κυψελιδικό υποαερισμό, με αποτέλεσμα, παράλληλα με την υποξαιμία, να έχουμε και υπερκαπνία. Η PCO_2 στο αρτηριακό αίμα σε ασθενείς με ελαφρά ως μέτρια αποφρακτική νόσο είναι εντός των φυσιολογικών



ορίων, παρά την υπάρχουσα διαταραχή αερισμού-αιμάτωσης και την οφειλόμενη σ' αυτή μέτρια υποξαιμία. Αυτό συμβαίνει, γιατί κάθε τάση αύξησης της PCO_2 διεγείρει τους κεντρικούς χημειούποδοχείς και αυξάνεται έτσι ο κυψελιδικός αερισμός. Πράγματι, οι περισσότεροι ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ, που βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση, έχουν ελαφρώς μεγαλύτερο κατά λεπτό αερισμό από τα φυσιολογικά άτομα. Αυτή η αύξηση του συνολικού αερισμού αντισταθμίζει την ανεπάρκεια στην ανταλλαγή των αερίων και την αύξηση του φυσιολογικού νεκρού χώρου. Ακόμη και στους ασθενείς, που εμφανίζουν κάποια αύξηση της PCO_2 , ο κατά λεπτό αερισμός συνήθως διατηρείται σε φυσιολογικά όρια [236].

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ εμφανίζουν αύξηση των κεντρικών ερεθισμάτων για αύξηση του αερισμού ως απάντηση στο αυξημένο μηχανικό φορτίο της αναπνοής και σε τυχόν προϋπάρχουσα υποξαιμία ή υπερκαπνία. Παρόλα αυτά όμως, είναι δύσκολο, να καθοριστεί, αν η αύξηση των κεντρικών απαντήσεων είναι ποσοτικά επαρκής, επειδή η απόδοση της αναπνευστικής αντλίας στα δεδομένα κεντρικά παραγγέλματα είναι αναπόφευκτα μειωμένη.

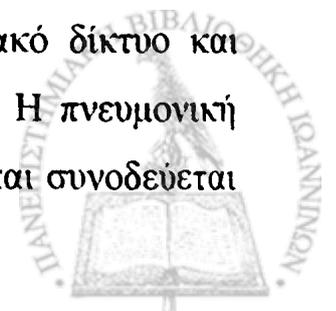
Ωστόσο η χρησιμοποίηση του αερισμού ως μέτρο υπολογισμού της αναπνευστικής απόδοσης στη ΧΑΠ επηρεάζεται από τη μηχανική ανεπάρκεια των πνευμόνων. Για να εξηγηθεί η υπερκαπνία των ασθενών με ΧΑΠ, είχε προταθεί η υπόθεση της μειωμένης ευαισθησίας και δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου στην αύξηση του CO_2 . Η εξήγηση αυτή, ενώ έδινε απάντηση στα κλινικά δεδομένα, όμως δεν επιβεβαιώθηκε με την εκτίμηση της δραστηριότητας του αναπνευστικού κέντρου με βάση την $P_{0.1}$, που μετράει την εισπνευστική πίεση που αναπτύσσεται στο πρώτο 0,1sec μιας εισπνευστικής προσπάθειας με κλειστούς αεραγωγούς [237]. Η μελέτη της $P_{0.1}$ κατέδειξε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ, είτε έχουν υπερκαπνία, είτε όχι, παρουσιάζουν τιμές της $P_{0.1}$



υψηλότερες των φυσιολογικών και κατά συνέπεια έχουν αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου [238]. Δεν είναι σαφές, αν η αυξημένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου μπορεί να εξηγηθεί από την αύξηση του μηχανικού φορτίου ή αντανακλά τη μείωση της ευαισθησίας των χημειούποδοχέων. Τα υπάρχοντα δεδομένα δείχνουν, ότι η αύξηση του μηχανικού φορτίου του αναπνευστικού συστήματος είναι υπεύθυνη για τη διαταραχή της απάντησης του αερισμού σε μεταβολές των μερικών πιέσεων του αρτηριακού αίματος [239].

Ένα επίσης αμφιλεγόμενο θέμα αφορά το αν οι ασθενείς, που αναπτύσσουν υποξαιμία και κατακράτηση CO_2 , διαφέρουν στην απάντησή τους σε υποξυγοναιμικά ή υπερκαπνικά ερεθίσματα από αυτούς, που διατηρούν φυσιολογικές τιμές αερίων αρτηριακού αίματος, αλλά έχουν την ίδια μείωση του FEV_1 . Μελέτες έχουν δείξει ότι οι υπερκαπνικοί ασθενείς (χρόνιοι βρογχιτιδικοί) έχουν μειωμένη δραστηριότητα του αναπνευστικού κέντρου από ότι οι ευκαπνικοί (εμφυσηματικοί), παρόλο που αυτό αντικρούεται από άλλες μελέτες, πιθανώς ως αποτέλεσμα προβλημάτων στη μεθοδολογία [240]. Ωστόσο υποστήριξη στην προαναφερόμενη υπόθεση (οι διαφορές στην ευαισθησία του αναπνευστικού κέντρου ευθύνονται για τις διαφορετικές κλινικές μορφές της ΧΑΠ) δίνουν μελέτες υγιών μελών οικογενειών, των οποίων οι συγγενείς έπασχαν από ΧΑΠ. Οι συγκεκριμένες μελέτες έχουν δείξει μειωμένη ανταπόκριση του αναπνευστικού κέντρου σε άτομα, των οποίων οι συγγενείς είχαν αναπτύξει υπερκαπνική μορφή ΧΑΠ σε αντίθεση με τους συγγενείς ασθενών με παρόμοιους βαθμούς απόφραξης αεραγωγών, που δεν είχαν αναπτύξει υπερκαπνία [241].

Επίσης, ένα άλλο παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό στη ΧΑΠ είναι οι μεταβολές, που συντελούνται στο πνευμονικό αγγειακό δίκτυο και καταλήγουν στην ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης. Η πνευμονική υπέρταση παρατηρείται στα τελευταία στάδια της νόσου και συνοδεύεται



από σοβαρού βαθμού υποξαιμία και υπερτροφία της δεξιάς κοιλίας (πνευμονική καρδία), η οποία, όταν συνυπάρχει, είναι δυσμενής προγνωστικός παράγοντας για την επιβίωση του ασθενούς [242]. Το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο χαρακτηρίζεται από τη διάταση των αγγειακών κλάδων και την επιστράτευση κλειστών αναστομώνσεων και παράπλευρων διακλαδώσεων, δύο μηχανισμών, που αλληλοσυμπληρώνουν το χαμηλό μέτωπο πίεσης και αντίστασης με συμμετοχή ούτε όμοια ούτε σταθερή. Αρκετοί παράγοντες συντελούν στη μείωση της διατομής του πνευμονικού αγγειακού δικτύου, όπως η απόφραξη από θρόμβους, φλεγμονώδεις και κατ'επέκταση καταστρεπτικές αλλοιώσεις του παρεγχύματος και των πνευμονικών τριχοειδών και η ενεργός αγγειοσύσπαση, ακολουθούμενη από την αναδιαμόρφωση.

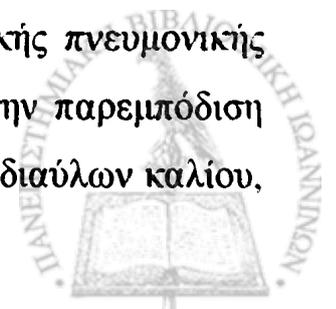
Ο πιο σημαντικός από αυτούς τους παράγοντες είναι η κυψελιδική υποξία και ουσιαστικά η πνευμονική αγγειοσύσπαση, που προκαλείται μέσω άμεσων και έμμεσων μηχανισμών. Άμεσα, η υποξία επιδρά στα κύτταρα των λείων μυικών ινών των πνευμονικών αρτηριών, μέσω των διαύλων αγωγιμότητας των ιόντων (διάυλοι καλίου) των μεμβρανικών κυττάρων. Οι διάυλοι καλίου διακρίνονται στον ATP εξαρτώμενο και στον ενεργοποιούμενο από το Ca^{++} . Η υποξία αφενός μεν εμποδίζει τον ATP εξαρτώμενο διάυλο καλίου και προκαλεί την ήρεμη αποπόλωση των κυττάρων, αφετέρου δε επιτρέπει την εισροή ασβεστίου στα κύτταρα συμβάλλοντας στην αγγειοσύσπαση [243]. Έμμεσα, η υποξία προκαλεί την έκλυση αγγειοσυσπαστικών ουσιών (ισταμίνη, 5-υδροξυτρυπταμίνη, λευκοτριένια, αγγειοτενσίνη II, κατεχολαμίνες). Η υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση είναι ένας αμυντικός μηχανισμός, που εκτρέπει τη ροή αίματος από τις υποαεριζόμενες κυψελίδες, ώστε να ομαλοποιήσει τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης στους ασθενείς με ΧΑΠ. Η αναπνευστική οξέωση επαυξάνει την υποξική πνευμονική αγγειοσύσπαση και έτσι



επιδεινώνεται η πνευμονική υπέρταση από την υψηλή πνευμονική αιματική ροή ή την μετακίνηση αντίθετα προς τη φυσιολογική ροή της αυξημένης πνευμονικής φλεβικής πίεσης.

Η δυσλειτουργία του ενδοθηλίου των αγγείων συμμετέχει ενεργά στην ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης. Τα κύτταρα του ενδοθηλίου των αγγείων παίζουν ουσιαστικό ρόλο στον έλεγχο της πνευμονικής κυκλοφορίας, αφού απελευθερώνουν ισχυρά αγγειοδιασταλτικά, που ρυθμίζουν την ικανότητα των αγγείων να αντιδρούν άμεσα στα διάφορα ερεθίσματα. Αυτές οι αγγειοδιασταλτικές ουσίες είναι γνωστές ως ενδοθηλιακοί εξαρτώμενοι παράγοντες χαλάρωσης (EDRF), ένας εκ των οποίων είναι το οξείδιο του αζώτου (NO). Η μείωση της απελευθέρωσης EDRF είναι το αποτέλεσμα ενδοθηλιακής βλάβης, που αποδίδεται στην αιμοδυναμική κόπωση ή την υποξία. Αυτοί οι δύο παράγοντες μπορούν να μειώσουν την έκφραση της συνθετάσης του οξειδίου του αζώτου (NOS) στα ενδοθηλιακά κύτταρα και συμβάλλουν στη μειωμένη παραγωγή NO και στη πνευμονική αγγειοσύσπαση. Επιπλέον, το NO έχει ανασταλτική δράση στην υπερπλασία των κυττάρων και μία μείωση των επιπέδων του NO θα επιτρέψει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων στα πνευμονικά αγγεία. Τέτοιες αγγειακές αλλαγές (αναδιαμόρφωση) μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές αερισμού-αιμάτωσης και επιπτώσεις στην ανταλλαγή αερίων [244,245].

Πρόσφατα, έχει διευκρινιστεί και ο ρόλος της ενδοθηλίνης-1 στην ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης στη ΧΑΠ. Είναι ενδογενής αγγειοσυσπαστική ουσία, που παράγεται στο ενδοθήλιο. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αυξημένη έκφραση της ενδοθηλίνης-1 στις πνευμονικές αρτηρίες ασθενών με πνευμονική υπέρταση και σημαντική συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ενδοθηλίνης-1 και της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης. Η ενδοθηλίνη-1 συμμετέχει επίσης στην παρεμπόδιση των ATP-εξαρτώμενων και ασβέστιο-ενεργοποιούμενων διαύλων καλίου,



που συμβάλλουν στην υποξική απάντηση των κυττάρων των πνευμονικών αγγείων [246,247]. Μία άλλη πιθανή ενδοθηλιο-συσχετιζόμενη ουσία είναι η αδενοσίνη, που παράγεται από τα ενδοθηλιακά κύτταρα των αγγείων σε απάντηση στην υποξία και έχει αγγειοδιασταλτική δράση. Στη ΧΑΠ η συγκέντρωση της αδενοσίνης στο πλάσμα είναι χαμηλή και οδηγεί σε μειωμένη αγγειοδιαστολή και σε αύξηση της υποξικής πνευμονικής αγγειοσύσπασης [248].

Οι δομικές αλλαγές των πνευμονικών αγγείων (αναδιαμόρφωση) αποτελούν ένα ακόμη σημαντικό παράγοντα ανάπτυξης της πνευμονικής υπέρτασης στη ΧΑΠ. Αυτές οι μεταβολές μπορεί να προκληθούν από τη βλαπτική επίδραση της άμεσης υποξίας ή από την επίδραση άλλων μεσολαβητών, όπως το NO και η ενδοθηλίνη-1. Η αγγειακή αναδιαμόρφωση περιλαμβάνει τις μέσου μεγέθους πνευμονικές αρτηρίες και τα αρτηριόλια που παρουσιάζουν ενδογενή υπερπλασία και διάμεση υπερτροφία. Αυτές οι αλλαγές μειώνουν τον αυξημένο τόνο των αγγείων και αναδιαρθρώνουν το πνευμονικό αγγειακό δίκτυο, όταν εκτίθεται σε υπερβολικές απαιτήσεις, όπως η άσκηση. Έτσι, επέρχεται περαιτέρω άνοδος στην πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR) και επιδείνωση της πνευμονικής υπέρτασης. Έχει βρεθεί σε πειραματόζωα ο παράγοντας HIF-1 (εκλυόμενος από την υποξία) που συνδέεται με την αγγειακή αναδιαμόρφωση και γενικά επηρεάζει την υποξική απάντηση. Οι δομικές αλλαγές περιλαμβάνουν επίσης την καταστροφή των κυψελίδων και των πνευμονικών τριχοειδών, που χαρακτηρίζουν το πνευμονικό εμφύσημα. Η έκταση του εμφυσήματος δε συσχετίζεται με τη μέση πνευμονική αρτηριακή πίεση (PAP) στους ασθενείς με ΧΑΠ. Αν και αυτή η επίδραση μπορεί να συμβάλει στην πνευμονική υπέρταση, δεν αποτελεί όμως τον κύριο μηχανισμό ανάπτυξης [249].

Στην παθογένεια της πνευμονικής υπέρτασης υπεισέρχεται και η θεωρία της φλεγμονής. Η φλεγμονώδης διήθηση των πνευμονικών



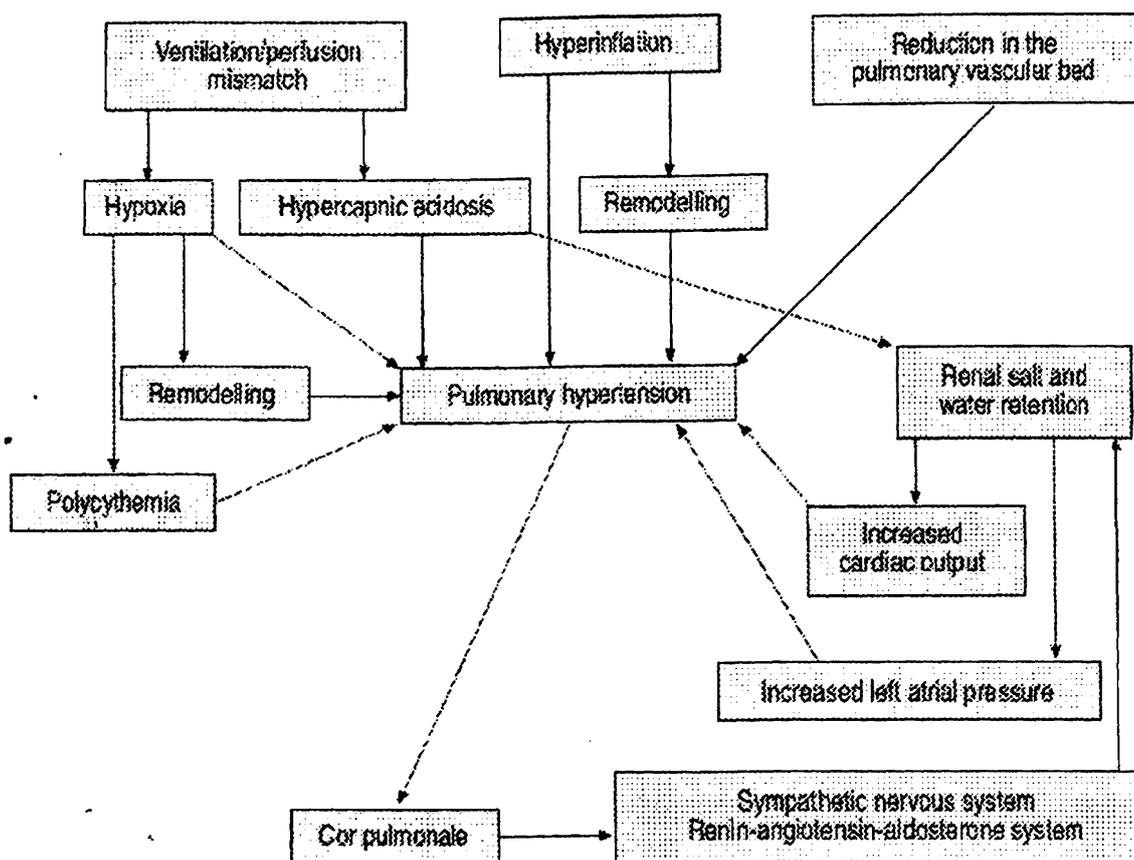
αγγείων μπορεί να προκαλέσει σχετική στένωση της εσωτερικής διαμέτρου τους και άνοδο της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) κατά τη διάρκεια αυξημένων απαιτήσεων [250]. Η χρόνια υποξαιμία μπορεί να υποκινήσει την παραγωγή ερυθροποιητίνης, που οδηγεί στην πολυκυτταραιμία, την υπεργλοιότητα του αίματος και άνοδο της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR).

Παράλληλα, η πολυκυτταραιμία μπορεί να συμβάλει σε πνευμονική θρομβοεμβολή, που αυξάνει και πάλι την πνευμονική αγγειακή αντίσταση (PVR). Επιπλέον, η πολυκυτταραιμία έχει ανασταλτική δράση στην ενδοθηλιο-εξαρτώμενη απάντηση χάλασης στην ακετυλοχολίνη [251].

Οι μηχανικές μεταβολές του αναπνευστικού μπορεί να επιφέρουν αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR). Συγκεκριμένα, η πνευμονική υπερδιάταση με τον περιορισμό της εκπνευστικής ροής αυξάνουν την κυψελιδική πίεση και την πίεση των αεραγωγών (ενδογενή τελοεκπνευστική πίεση, iPEEP) με αποτέλεσμα τη συμπίεση γειτονικών καρδιαγγειακών δομών με πρώτο το σύστημα της πνευμονικής κυκλοφορίας. Έτσι επέρχεται αύξηση της πνευμονικής αγγειακής αντίστασης (PVR) και επιδείνωση της προϋπάρχουσας αυξημένης πνευμονικής αρτηριακής πίεσης [252].

Άλλες αιτίες περιλαμβάνουν την αύξηση στην καρδιακή παροχή κατά τη διάρκεια της άσκησης, σχετική με την ανεπάρκεια αριστερής κοιλίας, και τη γενικευμένη κατακράτηση υγρών, που μπορούν να αυξήσουν την πνευμονική αρτηριακή πίεση στους ασθενείς με ΧΑΠ. Πληρέστερη και εύληπτη αναφορά στους μηχανισμούς ανάπτυξης της πνευμονικής υπέρτασης στους ασθενείς με ΧΑΠ υπάρχει στην ακόλουθη εικόνα (Εικόνα 8).





Εικόνα 8. Παθογένεια πνευμονικής υπέρτασης και πνευμονικής καρδιάς στη ΧΑΠ. (Από European Respiratory Monograph: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by N.M. Siafakas, Volume 11, December 2006).



Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η πνευμονική αρτηριακή πίεση παραμένει σταθερή για περίοδο 2-5 ετών. Συγκεκριμένα, η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ, των οποίων η πνευμονική αρτηριακή πίεση είναι φυσιολογική (<20mmHg) δε θα παρουσιάσει αυξημένες τιμές μετά από την παρέλευση 3-5 ετών [253]. Παρά τη βραδεία εξέλιξη, η παρουσία της πνευμονικής υπέρτασης συνεπάγεται και δυσμενή πρόγνωση για τους ασθενείς με ΧΑΠ [254]. Σ' αυτό συμβάλλει και η μερική πίεση οξυγόνου του μεικτού φλεβικού αίματος. Όταν η μεταφορά του οξυγόνου μειώνεται, οι ασθενείς παρουσιάζουν αντιρροπιστικά υψηλή καρδιακή παροχή για να διατηρηθεί η ιστική οξυγόνωση. Η αποτυχία διατήρησης επαρκούς καρδιακής παροχής οδηγεί σε αυξημένη θνητότητα.

Η πνευμονική καρδιά είναι η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας, απότοκος νοσημάτων του αναπνευστικού συστήματος εξαιρουμένων των παθολογικών καταστάσεων, - που προσβάλλουν την αριστερή κοιλία (συγγενή καρδιακά νοσήματα) και δευτεροπαθώς τους πνεύμονες. Το περιφερικό οίδημα, που αναπτύσσεται στα τελευταία στάδια της ΧΑΠ, μπορεί να μην οφείλεται εξ' ολοκλήρου στην ανεπάρκεια της δεξιάς κοιλίας. Μία πολύπλοκη ισορροπία υπάρχει ανάμεσα στους παράγοντες, που προάγουν την κατακράτηση ύδατος και άλατος και αυτών που ενισχύουν τη νατριούρηση. Ο παράγοντας «κλειδί», που οδηγεί στις μεταβολές της ισορροπίας ύδατος-άλατος, είναι η ανάπτυξη υποξαιμίας σε συνδυασμό με την υπερκαπνία. Έτσι η πιο σταθερή παρατηρούμενη μεταβολή είναι η μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, παράλληλα με τα αυξημένα επίπεδα αγγειοπιεσίνης και την ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, με αποτέλεσμα την αυξημένη κατακράτηση ύδατος [255].

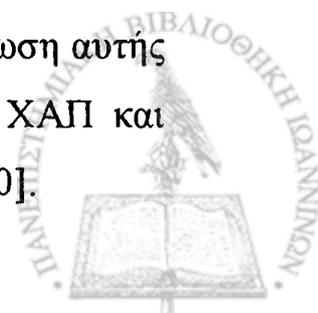
Βέβαια, υπάρχουν και αντιρροπιστικοί μηχανισμοί, που προάγουν τη νατριούρηση και ενεργοποιούνται στους ασθενείς με υποξαιμία. Το



νατριουρητικό πεπτίδιο των κόλπων (ANP) αυξάνεται στους ασθενείς με περιφερικό οίδημα ως αποτέλεσμα αυξημένης διάτασης των κόλπων από την παρουσία της πνευμονικής υπέρτασης. Το ANP εμποδίζει το σχηματισμό οιδήματος με την πρόκληση νατριούρησης και τη μείωση της δράσης της ρενίνης και την αναστολή της αγγειοτενσίνης II. Επιπλέον ασκεί και αγγειοδιαστολή στην πνευμονική κυκλοφορία. Επίσης, και άλλοι παράγοντες, όπως η ντοπαμίνη και μία ουσία με παρόμοια με τη διγοξίνη δράση, ενεργοποιούνται και προκαλούν νατριούρηση. Ωστόσο, σε αρκετούς ασθενείς οι μηχανισμοί πρόκλησης οιδήματος υπερνικούν τους προστατευτικούς μηχανισμούς της νατριούρησης, με αποτέλεσμα την εμφάνιση του οιδήματος [256].

Η ΧΑΠ, όπως αναφέρεται στον πρόσφατο ορισμό, είναι νόσος που προσβάλλει τους πνεύμονες, αλλά επιδρά δυσμενώς και στα υπόλοιπα οργανικά συστήματα, μέσω των παθογενετικών μηχανισμών, που έχουν ήδη αναφερθεί. Στις συστηματικές εκδηλώσεις περιλαμβάνονται οι διαταραχές θρέψης και η απώλεια σωματικού βάρους (αυξημένη καταναλισκόμενη ενέργεια στην ηρεμία, διαταραχή της σύστασης του σώματος, διαταραχή του μεταβολισμού των αμινοξέων), οι μυοσκελετικές διαταραχές (απώλεια της μυικής μάζας, διαταραχή της δομής και λειτουργίας των μυών), και οι διαταραχές από το κυκλοφορικό, νευρικό, ερειστικό, πεπτικό, ενδοκρινικό σύστημα και το μυελό των οστών [28].

Η υποβόσκουσα συστηματική φλεγμονή της ΧΑΠ συσχετίζεται άμεσα με την εμφάνιση των συστηματικών εκδηλώσεων [257,258]. Όσον αφορά τις καρδιοαγγειακές διαταραχές, εξαιρουμένης της πνευμονικής υπέρτασης, που αναπτύχθηκε διεξοδικά σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι ασθενείς με βαρύτερη μορφή ΧΑΠ παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο θνησιμότητας από οξύ στεφανιαίο σύνδρομο [259]. Προς επίρρωση αυτής της σχέσης είναι η βελτίωση της επιβίωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ και υποκλινική ισχαιμία του μυοκαρδίου λαμβάνοντας στατίνες [260].



Από τις εκδηλώσεις του κεντρικού νευρικού συστήματος εξέχουσα θέση κατέχει η κατάθλιψη, που είναι παρούσα ως και το 60% των ασθενών με ΧΑΠ. Η ΧΑΠ και η κατάθλιψη συνδέονται μεταξύ τους μέσω α) του καπνίσματος, που προκαλεί τον κύριο αιτιολογικό παράγοντα της ΧΑΠ και τον αυξημένο επιπολασμό, που έχει αυτή η συνήθεια σε ασθενείς με καταθλιπτική διαταραχή. Το κάπνισμα και η κατάθλιψη συνδέονται μέσω κοινών νευροχημικών ντοπαμινεργικών μηχανισμών, έτσι ώστε να θεωρείται ότι το πρώτο αποτελεί προσπάθεια αυτοθεραπείας της κατάθλιψης, ενώ η διακοπή του αυξάνει την ένταση των συμπτωμάτων της κατάθλιψης. β) Η κατάθλιψη μπορεί να προκύψει ως η αντίδραση του ατόμου στους περιορισμούς στην καθημερινή λειτουργικότητα, που επιφέρει η χρόνια νόσος και στην κακή ποιότητα ζωής που συνεπάγεται. Ο ασθενής με ΧΑΠ και κατάθλιψη δε συμμορφώνεται με τη θεραπευτική αγωγή με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο θνησιμότητας [261,262].

Η οστεοπόρωση χαρακτηρίζεται από διαταραχή της αρχιτεκτονικής του οστίτη ιστού, που οδηγεί στη σμίκρυνση της οστικής μάζας, στην αυξημένη ευθραυστότητα των οστών και την επέλευση καταγμάτων. Η προκλινική παθολογική κατάσταση λέγεται οστεοπενία. Πολλοί παράγοντες συνεισφέρουν στην εμφάνιση της οστεοπόρωσης στη ΧΑΠ, οι σημαντικότεροι εκ των οποίων είναι το κάπνισμα, η αυξημένη πρόσληψη αλκοόλ, τα επίπεδα της βιταμίνης D, γενετικοί παράγοντες, θεραπεία με κορτικοστεροειδή, η μειωμένη μάζα και ισχύς των σκελετικών μυών, ο χαμηλός δείκτης μάζας-σώματος και οι μεταβολές στη σύσταση του σώματος, ο υπογοναδισμός, η ελάττωση των επιπέδων των αυξητικών παραγόντων της ινσουλίνης και η χρόνια συστηματική φλεγμονή [263].

Μελέτες έχουν δείξει, ότι οι βαρείς καπνιστές, που έχουν αρχίσει αυτή τη συνήθεια σε νεαρή ηλικία, όπως και οι υπερκαταναλωτές



οινοπνευματωδών ποτών, παρουσιάζουν έλλειμμα στην κορυφαία οστική μάζα. Μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D έχουν βρεθεί σε μερικούς ασθενείς με ΧΑΠ, σύμφωνα με ελάχιστες στον αριθμό πραγματοποιηθείσες μελέτες.

Ενώ ο γενετικός καθορισμός της οστεοπόρωσης τελεί ακόμη υπό αρκετή συζήτηση, ωστόσο σημαντικά ευρήματα αποτελούν οι πολυμορφισμοί των γονιδίων, που κωδικοποιούν την ιντερλευκίνη-6 και το κολλαγόνο τύπου I, οι μεταλλάξεις των οποίων συνδέονται με μείωση της οστικής πυκνότητας.

Η χορήγηση κορτικοστεροειδών, παρά την αναμφίβολα επωφελή δράση τους στη ΧΑΠ, συμβάλλει στην εμφάνιση οστεοπόρωσης μέσω των ακόλουθων μηχανισμών: α) μείωση της εντερικής απορρόφησης ασβεστίου, β) αύξηση της απέκκρισης ασβεστίου από τους νεφρούς, γ) διέγερση της οστικής επαναρρόφησης, δ) μείωση του οστικού σχηματισμού με την αναστολή των οστεοβλαστών και του δευτεροπαθούς υπογοναδισμού.

Η μυική μάζα και η ισχύς συνδέονται με την οστική πυκνότητα. Έτσι, οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι ευεπίφοροι στο να αναπτύξουν οστεοπόρωση, λόγω της μειωμένης μάζας και ισχύος των σκελετικών μυών που προκαλεί, τόσο η νόσος, όσο και η φυσιολογική διαδικασία της γήρανσης. Η σχέση μεταξύ της μάζας ελεύθερης λίπους και της οστικής μάζας καταδεικνύει, ότι το φορτίο των μαλακών μορίων είναι σημαντικό στη διατήρηση της οστικής μάζας, γιατί βρέθηκε, ότι οι ελλιποβαρείς ηλικιωμένοι εμφάνισαν μειωμένη οστική πυκνότητα. Πρόσφατη μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ υποστήριξε αυτή τη σχέση και επιπλέον διαπίστωσε αυξημένη απέκκριση προϊόντων αποδόμησης κολλαγόνου οστών και των μαλακών ιστών σε ασθενείς με μειωμένη σωματική και οστική μάζα, ενδεικτικό υψηλού ρυθμού καταβολισμού.



Ο υπογοναδισμός, είτε λόγω ηλικίας, είτε από τη χρήση κορτικοστεροειδών, προκαλεί οστεοπόρωση. Τα οιστρογόνα ρυθμίζουν τις διαδικασίες σχηματισμού και επαναρρόφησης του οστού, ενώ η τεστοστερόνη το σχηματισμό των οστών. Μειωμένα επίπεδα τεστοστερόνης βρέθηκαν σε ασθενείς με ΧΑΠ υπό κορτικοστεροειδή, ενώ η θεραπεία αποκατάστασης βελτίωσε την οστική πυκνότητα. Ο αυξητικός παράγοντας της ινσουλίνης (IGF-1) διεγείρει τη διαφοροποίηση και την υπερπλασία των οστεοβλαστών. Αυτός ο παράγοντας μπορεί να επιδρά στην οστική μάζα άμεσα ή μέσω του υποστηρικτικού ρόλου στη μάζα των σκελετικών μυών.

Τέλος, η συστηματική φλεγμονή στη ΧΑΠ επιδρά και στο μεταβολισμό των οστών, αφού έχει καταδειχθεί ότι οι φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (IL-1α, IL-6, TNF-α) διεγείρουν τους οστεοκλάστες και αυξάνουν το ρυθμό επαναρρόφησης του οστού.

Σχετικά με τους ενδοκρινείς αδένες, έχουν παρατηρηθεί στη ΧΑΠ αρκετές ορμονικές μεταβολές, που καταλήγουν στη διαταραχή της ισορροπίας αναβολισμού-καταβολισμού και ουσιαστικά στη μυική δυσλειτουργία και την καχεξία. Επί παραδείγματι, αναφέρονται μειωμένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης και αυξητικού παράγοντα της ινσουλίνης-1 (IGF-1), διαταραχή της λειτουργίας του θυρεοειδούς αδένα, μειωμένα επίπεδα οιστρογόνων και τεστοστερόνης, αν και σε ορισμένες περιπτώσεις υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας έχουν βρεθεί αυξημένα επίπεδα αυξητικής ορμόνης [264].

Τέλος, πιο συχνή εκδήλωση από το αιμοποιητικό σύστημα είναι η ορθόχρωμη ορθοκυτταρική αναιμία, χαρακτηριστικό της χρόνιας νόσου [265].



1.11. ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ

Η επιτυχής αντιμετώπιση της ΧΑΠ συνίσταται: α) στη σωστή διάγνωση, αξιολόγηση της βαρύτητας και παρακολούθηση της νόσου, β) στον περιορισμό των παραγόντων κινδύνου, γ) στη θεραπεία της σταθερής νόσου και δ) στη θεραπεία της παρόξυνσης. Η συνολική αντιμετώπιση της σταθερής νόσου βασίζεται στα ακόλουθα: α) σωστή διάγνωση και αξιολόγηση της βαρύτητας, β) μείωση των παραγόντων κινδύνου, γ) ανακούφιση των συμπτωμάτων και δ) βελτίωση της ικανότητας στην άσκηση και της ποιότητας ζωής.

Είναι σημαντικό να αναγνωριστούν οι πάσχοντες πριν το σοβαρό στάδιο της νόσου, όταν πλέον οι θεραπευτικές επιλογές καθίστανται δύσκολες στην εφαρμογή και η αναπηρία είναι ουσιαστική. Η εκπαίδευση του κοινού ότι ο βήχας και η απόχρεμψη των καπνιστών είναι τα κύρια συμπτώματα και επί παρουσίας αυτών θα πρέπει να απευθύνονται σε ιατρούς, συνεισφέρει στην ανίχνευση της ΧΑΠ σε πρώιμο στάδιο. Η μείωση της δράσης των παραγόντων κινδύνου και κυρίως η διακοπή του καπνίσματος αποτελεί φραγμό στην πορεία εξέλιξης της νόσου. Πριν τη χορήγηση οποιασδήποτε μορφής θεραπείας επιβάλλεται η τεκμηρίωση της ΧΑΠ, όπως αναλυτικά περιγράφεται στο κεφάλαιο της διαγνωστικής προσέγγισης.

Οι συμπτωματικοί ασθενείς αξίζουν την προσπάθεια υποβολής στα μέχρι σήμερα διαθέσιμα θεραπευτικά μέσα, όπως τη φαρμακευτική θεραπεία, τη χρόνια οξυγονοθεραπεία, την πνευμονική αποκατάσταση και τη χειρουργική θεραπεία. Τα διαθέσιμα μέχρι και πρόσφατα φαρμακευτικά σκευάσματα έχουν δείξει να μειώνουν ή να καταργούν τα συμπτώματα, να αυξάνουν την ικανότητα ανοχής στην άσκηση, να μειώνουν τον αριθμό και τη βαρύτητα των παροξύνσεων και να βελτιώνουν τη γενική κατάσταση υγείας.

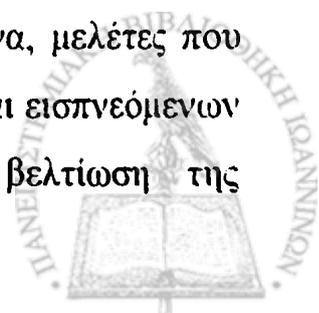


Προς το παρόν, εκτός από τα προγράμματα διακοπής καπνίσματος καμία άλλη φαρμακευτική θεραπεία δεν τροποποιεί το ρυθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας. Η εισπνεόμενη μορφή των φαρμακευτικών σκευασμάτων είναι η προτιμώμενη. Τα πιο συχνά χρησιμοποιούμενα φάρμακα είναι τα βρογχοδιασταλτικά και συγκεκριμένα οι β_2 -διεγέρτες βραχείας και μακράς δράσης, τα αντιχολινεργικά βραχείας και μακράς δράσης και οι μεθυλοξανθίνες.

Η πιο σημαντική δράση των βρογχοδιασταλτικών είναι η χάλαση των λείων μυών των βρόγχων και η βελτίωση της κένωσης των πνευμόνων κατά τη διάρκεια της ήρεμης αναπνοής. Η απορρέουσα αύξηση του FEV_1 μπορεί να είναι σχετικά μικρή, αλλά συχνά συνοδεύεται από σημαντικές μεταβολές των πνευμονικών όγκων, όπως την ελάττωση του υπολειπόμενου όγκου, την αύξηση της εισπνευστικής χωρητικότητας και την καθυστέρηση στην έναρξη της δυναμικής υπερδιάτασης στην άσκηση. Και οι δύο αυτές μεταβολές συντελούν στην ελάττωση της αντίληψης της δύσπνοιας από τον ασθενή. Γενικά, όσο πιο σοβαρή είναι η νόσος, τόσο οι μεταβολές των πνευμονικών όγκων μετά τη θεραπεία γίνονται πιο σημαντικές [266].

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν μικρή αύξηση του FEV_1 και μικρή μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στη σταθερή ΧΑΠ. Σε ασθενείς με προχωρημένη νόσο, έχει δειχθεί ότι η χρήση τους μειώνει τον αριθμό των παροξύνσεων κατ'έτος και το ρυθμό επιδείνωσης της γενικής κατάστασης υγείας, ενώ δεν έχουν αποτέλεσμα στο ρυθμό μεταβολής του FEV_1 [267].

Ο συνδυασμός φαρμακευτικών σκευασμάτων διαφορετικών κατηγοριών φαίνεται ότι έχει καλύτερα αποτελέσματα από πλευράς πνευμονικής λειτουργίας και συμπτωμάτων. Συγκεκριμένα, μελέτες που συνέκριναν το συνδυασμό μακράς δράσης β_2 -διεγερτών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών έδειξαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση της



πνευμονικής λειτουργίας και μείωση των συμπτωμάτων. Πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη καταδεικνύει και τη θετική επίδραση του συνδυασμού μακράς δράσης β_2 -διεγερτών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών στη θνησιμότητα [128].

Από τα υπόλοιπα διαθέσιμα φαρμακευτικά σκευάσματα συνιστώνται μόνο το αντιγριπικό (δύο φορές ετησίως- φθινόπωρο και χειμώνα) και το αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (κάθε 5 χρόνια). Η ευρεία χρήση βλεννολυτικών δε συνιστάται, εκτός των ασθενών που αποχρέμπουν μεγάλες ποσότητες πτυέλων, όπως επίσης και η χορήγηση αντιοξειδωτικών ουσιών (N-ακετυλοκυστεΐνη). Τα αντιβηχικά (ο βήχας είναι χρήσιμος μηχανισμός) και τα αγγειοδιασταλτικά αντενδείκνυνται, καθώς και οι αναπνευστικοί διεγέρτες στη σταθερή ΧΑΠ.

Η χορήγηση οξυγόνου σε χαμηλή ροή (χρόνια οξυγονοθεραπεία), που είναι το θέμα που πραγματεύεται η παρούσα διδακτορική διατριβή και θα αναλυθεί εκτενέστερα, βελτιώνει την επιβίωση, την ικανότητα σωματικής άσκησης, τη διανοητική λειτουργία και την ποιότητα του ύπνου [268].

Η πνευμονική αποκατάσταση, εφόσον καταρτίζεται και εφαρμόζεται από ομάδα εξειδικευμένων ιατρών, μειώνει τη δύσπνοια, αυξάνει τη λειτουργική ικανότητα του ασθενούς, βελτιώνει τη συνολική κατάσταση υγείας και περιορίζει την ανάγκη για χρησιμοποίηση από τον ασθενή των συστημάτων υγείας [269]. Τα προγράμματα πνευμονικής αποκατάστασης περιλαμβάνουν εκγύμναση μυοσκελετικού συστήματος, διατροφικές συμβουλές, εκπαίδευση στον τρόπο αναπνοής για να είναι αποδοτική και εκπαίδευση στη χρησιμοποίηση άλλων μυών του σώματος, ψυχοθεραπεία υποστήριξης και συμπεριφορική παρέμβαση, αξιολόγηση παραμέτρων έκβασης και ενίσχυση της μακροχρόνιας πιστής εφαρμογής των συστάσεων αποκατάστασης.



Η χειρουργική αντιμετώπιση της ΧΑΠ (εκτομή εμφυσηματικών φυσαλίδων, μείωση πνευμονικού όγκου, μεταμόσχευση πνεύμονα) μπορεί να βελτιώσει τους σπυρομετρικούς δείκτες, την ικανότητα για άσκηση, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και πιθανότερα την επιβίωση σε επιλεγμένα άτομα [270].

Οι ασθενείς με ΧΑΠ εκδηλώνουν αποκορεσμό του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου με αποτέλεσμα η ποιότητα του ύπνου να διαταράσσεται. Αυτή η διαταραχή οφείλεται στην ίδια τη νόσο και όχι στο σύνδρομο άπνοιας ύπνου, το οποίο όταν συνυπάρχει δημιουργεί περαιτέρω υποξαιμία. Επομένως, η πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ενδείκνυται μόνο, όταν υπάρχει υπόνοια συνδρόμου άπνοιας ύπνου από τα κλινικά κριτήρια, αν η επίδραση της υποξαιμίας δεν είναι συμβατή με τα ημερήσια επίπεδα PaO_2 και υπάρχει δυσανάλογη αύξηση της πίεσης στην πνευμονική αρτηρία σε σχέση με το βαθμό έκπτωσης της πνευμονικής λειτουργίας.

Η αντιμετώπιση των διαταραχών του ύπνου στη ΧΑΠ θα πρέπει να εστιάσει στην ελαχιστοποίηση αυτών μέσω περιορισμού του βήχα, της δύσπνοιας και της χορήγησης νυκτερινής οξυγονοθεραπείας για την αναστροφή της υποξαιμίας. Τα υπναγωγά, θα πρέπει να αποφεύγονται, αν είναι δυνατόν σε ασθενείς με σοβαρού βαθμού ΧΑΠ [271].

Κατά τη διάρκεια των αεροπορικών ταξιδίων παρατηρείται μείωση της κλασματικής συγκέντρωσης εισπνεόμενου οξυγόνου ως και 15%. Οι ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να μειώσουν τα επίπεδα της PaO_2 ως και 25mmHg. Γι'αυτό οι ασθενείς με βαριά μορφή ΧΑΠ πρέπει να λαμβάνουν συμπληρωματικό οξυγόνο κατά τη διάρκεια των πτήσεων, ενώ είναι απαραίτητη μία αξιολόγηση πριν την πτήση, που θα καθορίσει τις ανάγκες του ατόμου σε οξυγόνο και τη συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων [272].



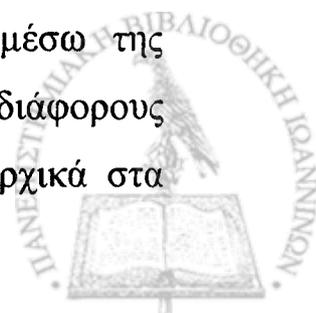
2. ΙΣΤΙΚΗ ΟΞΥΓΟΝΩΣΗ

2.1. Εισαγωγή

Η ύπαρξη του οξυγόνου πάνω στην ατμόσφαιρα του πλανήτη μας είναι άρρηκτα συνυφασμένη με τη ζωή. Στα 15 δισεκατομμύρια χρόνια τοποθετείται η δημιουργία του σύμπαντος, ενώ στα 4 δισεκατομμύρια χρόνια τοποθετείται η έναρξη της ζωής, όταν η γη και η ατμόσφαιρά της ήταν μία άμορφη και ακατέργαστη μάζα και κυρίαρχοι οργανισμοί ήταν οι μονοκύτταροι.

Στη διάρκεια της εξέλιξής τους ανέπτυξαν τη δυνατότητα να χρησιμοποιούν την ενέργεια, που βρέθηκε στις ανθρακικές ενώσεις και στη συνέχεια ανέπτυξαν εξειδικευμένα οργανίδια, τα μιτοχόνδρια, με τα οποία μπορούσαν να χρησιμοποιούν το μοριακό οξυγόνο, μετατρέπομενοι έτσι σε γνήσιους αποδέκτες των οργανικών δοτών ηλεκτρονίων. Οι μονοκύτταροι οργανισμοί έγιναν ικανοί να αποθηκεύουν μεγάλες ποσότητες ενέργειας με τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Η εμφάνιση των πρώτων φωτοσυνθετικών οργανισμών σήμανε το τέλος μιας μακράς περιόδου, πριν από 1,5 δισεκατομμύρια χρόνια, όταν επικρατούσαν υποξικές συνθήκες στην ατμόσφαιρα (περιεκτικότητα οξυγόνου λιγότερο από 1%). Ο εμπλουτισμός του ατμοσφαιρικού αέρα με οξυγόνο συνετέλεσε στην εμφάνιση των πολυκύτταρων οργανισμών αρχικά και των σπονδυλωτών αργότερα, που είχαν στη διάθεσή τους ικανά όργανα για τη μεταφορά του οξυγόνου από το περιβάλλον στους ιστούς και τελικά στα μιτοχόνδρια των κυττάρων [273].

Στα σπονδυλωτά της ξηράς το ατμοσφαιρικό οξυγόνο προσλαμβάνεται από τους πνεύμονες, διαχέεται παθητικά μέσω της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης στο αίμα, μεταφέρεται στους διάφορους ιστούς με την αιματική ροή και τέλος διαχέεται παθητικά αρχικά στα



κύτταρα και μετά στα μιτοχόνδρια, όπου χρησιμοποιείται στην παραγωγή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP). Στη διάρκεια αυτής της διαδικασίας είναι εύκολο να παρατηρηθεί η δραματική και συνεχής ελάττωση της μερικής πίεσης του οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα (150mmHg στο επίπεδο της θάλασσας και σε 37°C) στα μιτοχόνδρια (ίσως λιγότερο από 1mmHg).

Η σημαντικότερη λειτουργία των αερόβιων οργανισμών και συγχρόνως ο τελεολογικός σκοπός του συστήματος μεταφοράς του οξυγόνου είναι να εξασφαλίζεται κάθε στιγμή ικανή ποσότητα οξυγόνου σε οποιοδήποτε κύτταρο για την ικανοποίηση των μεταβολικών του απαιτήσεων. Σε κυτταρικό επίπεδο η διατήρηση του αερόβιου μεταβολισμού εξαρτάται από τη συνεχή και απρόσκοπτη ανταλλαγή του οξυγόνου και του διοξειδίου του άνθρακα μεταξύ των διάφορων ιστών και του ατμοσφαιρικού αέρα.

Το οξυγόνο είναι απαραίτητο στη λειτουργία του κυττάρου. Το 90% του καταναλισκόμενου οξυγόνου χρησιμοποιείται για την κυτταρική αναπνοή και το υπόλοιπο 10% για άλλες λειτουργίες του κυττάρου, όπως την πρόσληψη οξυγόνου από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα για το σχηματισμό ανιόντος υπεροξειδίου, την οξείδωση και υδροξυλίωση διάφορων ουσιών στο σύστημα του κυττοχρώματος, με αποτέλεσμα την αδρανοποίηση ή ενεργοποίησή τους, τη μετατροπή του αραχιδονικού οξέος σε προσταγλανδίνες και λευκοτριένια και τη μετατροπή της ντοπαμίνης σε νοραδρεναλίνη και της φαινυλαλανίνης σε τυροσίνη.

Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στη μεταφορά του O_2 και την αποβολή του CO_2 είναι πολύπλοκοι και απαιτούν τη λειτουργική αλληλεπίδραση διάφορων οργάνων, όπως των πνευμόνων, της καρδιάς, των έμμορφων στοιχείων του αίματος και του αγγειακού δικτύου. Για την πληρέστερη κατανόηση των παραπάνω διεργασιών κρίνεται σκόπιμη η



διαίρεσή τους στην ανταλλαγή των αερίων στους πνεύμονες και στην ανταλλαγή των αερίων στους ιστούς.

2.2. Ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες

Οι παράγοντες, που καθορίζουν την ανταλλαγή οποιουδήποτε αερίου, είναι ο συντελεστής διαλυτότητάς του σε συγκεκριμένο υγρό (νερό, αίμα) και η κλίση ή διαφορά μερικής πίεσης αυτού μεταξύ αέριας και υγρής φάσης. Ο συντελεστής διαλυτότητας είναι ο όγκος του αερίου, που είναι διαλυμένος σε συγκεκριμένο όγκο υγρού ανά μονάδα πίεσης και σε συγκεκριμένη θερμοκρασία. Επίσης, η διαλυτότητα ενός αερίου διέπεται και από το νόμο του Henry, σύμφωνα με τον οποίο η ποσότητα αυτού είναι ευθέως ανάλογη της πίεσης του αερίου και αντιστρόφως ανάλογη της θερμοκρασίας του διαλύτη.

Οι φυσιολογικές κλίσεις πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και του αρτηριακού αίματος στην πνευμονική μικροκυκλοφορία είναι περίπου 60mmHg για το O_2 και 5mmHg για το CO_2 , αλλά με αντίθετες φορές. Μέσα στις κυψελίδες και σε $37^\circ C$, η μερική πίεση των υδρατμών είναι 47mmHg, επομένως σε μία ατμόσφαιρα η μερική πίεση των υπόλοιπων αερίων είναι 713mmHg στο επίπεδο της θάλασσας.

Η μερική πίεση του κυψελιδικού CO_2 ($P_A CO_2$) υπολογίζεται από τη ροή του CO_2 στην κυψελίδα (V_{CO_2}) διαιρούμενη με τον κυψελιδικό αερισμό (V_A) και δίνεται από την εξίσωση: $P_A CO_2 = V_{CO_2} / V_A \times 713 \text{mmHg}$. Η μερική πίεση του κυψελιδικού O_2 ($P_A O_2$) εξαρτάται από τη συνεχή τροφοδότηση του κυψελιδικού χώρου με O_2 (V_{O_2}), που είναι συνάρτηση του κυψελιδικού αερισμού και της μερικής πίεσης του O_2 στον εισπνεόμενο αέρα ($P_I O_2$).



Έτσι, η $P_{A}O_2$ δίνεται από την εξίσωση του κυψελιδικού αερισμού στο επίπεδο της θάλασσας:

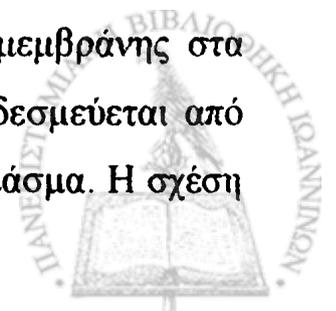
$$P_{A}O_2 = (F_I O_2 \times 713) - P_{A}CO_2 / RQ,$$

όπου $F_I O_2$ είναι η περιεκτικότητα του εισπνεόμενου αέρα σε O_2 και RQ είναι το αναπνευστικό πηλίκο, που ισούται με V_{CO_2}/V_{O_2} . Η $P_{A}CO_2$ μπορεί να αντικατασταθεί από τη P_aCO_2 , επειδή οι δύο αυτές πιέσεις δε διαφέρουν σημαντικά μεταξύ τους για αρτηριοφλεβική πρόσμειξη στους πνεύμονες μέχρι 25%. Σε φυσιολογικά άτομα το αναπνευστικό πηλίκο ισούται με 0.8.

Από την εξίσωση φαίνεται ότι, όσο μεγαλύτερο είναι το αναπνευστικό πηλίκο, τόσο μεγαλύτερη είναι η τιμή της $P_{A}O_2$. Επίσης, αύξηση του κυψελιδικού αερισμού οδηγεί σε μεγάλη ελάττωση του $P_{A}CO_2$ με αποτέλεσμα τη σημαντική αύξηση της κλίσης της μερικής πίεσης του CO_2 μεταξύ του αρτηριακού αίματος της πνευμονικής μικροκυκλοφορίας και του κυψελιδικού χώρου. Αντίθετα, ο κυψελιδικός υπεραερισμός προκαλεί αύξηση της $P_{A}O_2$, που είναι ανάλογη με την ελάττωση της $P_{A}CO_2$. Συγκριτικά με το CO_2 , το O_2 έχει μικρότερο μοριακό βάρος και μεγαλύτερη κλίση πίεσης μεταξύ κυψελίδων και μεικτού φλεβικού αίματος. Ως εκ τούτου, αυτοί οι δύο παράγοντες έπρεπε να προκαλέσουν κατά 14 φορές πιο γρήγορη διάχυση του O_2 . Επειδή όμως ο συντελεστής διάχυσης του CO_2 είναι κατά 24 φορές μεγαλύτερος, η διάχυση του CO_2 μέσω της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης είναι κατά 1.7 φορές ταχύτερη από αυτή του O_2 .

2.3. Μεταφορά του οξυγόνου στο αίμα

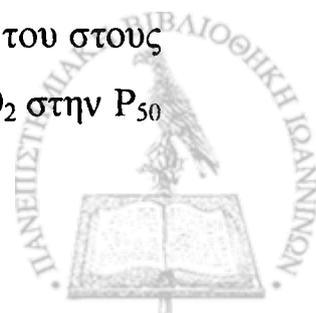
Το O_2 διαχέεται μέσω της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης στα πνευμονικά τριχοειδή, όπου κατά το μεγαλύτερο μέρος δεσμεύεται από την αιμοσφαιρίνη και κατά το μικρότερο διαλύεται στο πλάσμα. Η σχέση



μεταξύ του διαλυμένου στο πλάσμα O_2 , που δίνεται ως μερική πίεση αυτού (P_{aO_2}) και του δεσμευμένου από την αιμοσφαιρίνη, που εκφράζεται ως κορεσμός αυτής σε O_2 (S_{aO_2}), δίνεται από την καμπύλη διάστασης της οξυαιμοσφαιρίνης (ΚΔΟ).

Η καμπύλη αυτή καθορίστηκε στο ανθρώπινο σώμα σε θερμοκρασία $37^\circ C$ και pH 7.40, χωρίς την παρουσία CO ή μεθαιμοσφαιρίνης. Κάτω από αυτές τις συνθήκες η αιμοσφαιρίνη είναι κατά 50% κορεσμένη με O_2 σε P_{aO_2} 26.7mmHg, κατά 90% σε P_{aO_2} 60mmHg και κατά 97.5% σε P_{aO_2} 100mmHg. Το σιγμοειδές σχήμα της καμπύλης οφείλεται στη διαδοχική δέσμευση των μορίων του O_2 από την αιμοσφαιρίνη. Όσο περισσότερη αιμοσφαιρίνη κορέννυται με O_2 , τόσο περισσότερο αυξάνει η συγγένειά της με αυτό. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα από τη μια πλευρά να επιτείνεται η σύζευξη του O_2 με την αιμοσφαιρίνη στα πνευμονικά τριχοειδή, όπου η συγκέντρωσή του είναι αυξημένη και από την άλλη να ενισχύεται η απελευθέρωση του O_2 από την αιμοσφαιρίνη στα τριχοειδή των ιστών, όπου η συγκέντρωσή του είναι μικρή.

Η θέση της καμπύλης διάστασης και η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης σε O_2 καθορίζεται από την P_{50} που ορίζεται ως η τιμή της P_{aO_2} , όπου η αιμοσφαιρίνη είναι κατά 50% κορεσμένη με O_2 . Παράγοντες, όπως ο πυρετός, η οξέωση, η υπερκαπνία και η αύξηση του 2,3 διφωσφορογλυκερικού οξέος (2,3 DPG) προκαλούν μετατόπιση της καμπύλης προς τα δεξιά με αποτέλεσμα να ευνοείται η απελευθέρωση του O_2 προς τους ιστούς. Αντίθετα, η υποθερμία, η αλκάλωση, η υποκαπνία και η μείωση του 2,3 διφωσφορογλυκερικού οξέος (2,3 DPG) προκαλούν μετατόπιση της καμπύλης προς τα αριστερά, με αποτέλεσμα να ευνοείται η σύζευξη της αιμοσφαιρίνης με το O_2 και η μη απελευθέρωσή του στους ιστούς. Οι επιπτώσεις της θερμοκρασίας, του pH και της P_{aCO_2} στην P_{50}



και επομένως στη θέση της καμπύλης διάσπασης είναι άμεσες, ενώ οι επιπτώσεις του 2,3 DPG απαιτούν πάροδο ωρών ή ημερών [274].

2.4. Περιεκτικότητα του αίματος σε οξυγόνο

Η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 είναι το άθροισμα του O_2 , που είναι διαλυμένο στο πλάσμα και εκείνου που είναι δεσμευμένο από την αιμοσφαιρίνη. Η περιεκτικότητα του πλάσματος σε O_2 είναι $0,0031 \times PO_2$ στα 100ml αίματος, ενώ η περιεκτικότητα της αιμοσφαιρίνης σε O_2 εξαρτάται από την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης, από τον κορεσμό της σε O_2 και από την ικανότητά της για μεταφορά του O_2 , που υπολογίζεται να είναι 1.39 ml. Επομένως, η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 δίνεται από την εξίσωση:

$$CaO_2 (ml) = (1.39 \times Hb \times SO_2 + 0,0031 \times PO_2) \times 10.$$

Ελάττωση της αιμοσφαιρίνης κατά 50% και αντικατάσταση της φυσιολογικής από την καρβοξυαιμοσφαιρίνη κατά 50% συνοδεύονται από ελάττωση της περιεκτικότητας του αίματος σε O_2 κατά 50% και μετατόπιση της καμπύλης διάσπασης της οξυαιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά. Με αυτό τον μηχανισμό εξηγείται γιατί μια σοβαρή αναιμία γίνεται περισσότερο ανεκτή από τη δηλητηρίαση του CO.

2.5. Χρησιμοποίηση του οξυγόνου από τους ιστούς

Η ποσότητα του O_2 που προσφέρεται στους ιστούς ανά λεπτό (oxygen delivery) υπολογίζεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής και της περιεκτικότητας του αρτηριακού αίματος σε O_2 . Οι παράγοντες από τους οποίους εξαρτάται η προσφορά O_2 είναι η καρδιακή παροχή, η αιμοσφαιρίνη και ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης σε O_2 . Ελάττωση κατά



50% σε κάθε ένα από τους παράγοντες προκαλεί μείωση της προσφοράς O_2 κατά 50%.

Για τους βαριά πάσχοντες ο σπουδαιότερος παράγοντας είναι η καρδιακή παροχή, δεδομένου ότι η καρδιά είναι σε θέση άμεσα και αποτελεσματικά να αυξήσει την παροχή ως απάντηση στην ελάττωση της αιμοσφαιρίνης ή του κορεσμού.

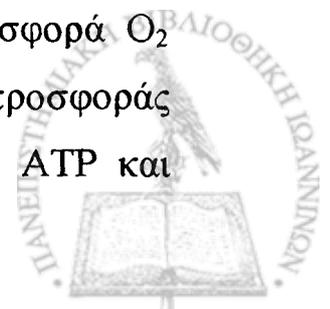
Η κατανάλωση O_2 (oxygen consumption) υπολογίζεται από το γινόμενο της καρδιακής παροχής και της διαφοράς περιεκτικότητας σε O_2 μεταξύ του αρτηριακού και του μεικτού φλεβικού αίματος.

Μία άλλη παράμετρος, που συμμετέχει στην ιστική οξυγόνωση είναι η ικανότητα των ιστών να προσλαμβάνουν O_2 και δίνεται από το δείκτη αποδέσμευσης του O_2 (oxygen extraction ratio), που ισούται με το πηλίκο της κατανάλωσης O_2 και της προσφοράς O_2 . Μόνο το ένα τέταρτο περίπου του διαθέσιμου με τη μικροκυκλοφορία O_2 χρησιμοποιείται για τον αερόβιο μεταβολισμό, ενώ το υπόλοιπο επιστρέφει με τη φλεβική κυκλοφορία στους πνεύμονες.

Με αυτές τις παραμέτρους γίνεται μία αδρή εκτίμηση της επάρκειας των συστημάτων μεταφοράς του O_2 στους ιστούς και του αερόβιου μεταβολισμού. Σε καμιά περίπτωση όμως αυτές οι παράμετροι μπορούν να δώσουν πληροφορίες σχετικά με το βαθμό οξυγόνωσης κάθε οργάνου, με δεδομένο τις διαφοροποιήσεις, που παρουσιάζει η κατανομή αιμάτωσης σε κάθε όργανο κάτω από παθολογικές καταστάσεις.

2.6. Σχέση μεταξύ προσφοράς O_2 και κατανάλωσης O_2

Η τιμή της προσφοράς O_2 , όπου αρχίζει η κατανάλωση O_2 να εξαρτάται από την προσφορά O_2 , ονομάζεται κρίσιμη προσφορά O_2 (critical oxygen delivery). Κάτω από το επίπεδο της κρίσιμης προσφοράς O_2 εγκαθίσταται ιστική υποξία με ελάττωση της παραγωγής ATP και

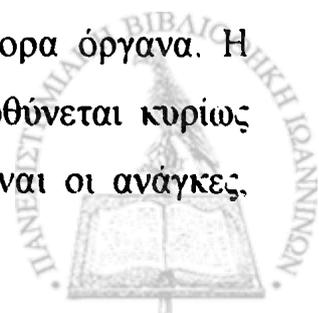


αύξηση του γαλακτικού οξέος. Η κρίσιμη προσφορά O_2 μεταβάλλεται ανάλογα με τις βασικές μεταβολικές ανάγκες και με την ικανότητα των ιστών να αυξήσουν το δείκτη αποδέσμευσης O_2 . Στην υποθερμία ελαττώνεται ο βασικός μεταβολισμός και επομένως η κρίσιμη προσφορά O_2 , ενώ στη σήψη παρατηρείται ελάττωση της ικανότητας των ιστών να αποδεσμεύσουν O_2 από το αίμα των τριχοειδών και αύξηση της κρίσιμης προσφοράς O_2 .

Η πιο συνηθισμένη απάντηση του οργανισμού στην υποξία είναι η αναδιανομή της καρδιακής παροχής από τα όργανα, που υπεραρδεύονται προς εκείνα με υψηλές μεταβολικές ανάγκες. Αντίθετα, στο επίπεδο των ιστών, η απάντηση στην υποξία περιλαμβάνει την επαναδιάνοιξη κλειστών τριχοειδών, με αποτέλεσμα την ελάττωση της απόστασης διάχυσης μεταξύ τριχοειδούς και κυττάρου και επομένως τη διατήρηση απρόσκοπτης ροής του O_2 παρά τις χαμηλές τιμές της PO_2 . Οι τοπικοί αυτοί ρυθμιστικοί μηχανισμοί της μικροκυκλοφορίας, που κινητοποιούνται σε περίπτωση υποξίας, αντικατοπτρίζονται από την προοδευτική αύξηση του δείκτη αποδέσμευσης O_2 . Κάποια χρονική στιγμή οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί εξαντλούνται και ο δείκτης αποδέσμευσης O_2 δεν αυξάνει περαιτέρω. Αυτό είναι το σημείο, στο οποίο η κατανάλωση O_2 του κυττάρου δεν εξαρτάται πλέον από τις μεταβολικές του ανάγκες, αλλά από την υπάρχουσα κρίσιμη προσφορά O_2 και υποδηλώνει την έναρξη του αναερόβιου μεταβολισμού.

2.7. Κατανομή της αιματικής ροής κατά την υποξία

Η υποξία πυροδοτεί διάφορους ομοιοστατικούς μηχανισμούς, που σκοπό έχουν τη ρύθμιση της αιματικής ροής στα διάφορα όργανα. Η ρύθμιση της αιματικής ροής στα διάφορα όργανα κατευθύνεται κυρίως από τις μεταβολικές τους ανάγκες. Όσο μεγαλύτερες είναι οι ανάγκες,



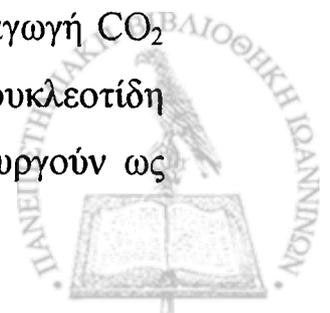
τόσο μεγαλύτερη είναι η αιματική ροή (αυτορρύθμιση). Η κατανομή της καρδιακής παροχής εξαρτάται από τις αγγειακές αντιστάσεις. Έχει διαπιστωθεί ότι σε συνθήκες υποξίας η αιματική ροή κατανέμεται εκλεκτικά στο μυοκάρδιο, στον εγκέφαλο, στα επινεφρίδια, στο διάφραγμα και στους σκελετικούς μυς, ενώ παρατηρείται σημαντική υποάρδευση του εντέρου και των νεφρών. Σε τοπικό επίπεδο η άρδευση των ιστών εξαρτάται από τις ιδιότητες της μικροκυκλοφορίας, που απαρτίζεται από τα αρτηριόλια, τα τριχοειδή και τα μετατριχοειδικά φλεφίδια. Κύριο χαρακτηριστικό της μικροκυκλοφορίας είναι η ετερογένεια στην αιματική ροή κάθε οργάνου και ο αριθμός των ανοικτών τριχοειδών ανάλογα με τις υπάρχουσες συνθήκες (ηρεμία, σωματική άσκηση). Σημαντικό ρόλο έχει και ο ρυθμός απελευθέρωσης του O_2 από τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε σχέση με το χρόνο παραμονής τους στα τριχοειδή, καθώς επίσης και ο τριχοειδικός αιματοκρίτης.

2.8. Χρησιμοποίηση οξυγόνου από τους ιστούς και παραγωγή CO_2

2.8.1. Αερόβιος μεταβολισμός

Η ενέργεια, που χρειάζονται τα κύτταρα για τις διάφορες λειτουργίες τους, εξασφαλίζεται υπό τη μορφή της τριφωσφορικής αδενοσίνης (ATP) μετά τον καταβολισμό των υδατανθράκων, λιπών και πρωτεϊνών. Η γλυκόζη μεταβολίζεται μέσα στο κυτταρόπλασμα αρχικά σε πυρουβικό οξύ, το οποίο με τη σειρά του εισέρχεται στα μιτοχόνδρια, όπου μετατρέπεται σε ακετυλο-συνένζυμο Α.

Στη συνέχεια η μεταβολική οδός διέρχεται από τον κύκλο του τρικαρβοξυλικού οξέος (κύκλος Krebs) με κατάληξη την παραγωγή CO_2 και τεσσάρων ζευγών ηλεκτρονίων. Η νικοτιναμυδική δινουκλεοτίδη (NAD^+) και η φλαβινική αδενοδινουκλεοτίδη (FAD^+) λειτουργούν ως



αποδέκτες ηλεκτρονίων, που μεταφέρονται στα μιτοχόνδρια με τη μορφή NADH και FADH.

Στο σύστημα των κυττοχρωμάτων τα ζεύγη των ηλεκτρονίων προχωρούν σε μια σειρά οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων, που κάθε μια από αυτές συνοδεύεται από σταδιακά μικρότερα επίπεδα ενέργειας μέχρι την τελική αναγωγή του μοριακού O_2 . Με αυτή τη διαδικασία που ονομάζεται οξειδωτική φωσφορυλίωση παράγεται ATP σε μεγάλη ποσότητα.

Η διεργασία της μεθοδικής μεταφοράς των ηλεκτρονίων από τις οργανικές ενώσεις στο O_2 ονομάζεται κυτταρική αναπνοή. Η ATP διαχέεται στο κυτταρόπλασμα, όπου υδρολύονται οι ισχυροί φωσφορικοί δεσμοί της, με αποτέλεσμα την απελευθέρωση της ενέργειας μαζί με διφωσφορική αδενοσίνη (ADP), ανόργανο φωσφόρο (Pi) και κατιόντα υδρογόνου (H^+). Σε συνθήκες έντονης σωματικής άσκησης ο ρυθμός υδρόλυσης της ATP είναι κατά πολύ μεγαλύτερος από την παραγωγή της, επειδή η προσφορά του O_2 φτάνει σε οριακές τιμές. Στην περίπτωση αυτή οι ιστοί καλούνται από τη μια να ελαττώσουν το επίπεδο χρησιμοποίησης της ενέργειας με κόστος την κόπωση των μυών και από την άλλη να χρησιμοποιήσουν τις αναερόβιες πηγές ενέργειας, για να συμπληρώσουν την παραγωγή της ATP [275].

2.8.2 Αναερόβιος μεταβολισμός

Οι τρεις πηγές της αναερόβιας παραγωγής ATP είναι η γλυκόλυση, η αντίδραση της αδενυλικής κινάσης και η αντίδραση της κρεατινικής κινάσης. Η γλυκόλυση αποτελεί την πιο συνηθισμένη απάντηση των κυττάρων στην υποξία, κατά την οποία η γλυκόζη ή το γλυκογόνο μεταβολίζονται σε γαλακτικό οξύ με την ταυτόχρονη παραγωγή ATP. Το βασικό μειονέκτημα της γλυκόλυσης είναι, ότι από ένα μόριο γλυκόζης

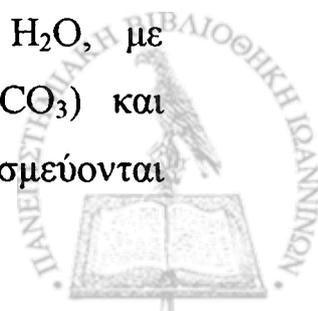
παράγονται 2 μόνο μόρια ATP, έναντι 38 μορίων ATP από την οξειδωτική φωσφορυλίωση. Επίσης η γλυκόλυση οδηγεί σε κυτταρική οξέωση, επειδή αυξάνεται η συγκέντρωση των H^+ από την υδρόλυση της ATP.

Κατά την αντίδραση της αδενυλικής κινάσης, από δύο μόρια ADP σχηματίζονται ένα μόριο ATP και ένα μόριο AMP, το οποίο μεταβολίζεται σε αδενοσίνη, η οποία ως ισχυρή αγγειοδιασταλτική ουσία συντελεί στην αύξηση της αιματικής ροής κατά την υποξία. Επίσης η AMP με την αποβολή ενός μορίου NH_3 μεταβολίζεται σε μονοφωσφορική ινοσίνη και τελικά σε ουρικό οξύ και ελεύθερες ρίζες O_2 . Με την αποδρομή της υποξίας, η μονοφωσφορική ινοσίνη μετατρέπεται σε AMP με αποτέλεσμα τον περιορισμό της απώλειας των αδενονουκλεοτιδίων από τα κύτταρα.

Κατά την αντίδραση της κρεατινικής κινάσης, η φωσφοκρεατίνη μεταβολίζεται σε κρεατίνη, ενώ παράλληλα μεταφέρεται στην ATP ο φωσφορικός δεσμός υψηλής ενέργειας με τη χρησιμοποίηση ADP και H^+ . Η αντίδραση χρησιμοποιείται από τα όργανα με υψηλές μεταβολικές ανάγκες, όπως είναι ο εγκέφαλος, η καρδιά και οι σκελετικοί μύες.

2.9. Ανταλλαγή και μεταφορά CO_2

Το CO_2 αποτελεί το σπουδαιότερο παραπροϊόν των μεταβολικών διεργασιών των κυττάρων. Διαχέεται εύκολα εκτός των κυττάρων και μέσω του ενδοθηλίου διαλύεται στο πλάσμα των τριχοειδών. Το διαλυμένο CO_2 αποτελεί μόνο το 5% της ολικής περιεκτικότητάς του στο αίμα, έχει όμως μεγάλη σημασία, γιατί μέσα στα ερυθροκύτταρα και με τη βοήθεια της καρβονικής ανυδράσης αντιδρά με το H_2O , με αποτέλεσμα αρχικά την παραγωγή ανθρακικού οξέος (H_2CO_3) και κατόπιν των διττανθρακικών ιόντων (HCO_3^-) και H^+ . Τα H^+ δεσμεύονται



από την οξυαιμοσφαιρίνη μετά την απελευθέρωση του O_2 . Μέσα στα ερυθροκύτταρα το CO_2 ενώνεται με την αποξυγονωμένη (αναχθείσα) αιμοσφαιρίνη και σχηματίζεται η καρβοαιμοσφαιρίνη, με αποτέλεσμα τη διευκόλυνση της μεταφοράς του CO_2 από τα τριχοειδή στους πνεύμονες. Η περιεκτικότητα του αίματος σε CO_2 και σε συγκεκριμένη PCO_2 ελαττώνεται, όσο προχωρεί η οξυγόνωση του αίματος. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται δράση Haldane και είναι αντίθετο με τη δράση Bohr, όπου η περιεκτικότητα του αίματος σε O_2 ελαττώνεται με την προσθήκη του CO_2 [276].

2.10. Εκτίμηση της ιστικής οξυγόνωσης

Η πρόωμη διάγνωση ελαττωμένης ιστικής οξυγόνωσης και η άμεση θεραπευτική αντιμετώπιση αποτρέπουν την εγκατάσταση παρατεταμένης ιστικής υποξίας και μη ανάταξιμων ιστικών βλαβών. Μεγαλύτερη εφαρμογή στην εκτίμηση της ιστικής οξυγόνωσης παρουσιάζουν οι κλινικές τεχνικές και κυρίως αυτές, που εκτιμούν το επίπεδο της αιματικής ροής και τις συνέπειες του αναερόβιου μεταβολισμού.

Ο κορεσμός σε O_2 του μεικτού φλεβικού αίματος (SvO_2) αντανakλά τη συνολική απόδοση O_2 και επομένως η ιστική υποξία κάποιου μεμονωμένου οργάνου μπορεί να διαλάθει. Αν και δε θεωρείται καλός δείκτης, η παρακολούθηση του SvO_2 είναι πολύ χρήσιμη για τον έλεγχο της σχέσης κατανάλωσης προς προσφορά O_2 . Αιφνίδια πτώση του SvO_2 σε μια υπερδυναμική κατάσταση είναι δείγμα μεγάλης πτώσης της καρδιακής παροχής. Τιμές $<65\%$ συνοδεύονται από κακή πρόγνωση.

Η συσχέτιση κατανάλωσης και παροχής O_2 στους ιστούς δεν είναι ικανοποιητική μέθοδος για την παρακολούθηση της ιστικής οξυγόνωσης των βαρέως πασχόντων, όπως επίσης και η φλεβοαρτηριακή διαφορά διοξειδίου του άνθρακα (ΔPCO_2).



Το γαλακτικό οξύ παράγεται κατά τη διαδικασία της γλυκόλυσης και σε φυσιολογικά άτομα η τιμή του είναι 2mmol/l . Σε συνθήκες ιστικής υποξίας, λόγω της αυξημένης αναερόβιας γλυκόλυσης, εμφανίζονται αυξημένα επίπεδα πυρουβικού και γαλακτικού οξέος. Υπάρχουν όμως και καταστάσεις, που συνοδεύονται αυξημένα επίπεδα γαλακτικού, χωρίς να υπάρχει ιστική υποξία (ηπατική, νεφρική ανεπάρκεια, δηλητηρίαση με σαλικυλικά, κυανιούχα, διαβητική κετοξέωση, σύνδρομο επαναιμάτωσης).

Παρά τους ανωτέρω περιορισμούς, η γαλακτική οξέωση μπορεί να θεωρηθεί αξιόπιστος δείκτης ιστικής υποξίας, ενώ η χρονική διάρκεια των αυξημένων επιπέδων γαλακτικών στο αίμα είναι ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης της πολλαπλής ανεπάρκειας οργάνων.

Η ανάγκη για την έγκαιρη διάγνωση της ιστικής υποξίας στην περιοχή του πεπτικού σωλήνα προέβαλε επιτακτική και η μέτρηση του ενδοβλεννογόνιου pH φαίνεται να είναι η πλέον ενδεδειγμένη μέθοδος παρακολούθησης της επάρκειας του αερόβιου μεταβολισμού. Ο γαστρεντερικός βλεννογόνος, λόγω της αυξημένης μεταβολικής του δραστηριότητας, έχει αυξημένες ανάγκες σε O_2 και υψηλότερη κρίσιμη τιμή προσφοράς O_2 , ενώ στερείται μηχανισμών, που αυξάνουν την ιστική διήθηση σε καταστάσεις stress, με αποτέλεσμα την εμφάνιση τοπικής ιστικής υποξίας με πτώση του pH ώρες ή ημέρες πριν την εμφάνιση άλλων σημείων ιστικής υποξίας στον οργανισμό. Αυτό καθιστά το ενδοβλεννογόνο pH αξιόπιστο πρώιμο δείκτη ιστικής υποξίας [277].



3. ΧΡΟΝΙΑ ΟΞΥΓΟΝΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

3.1. Ιστορική αναδρομή

Το οξυγόνο είναι φάρμακο και η ύπαρξή του στον ατμοσφαιρικό αέρα επισημάνθηκε από τον Αριστοτέλη (322 π.Χ.), που το θεώρησε συστατικό για τη ζωή, ενώ η ίδια παρατήρηση υπάρχει πολύ αργότερα και στον Παράκελσο (1541 μ.Χ.). Το 1774 ο Priestley ανακαλύπτει το οξυγόνο και παρατηρεί ότι τα ζώα μπορούν να μείνουν ζωντανά πολύ περισσότερο σε αυτόν το «νέο αέρα» απ' ό τι στον κοινό ατμοσφαιρικό αέρα [278]. Τέσσερα χρόνια αργότερα ο Thomas Darwin είναι ο πρώτος, που χρησιμοποιεί οξυγόνο σε μια ομάδα ασθενών [279].

Την ίδια περίπου εποχή ο Francis Chessier χρησιμοποιεί το οξυγόνο για την αντιμετώπιση της κυάνωσης στα παιδιά και της δύσπνοιας στους ασθενείς με πνευμονική φυματίωση. Το οξυγόνο παράγεται εμπορικά για πρώτη φορά το 1895 από τον Curevon Linde με τη μέθοδο της κλασματικής απόσταξης υγρού αέρα, ενώ ο J.S. Haldane χρησιμοποιεί το οξυγόνο για τη θεραπεία δηλητηρίασης από αέρια χλωρίου κατά τη διάρκεια του Α΄ Παγκόσμιου πολέμου [280].

Ο Alvan Barach χρησιμοποίησε το οξυγόνο στη Νέα Υόρκη το 1920 σε «δωμάτια οξυγόνου» για τη θεραπεία νοσοκομειακών περιπτώσεων και από τότε το οξυγόνο χρησιμοποιείται συστηματικά για την αναστροφή της υποξαιμίας και των επιπτώσεών της. Είναι ο πρώτος που αναγνώρισε τη σχέση μεταξύ της υποξαιμίας και της δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και που εκτίμησε την ανάγκη της συνεχούς παροχής οξυγόνου σε ασθενείς με ΧΑΠ. Παράλληλα εισήγαγε την έννοια της φορητής οξυγονοθεραπείας και πειραματίστηκε με τη συσκευασία του οξυγόνου.



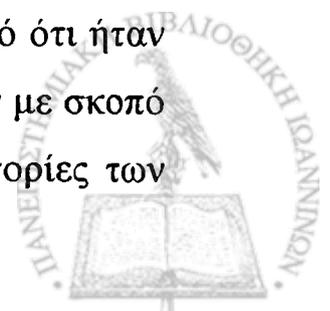
Αργότερα, το 1956 ο Cotes αναφέρει, ότι ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα βελτίωσαν την ικανότητά τους για άσκηση με τη χορήγηση οξυγόνου [281]. Ο Chamberlain το 1963 αναφέρει υποστροφή της πολυκυτταραιμίας με τη χορήγηση οξυγόνου, ενώ ο Cherniack το 1967 παρατήρησε ότι η παροχή οξυγόνου με ρινικό καθετήρα χαμηλής ροής ήταν αποτελεσματική και δεν προξένησε περαιτέρω άνοδο της PaCO_2 σε υπερκαπνικούς ασθενείς [282].

Τέλος, οι Neff και Petty το 1970 έδειξαν ότι η χρόνια οξυγονοθεραπεία στο σπίτι, πιθανόν να μπορεί να αυξήσει την επιβίωση σε ασθενείς με ΧΑΠ [283]. Από τότε έχουν γίνει πολλές αναφορές για τη χρόνια οξυγονοθεραπεία και τη δράση της στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Αξίζει να αναφερθούμε ιδιαίτερα σε δύο μεγάλες πολυκεντρικές μελέτες, που έγιναν στη Μ. Βρετανία και τις Η.Π.Α. στη δεκαετία του 1980 και οι οποίες δείχνουν ξεκάθαρα την αύξηση στην επιβίωση από τη μακροχρόνια χρήση της οξυγονοθεραπείας.

Η Βρετανική μελέτη περιλάμβανε δύο ομάδες ασθενών με ΧΑΠ και σοβαρή υποξαιμία και υπερκαπνία, καθώς και ιστορικό συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Η μια ομάδα χρησιμοποίησε το οξυγόνο περίπου 15 ώρες την ημέρα (περιλαμβάνοντας και τις ώρες ύπνου) με ροή 2lt/min, ενώ η άλλη ομάδα δε χρησιμοποίησε οξυγόνο. Μετά από 5 χρόνια παρακολούθησης 19 από τους 42 ασθενείς της πρώτης ομάδας και 30 από τους 45 της δεύτερης απεβίωσαν [284].

Η μελέτη στις Η.Π.Α. περιλάμβανε δύο ομάδες ασθενών με ΧΑΠ. Στην πρώτη ομάδα χορηγήθηκε οξυγόνο για 12 ώρες την ημέρα, ενώ στη δεύτερη ομάδα χορηγήθηκε οξυγόνο για 24 ώρες την ημέρα. Όλοι οι ασθενείς χρησιμοποίησαν οξυγόνο κατά τη διάρκεια της νύχτας. Μετά από 26 μήνες, η θνητότητα στη δεύτερη ομάδα ήταν η μισή από ότι ήταν στην πρώτη ομάδα [268]. Αυτές οι μελέτες πραγματοποιήθηκαν με σκοπό τη δημιουργία κατευθυντήριων οδηγιών σχετικά με τις κατηγορίες των



ασθενών, στους οποίους πρέπει να συνταγογραφηθεί οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον.

Το συμπέρασμα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων αυτών των μελετών είναι, ότι η συνεχής χορήγηση οξυγόνου συμβάλλει στην παράταση του χρόνου επιβίωσης των ασθενών με ΧΑΠ. Μία άλλη μελέτη, που παρακολούθησε επί 12 συναπτά έτη ασθενείς με ΧΑΠ, κατέδειξε, ότι η 5-ετής επιβίωση ήταν 62%, μειούμενη σταδιακά, φτάνοντας στα 10 χρόνια το 26%. Ο ακριβής μηχανισμός, με τον οποίο η συνεχής χορήγηση οξυγόνου βελτιώνει την επιβίωση, δεν έχει κατανοηθεί πλήρως [285].

Ωστόσο, η ευεργετική δράση της χρόνιας οξυγονοθεραπείας σε αιματολογικές παραμέτρους, αιμοδυναμικές και πνευμονικές μεταβλητές και στην ικανότητα για άσκηση μπορεί να εξηγήσει την επιμήκυνση της επιβίωσης [286]. Η πρόιμη χορήγηση οξυγονοθεραπείας αναστρέφει την πολυκυτταραιμία, βελτιώνει την πνευμονική υπέρταση, τη λειτουργία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας και την ανοχή στην άσκηση [287].

Επιπλέον, οι χρόνιαι υποξαιμικοί ασθενείς με ΧΑΠ διατρέχουν τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών επεισοδίων αποκορεσμού, κυρίως κατά τη διάρκεια του ύπνου, που οδηγούν σε επαπειλούμενες για τη ζωή αρρυθμίες και τελικά τον αιφνίδιο θάνατο [288].

3.2. Βάση της οξυγονοθεραπείας

Οι ασθενείς με ΧΑΠ αποτελούν τη μεγαλύτερη και ομοιογενή ομάδα ασθενών με υποξία. Είναι λοιπόν προφανές, ότι η θεραπεία αυτής της πάθησης είναι η χορήγηση αυξημένου κλάσματος εισπνεόμενου



οξυγόνου. Δύο τρόποι οξυγονοθεραπείας εφαρμόζονται στη ΧΑΠ: ο ένας είναι η οξυγονοθεραπεία κατά τη διάρκεια της παρόξυνσης και ο άλλος η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία σε χρόνιους σταθερούς υποξαιμικούς ασθενείς..

Η επιστημονική βάση για τη χορήγηση οξυγόνου στην κλινική πράξη βρίσκεται στη φυσιολογία της ανταλλαγής αερίων και της μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς, στην παθοφυσιολογία της ιστικής υποξίας και την επίδραση του οξυγόνου που παρέχεται συμπληρωματικά. Η P_{aO_2} εξαρτάται από την FiO_2 , τον κυψελιδικό αερισμό, τη σχέση αερισμού-αιμάτωσης και τη διάχυση των αερίων κατά μήκος της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης. Η μεταφορά οξυγόνου στο αίμα εξαρτάται από την P_{aO_2} , τη συγκέντρωση και την ποιότητα της αιμοσφαιρίνης, καθώς και τη χημική της συγγένεια προς το οξυγόνο, την καρδιακή παροχή και την τοπική απόδοση του οξυγόνου σε κάθε όργανο [289].

Επειδή το 99% του οξυγόνου μεταφέρεται στο αίμα με την αιμοσφαιρίνη, η ποσότητά της έχει μεγάλη σημασία για την επιτυχημένη οξυγόνωση των ιστών. Αν η αιμοσφαιρίνη για κάποιο λόγο μειωθεί, τότε η αύξηση της ροής και της πυκνότητας του παρεχόμενου οξυγόνου αποτελεί μια προσωρινή αντιμετώπιση μέχρι να αποκατασταθεί η ποσότητα και η ποιότητα της αιμοσφαιρίνης. Μείωση στην καρδιακή παροχή μπορεί να οδηγήσει σε ιστική υποξία. Η χορήγηση οξυγόνου μπορεί να εμποδίσει ή να περιορίσει την ιστική καταστροφή με τη μεγιστοποίηση της σύνδεσης της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο και την αύξηση της περιεκτικότητας του πλάσματος σε οξυγόνο. Και σε αυτή την περίπτωση η λύση είναι προσωρινή και πρέπει να διορθωθεί η κυκλοφορική διαταραχή.

Ιστική υποξία συμβαίνει, όταν η πορεία του οξυγόνου από τον ατμοσφαιρικό αέρα προς τα μιτοχόνδρια διαταραχθεί. Σοβαρή υποξία



προκαλεί την ιστική καταστροφή, ενώ η χρόνια υποξία μπορεί να επηρεάσει δυσμενώς την κυτταρική λειτουργία και να οδηγήσει σε νέκρωση. Η μειωμένη παροχή οξυγόνου οδηγεί το κύτταρο σε αναερόβια γλυκόλυση με αποτέλεσμα την παραγωγή γαλακτικού οξέος στους ιστούς των μυών. Τα κύτταρα μπορούν να λειτουργούν προσωρινά σε αυτό το περιβάλλον, αλλά όχι με μεγάλη επιτυχία. Τα άμεσα αποτελέσματα της ιστικής εγκεφαλικής υποξίας αρχίζουν με απώλεια της άμεσης μνήμης, ευφορία και μείωση της κρίσης, ενώ περαιτέρω υποξία οδηγεί σε εγκεφαλικό οίδημα και θάνατο. Η υποξία του μυοκαρδίου δημιουργεί ταχυκαρδία, μείωση του όγκου παλμού, έμφραγμα και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επίσης, παρουσιάζεται και επινεφριδιακή δυσλειτουργία, ενώ οι πνεύμονες απαντούν στην υποξία με βρογχόσπασμο, αγγειόσπασμο και οι αναπνευστικοί μύες χάνουν τη δύναμη και τη λειτουργική τους ικανότητα.

Συμπερασματικά, η υποξυγοναιμία είναι μόνο ένας δείκτης της ιστικής υποξίας και η ιστική υποξία οφείλεται σε πολλά αίτια, όπως 1) **υποξαιμική υποξία** (αδυναμία αίματος να οξυγονωθεί) από χαμηλή πυκνότητα εισπνεόμενου οξυγόνου, ανομοιογένεια αερισμού-αιμάτωσης, αυξημένο shunt, καρδιακές ανωμαλίες, διαταραχές διάχυσης), 2) **αναιμική υποξία** (αδυναμία του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο, μπορεί να μην υπάρχει υποξαιμία) από αναιμία, δηλητηρίαση με CO, μεθαιμοσφαιριναιμία, μετατόπιση της καμπύλης αποδέσμευσης αιμοσφαιρίνης, 3) **κυκλοφορική υποξία** (λίμναση αίματος από μείωση της παροχής, συνυπάρχει υποξαιμία) από καταπληξία, καρδιοκυκλοφορική ανεπάρκεια-αστάθεια, τοπική αγγειοσύσπασση, 4) **κυτταροτοξική υποξία** (αδυναμία των ιστών να χρησιμοποιούν οξυγόνο, σπάνια συνυπάρχει υποξαιμία) από δηλητηρίαση με κυανιούχα. Στη ΧΑΠ η κατανομή της ιστικής αιμάτωσης πιθανώς να μην είναι σημαντικό ζήτημα, όπως είναι στη σήψη [290].



3.3. Στόχος οξυγονοθεραπείας

Ο στόχος της οξυγονοθεραπείας είναι η αύξηση της $PaO_2 >7.98$ kPa (60mmHg) ή του κορεσμού του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο $>90\%$. Ο λόγος είναι, ότι σ' αυτή τη μερική πίεση (60mmHg) η καμπύλη αποδέσμευσης της οξυαιμοσφαιρίνης μεταπίπτει από το σχετικά οριζόντιο και ασφαλές τμήμα, όπου ο κορεσμός είναι πάνω από το 90%, στο επικλινές τμήμα, όπου ο κορεσμός είναι κάτω από το 90% και μικρές μεταβολές της PaO_2 συνεπάγονται σημαντικές μεταβολές στον κορεσμό της αιμοσφαιρίνης. Επομένως, ο κίνδυνος της ιστικής υποξίας είναι εμφανής.

Από την καμπύλη προκύπτει ότι η αύξηση της $PaO_2 >7.98$ kPa (60mmHg) ελάχιστα οφέλη προσθέτει, αλλά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο κατακράτησης CO_2 . Γι' αυτό συνιστάται η οξυγονοθεραπεία να αυξάνει την PaO_2 σε επίπεδα λίγο πάνω από 7.98kPa (60mmHg). Παρόλο που ο κορεσμός μπορεί να υπολογιστεί με μη επεμβατικό τρόπο, συνιστάται να υπολογίζονται τα αέρια αρτηριακού αίματος κατά τη διάρκεια της τιτλοποίησης της ροής οξυγόνου και μέχρι να επιτευχθεί σταθερή κατάσταση. Θα πρέπει να τονιστεί, ότι λόγω ανομοιογένειας μπορεί να παρέλθουν 20-30 λεπτά, για να επέλθει σταθερή κατάσταση μετά από αλλαγή της κλασματικής συγκέντρωσης εισπνεόμενου οξυγόνου. Γι' αυτό το λόγο, οι μετρήσεις των αερίων αρτηριακού αίματος σε μικρότερα χρονικά διαστήματα μπορεί να αποβούν παραπλανητικές.

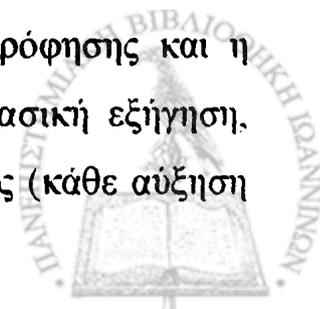


3.4. Βασικές αρχές οξυγονοθεραπείας

1. Αναζήτηση της αιτίας και του μηχανισμού της υποξαιμίας ή της υποξίας, ενώ ταυτόχρονα θα χορηγείται οξυγόνο.
2. Η συνεχής και όχι διακεκομμένη χορήγηση οξυγόνου, γιατί είτε υπάρχει ανάγκη οξυγόνου και χορηγείται συνεχώς, είτε δεν υπάρχει ανάγκη και δε χορηγείται καθόλου.
3. Η παρακολούθηση των αερίων αρτηριακού αίματος ή του κορεσμού με παλμική οξυμετρία (αν δεν υπάρχει υπερκαπνία), της κυψελιδοαρτηριακής διαφοράς σε σχέση με την κλασματική συγκέντρωση O_2 στον εισπνεόμενο αέρα ανά τακτά χρονικά διαστήματα μέχρι σταθεροποίησης.
4. Μεγάλες συγκεντρώσεις O_2 ($FiO_2 > 60\%$) πρέπει να δίνονται με προσοχή για λίγο χρονικό διάστημα, αν είναι δυνατόν για το φόβο της τοξικότητας. Σε περιπτώσεις απειλητικές για τη ζωή, συγκεντρώσεις 100% μπορεί να χορηγηθούν αναγκαστικά για λίγες ώρες.
5. Δεν πρέπει να χορηγούνται χαμηλές συγκεντρώσεις O_2 σε ασθενείς με επικίνδυνη υποξαιμία από το φόβο επιπλοκών (υπερκαπνία), γιατί οι ασθενείς καταλήγουν κυρίως από την υποξαιμία.

3.5. Ανεπιθύμητες ενέργειες οξυγονοθεραπείας

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος της οξυγονοθεραπείας κατά τη διάρκεια των παροξύνσεων ΧΑΠ είναι η κατακράτηση του CO_2 [291]. Οι υπόλοιπες ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η ατελεκτασία εξ' απορρόφησης και η τοξικότητα του οξυγόνου δεν είναι συχνές [292]. Η κλασική εξήγηση, που δίνεται, είναι η μείωση του υποξαιμικού ερεθίσματος (κάθε αύξηση



της PaO_2 ελαττώνει την υποξαιμική διέγερση του αναπνευστικού κέντρου και οδηγεί σε ελάττωση του κυψελιδικού αερισμού, με αποτέλεσμα την αύξηση $PaCO_2$). Η κατακράτηση CO_2 συμβαίνει πιο συχνά στις παροξύνσεις της ΧΑΠ από ό,τι στους ασθενείς σε σταθερή κατάσταση. Αυτό μπορεί να οφείλεται στη διαφορά της ευαισθησίας του αναπνευστικού κέντρου στο υποξαιμικό ερέθισμα μεταξύ των παροξύνσεων και των υφέσεων [293]. Επίσης, στην κατακράτηση του CO_2 μπορεί να συμβάλουν και άλλοι παράγοντες, όπως:

- η διαταραχή του τρόπου αναπνοής (σχέσεις βάθους αναπνοής, συχνότητα και διάρκεια της εισπνευστικής-εκπνευστικής φάσης). Σύμφωνα με την εξίσωση $PaCO_2 = K \times VCO_2 / VE \times (1 - VD/VT)$, η αύξηση της συχνότητας είναι το πρότυπο αναπνοής, που χρησιμοποιούν συχνά οι ασθενείς με ΧΑΠ, για να διατηρήσουν σταθερό τον ανά λεπτό αερισμό ($VE = f \cdot VT$), κάθε φορά που δεν μπορούν να εξασφαλίσουν ικανοποιητικό όγκο αναπνοής VT). Αυτός ο αντιρροπιστικός τύπος αναπνοής ευνοείται από τη διέγερση των κέντρων, κοστίζει λιγότερο έργο και δεν κουράζει τους αναπνευστικούς μύες. Ωστόσο, η αντιρρόπηση δεν επαρκεί, γιατί από την εξίσωση φαίνεται ότι όταν μειώνεται ο VT , αυξάνεται ο λόγος VD/VT (νεκρός χώρος). Έτσι με φυσιολογικό ανά λεπτό αερισμό οι ασθενείς με ΧΑΠ κατακρατούν CO_2 , άσχετα αν αναπνέουν ατμοσφαιρικό αέρα ή οξυγόνο [294].
- η διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης. Η σχέση αυτή επιδεινώνεται από την κατάργηση της υποξικής αγγειοσύσπασης, που δημιουργεί η αύξηση της PaO_2 , προκαλώντας αύξηση της αιματικής ροής σε πτωχές αεριζόμενες περιοχές (χαμηλός λόγος V/Q) και μείωση αυτής σε περιοχές με υψηλό λόγο V/Q . Αυτή η ανακατανομή της αιματικής ροής αυξάνει το φυσιολογικό νεκρό χώρο και προκαλεί κατακράτηση CO_2 [295].

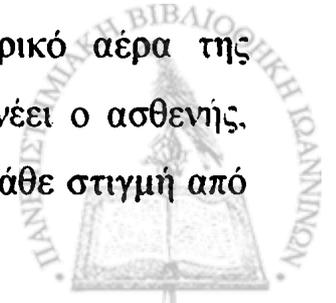


- η ατελεκτασία από απορρόφηση. Η χορήγηση οξυγόνου με FiO_2 100% επί 30 λεπτά σε φυσιολογικά άτομα δημιουργεί ατελεκτασίες από απορρόφηση. Σε ασθενείς με ΧΑΠ παρόμοιες ατελεκτασίες δημιουργούνται με μικρότερες πυκνότητες οξυγόνου μέσα στις μισόκλειστες κυψελίδες, που δεν αερίζονται σωστά. Παρόλο που ο ακριβής μηχανισμός της κατακράτησης CO_2 λόγω της οξυγονοθεραπείας δεν έχει διευκρινιστεί, αυτή συνήθως δεν παρατηρείται με $FiO_2 < 35-40\%$.

3.6. Τρόποι χορήγησης οξυγόνου

Η καλύτερη μέθοδος παροχής οξυγόνου κατά τη διάρκεια της οξείας παρόξυνσης είναι η μάσκα Venturi. Έχει το πλεονέκτημα της παροχής ακριβώς και σταθερά της επιθυμητής συγκέντρωσης O_2 με δεδομένο ότι η κλασματική συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου είναι $< 50\%$. Η λειτουργία της μεθόδου βασίζεται στην εξίσωση Bernoulli. Η ροή του οξυγόνου (100%) μέσω ενός στενού στομίου καταλήγει σε υψηλής ταχύτητας συνεχή ροή, που συμπαρασύρει τον αέρα δωματίου διαμέσου πολλαπλών ανοιχτών παράπλευρων οπών στη βάση της μάσκας. Η ποσότητα του αέρα δωματίου, που συμπαρασύρεται, για να διαλύσει το οξυγόνο, εξαρτάται από το μέγεθος του στομίου της μάσκας.

Η άλλη μέθοδος χορήγησης οξυγόνου είναι ο ρινικός καθετήρας συνεχούς ροής, τα ονομαζόμενα «γυαλιά». Το πλεονέκτημά τους είναι το χαμηλό κόστος και η αποδοχή από τον ασθενή. Όμως, ένα μικρό μέρος της συνεχούς ροής χρησιμοποιείται στον κυψελιδικό αερισμό, ενώ το υπόλοιπο χάνεται στον αέρα του περιβάλλοντος. Επίσης, επειδή το εισπνεόμενο οξυγόνο αναμειγνύεται με τον ατμοσφαιρικό αέρα της εισπνοής, η πραγματική πυκνότητα οξυγόνου, που αναπνέει ο ασθενής, δεν είναι ποτέ γνωστή με ακρίβεια, αφού εξαρτάται την κάθε στιγμή από



τη συχνότητα της αναπνοής, τον όγκο της εισπνοής του ασθενούς (ρινική ή διαστοματική) και τη γεωμετρία των ανωτέρων αεραγωγών. Η FiO_2 μπορεί να υπολογιστεί κατά προσέγγιση από την ακόλουθη εξίσωση: $FiO_2 = 20\% + (4 \times O_2 \text{ L flow})$.

Υπάρχουν και άλλοι τρόποι χορήγησης οξυγόνου, όταν απαιτείται $FiO_2 > 50\%$. Αυτοί είναι η μάσκα μερικής επανεισπνοής και η μάσκα μη επανεισπνοής με δύο βαλβίδες μιας κατεύθυνσης (μία στη μάσκα και μία μεταξύ του ασκού και της μάσκας), που έχουν τη δυνατότητα παροχής $FiO_2 > 80-100\%$, με δεδομένο ότι εκμηδενίζονται οι διαρροές από τη σωστή εφαρμογή στο πρόσωπο. Αυτές οι μάσκες σπάνια χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των παροξύνσεων ΧΑΠ, γιατί δεν γίνονται καλά ανεκτές από τους ασθενείς και υπάρχει κίνδυνος κατακράτησης CO_2 [296].

3.7. Ρύθμιση ροής οξυγόνου

Στην παρόξυνση της ΧΑΠ ο κύριος μηχανισμός της υποξαιμίας είναι η διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, ενώ η παρουσία βραχυκυκλώματος (shunt) συνεισφέρει μόνο στο 5% της υποξαιμίας. Επομένως, η διόρθωση της υποξαιμίας σ' αυτούς τους ασθενείς συνήθως απαιτεί μικρή αύξηση της συγκέντρωσης του εισπνεόμενου οξυγόνου. Μία FiO_2 της τάξης 25-40% είναι επαρκής για την αύξηση της $PaO_2 > 7.98 \text{ kPa}$ στην πλειοψηφία των ασθενών. Η μη δυνατότητα να επιτευχθεί η παραπάνω αύξηση σημαίνει την παρουσία κάποιας άλλης παθολογικής κατάστασης, όπως είναι η ατελεκτασία, πνευμονία, πνευμονική εμβολή, πνευμοθώρακας, δεξιά προς τα αριστερά ενδοκαρδιακή μετατόπιση της ροής αίματος και νόσος στο τελευταίο στάδιο.

Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η τιτλοποίηση της οξυγονοθεραπείας πρέπει να είναι τέτοια, ώστε να επιφέρει το επιθυμητό



επίπεδο της $PaO_2 > 7.98 \text{ kPa}$ (60mmHg). Αυτή η σύσταση χρησιμεύει ως γενική οδηγία και δεν εφαρμόζεται αποκλειστικά κατ' άτομο. Μία μελέτη έδειξε ότι η τιτλοποίηση της ροής οξυγόνου για να επιτευχθεί $PaO_2 > 9 \text{ kPa}$ (70mmHg) απεδείχθη καλύτερη στρατηγική [297].

Η λήψη αερίων αρτηριακού αίματος θα πρέπει να πραγματοποιηθεί 20-30 λεπτά μετά την έναρξη της οξυγονοθεραπείας. Η PaO_2 θα πρέπει να κυμαίνεται μεταξύ 7.98-8.64kPa (60-67mmHg). Ταυτόχρονα, υπολογίζεται το pH και η $PaCO_2$. Ο στόχος της οξυγονοθεραπείας είναι η επίτευξη ικανοποιητικής PaO_2 χωρίς περαιτέρω αύξηση κατά 1.33kPa (10mmHg) της $PaCO_2$ ή μείωση του $pH < 7.25$, από την προηγούμενη μέτρηση.

3.8. Ενδείξεις χρόνιας κατ' οίκον οξυγονοθεραπείας

Παρόλο που υπάρχει συμφωνία μεταξύ των κλινικών ιατρών για το ποιοι ασθενείς με ΧΑΠ θα λάβουν οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον, ωστόσο παραμένουν ουσιαστικές διαφορές από χώρα σε χώρα για τον τρόπο συνταγογράφησης [298].

Οι ενδείξεις για χρόνια οξυγονοθεραπεία κατ' οίκον είναι οι ακόλουθες:

- α) $PaO_2 \leq 7.3 \text{ kPa}$ (55mmHg) ή $SaO_2 \leq 88\%$ με ή χωρίς υπερκαπνία
- β) PaO_2 μεταξύ 7.3 kPa και 8kPa (55-59mmHg) ή SaO_2 88-92% και μία από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις: πνευμονική υπέρταση, περιφερικό οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πολυκυτταραιμία ($Ht > 55\%$),
- γ) ασθενείς με οριακή PaO_2 7.98kPa (60mmHg) και πιθανότητα υποξαιμίας στην άσκηση ή στον ύπνο.

Θα πρέπει βέβαια να αποδειχθεί η υποξαιμία πριν την έναρξη χρόνιας οξυγονοθεραπείας και με τους ασθενείς να βρίσκονται σε



σταθερή κατάσταση υπό τη μέγιστη δυνατή θεραπευτική αγωγή. Η υποξαιμία υπολογίζεται από τη λήψη αερίων αρτηριακού αίματος και όχι μόνο από τη μέτρηση του κορεσμού αρτηριακού αίματος. Η μέτρηση της PaO_2 σε ηρεμία μετά από 30 λεπτά παρουσίας στον ατμοσφαιρικό αέρα δωματίου αποτελεί το κριτήριο για τον καθορισμό της υποξαιμίας σε υποψήφιους ασθενείς για χρόνια οξυγονοθεραπεία «κατ' οίκον». Οι ασθενείς, που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία «κατ' οίκον», μετά από εισαγωγή για αντιμετώπιση παρόξυνσης θα πρέπει να επανεκτιμηθούν μετά από 1-3 μήνες, γιατί κάποιοι δεν χρειάζονται τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή [299].

Οι ασθενείς πρέπει να βρίσκονται σε σταθερή κατάσταση με τη μέγιστη δυνατή θεραπεία και να έχουν παρέλθει τουλάχιστον 2-4 εβδομάδες από την έξαρση της ΧΑΠ ή της καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτό είναι πολύ σημαντικό και δεν πρέπει εύκολα να αποφασίζεται η χορήγηση «κατ' οίκον» οξυγονοθεραπείας, χωρίς να έχει προηγηθεί προσεκτικός έλεγχος, που θα περιλαμβάνει και επανειλημμένες μετρήσεις οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα (το λιγότερο δύο φορές σε δύο εβδομάδες). Οι μερικές πιέσεις των αερίων αρτηριακού αίματος θα πρέπει πάντα να υπολογίζονται, για να εξασφαλιστεί ότι η καθορισμένη ροή οξυγόνου επιτυγχάνει το στόχο PaO_2 8kPa (60mmHg).

Μόλις τεκμηριωθεί η χρησιμότητα οξυγονοθεραπείας «κατ' οίκον» για ασθενείς σε σταθερή κατάσταση και υπό μέγιστη δυνατή θεραπεία, αυτό σχεδόν βέβαια συνιστά και μακροχρόνια εξάρτηση. Ωστόσο, η επανεκτίμηση για τη χρήση οξυγονοθεραπείας «κατ' οίκον» πρέπει να γίνεται τουλάχιστον ετησίως ή ανά 6 μήνες. Η εφαρμογή αυτών των οδηγιών θα ελαχιστοποιήσει την άσκοπη συνταγογράφηση οξυγονοθεραπείας «κατ' οίκον». Η ελάχιστη συνιστώμενη διάρκεια οξυγονοθεραπείας «κατ' οίκον» είναι μέχρι και 15 ώρες το 24ωρο σε χαμηλή ροή 1.5-2.5lt/min, συμπεριλαμβανομένης και της νυχτερινής



κατάκλισης για να αυξηθεί η $PaO_2 > 8kPa$ (60mmHg). Η μη ορθολογική χρήση της οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον» έχει αναφερθεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου συχνών παροξύνσεων σε νοσηλευόμενους ασθενείς για αντιμετώπιση παρόξυνσης [300]. Η παροχή οξυγόνου θα πρέπει να προσαρμοστεί για την ηρεμία, άσκηση και τον ύπνο για να ικανοποιηθούν οι απαιτήσεις του ασθενούς. Όταν η ροή του οξυγόνου έχει ρυθμιστεί για να επιτυγχάνει $SaO_2 > 90\%$ σε καθεστηκία θέση, στην άσκηση ή τον ύπνο αυξάνεται κατά 1lt/min από τη δόση της ηρεμίας.

Αν εμφανιστούν τα σημεία της πνευμονικής καρδιάς παρά την οξυγονοθεραπεία ή ο ασθενής έχει επιπρόσθετες διαταραχές ύπνου, η μέγιστη ροή οξυγόνου θα καθοριστεί από την πολυκαταγραφική μελέτη ύπνου ή την οξυμετρία κατά τη διάρκεια δωρης νυχτερινής κατάκλισης. Η δυνατότητα άσκησης, περιπάτου και γενικότερα των καθημερινών δραστηριοτήτων του ασθενούς, χρησιμοποιώντας φορητές και καλαίσθητες συσκευές, μπορεί να οδηγήσει στη βελτίωση της φυσικής κατάστασης και να έχει θετική επίδραση στην ψυχολογική κατάσταση [301]. Η χρήση φορητού οξυγόνου μπορεί επίσης να βελτιώσει την ανοχή στην άσκηση και να επιτύχει μεγαλύτερη συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία «κατ'οίκον» [302].

3.9. Συστήματα οξυγόνου

Το οξυγόνο προσφέρεται σε τρεις τύπους συστημάτων: 1) συμπιεσμένο αέριο σε κυλίνδρους υψηλής πίεσης, 2) υγρό οξυγόνο και 3) σταθεροί συμπυκνωτές [303]. Κάθε σύστημα έχει πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα και η σωστή επιλογή του εξαρτάται από τον ασθενή και τις κλινικές του απαιτήσεις. Τα συστήματα συγκρίνονται μεταξύ τους, όσον αφορά το βάρος, το κόστος, την ικανότητα να είναι φορητά, να εφοδιάζονται εύκολα και σε άλλες ιδιότητες.



Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα του αέριου συμπιεσμένου οξυγόνου είναι η χαμηλή τιμή του και η δυνατότητα αποθήκευσης για πολύ καιρό χωρίς αλλοίωση. Επίσης, είναι απλό στη χρήση, χωρίς ηλεκτρονικό μέρος, δεν υπάρχει κίνδυνος βλάβης και δε χρειάζεται ηλεκτρικό ρεύμα για τη λειτουργία του. Μειονεκτήματά του είναι το βάρος και η ανάγκη για συχνό γέμισμα της φιάλης, γιατί με την πιο μεγάλη φιάλη που υπάρχει ο ασθενής περνάει μόνο 3-4 ημέρες.

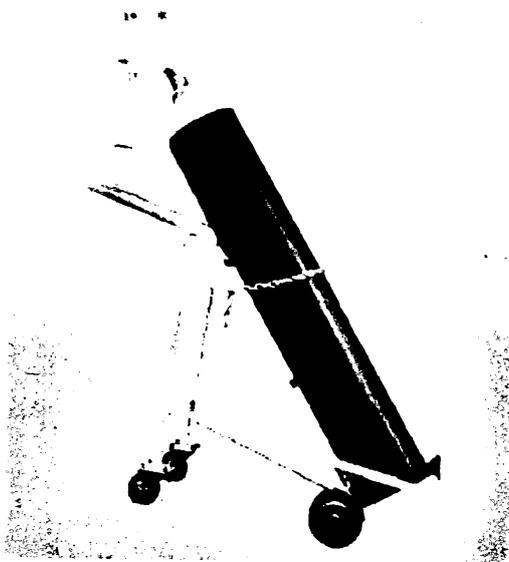
Οι συμπυκνωτές οξυγόνου είναι αξιόπιστοι, ευρέως διαδεδομένοι και φτηνοί και χρειάζονται ηλεκτρικό ρεύμα για τη λειτουργία τους. Το συγκεκριμένο σύστημα ξεχωρίζει το οξυγόνο από τον αέρα του δωματίου. Το οξυγόνο χρησιμοποιείται από τον ασθενή και το άζωτο επιστρέφει στον αέρα του δωματίου. Για το διαχωρισμό των αερίων περιέχουν μοριακό ηθμό από ζεόλιθο. Σε χαμηλές ροές η καθαρότητα φτάνει το 97%, ενώ σε υψηλές ροές το 94%. Άλλη μέθοδος, λιγότερο δημοφιλής, είναι ο διαχωρισμός οξυγόνου-αζώτου μέσω λεπτών πολυμερών μεμβρανών. Η καθαρότητα όμως του οξυγόνου, που απελευθερώνεται, είναι περίπου 40% και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να αυξάνει τη ροή ανά λίτρο στο τριπλάσιο με μεγαλύτερο ακόμη θόρυβο κατά τη λειτουργία. Είναι εξαιρετική πηγή οξυγόνου, αλλά δεν μπορούν να είναι φορητοί, γιατί θα χρειαζόταν πολύ μεγάλες μπαταρίες, που θα εξυπηρετούσαν για πολύ μικρό χρονικό διάστημα. Χρειάζονται κατάλληλη συντήρηση, γιατί μπορεί να παρουσιάσουν μείωση στην καθαρότητα του οξυγόνου. Επίσης, μπορεί να προκαλούν θόρυβο κατά τη λειτουργία τους, ο οποίος ελαττώνεται με τα νέα μοντέλα. Επιπλέον, είναι ανάγκη να υπάρχει οπωσδήποτε στο σπίτι μια φιάλη αερίου ή υγρού οξυγόνου σε περίπτωση διακοπής του ρεύματος.

Το οξυγόνο, όταν αποθηκεύεται στην υγρή μορφή, βασίζεται μάλλον στη χαμηλή θερμοκρασία, παρά στην πίεση. Χρειάζεται λιγότερο χώρο, σχεδόν λιγότερο από το 1% του όγκου που καταλαμβάνει το



ατμοσφαιρικό οξυγόνο. Οι φορητές συσκευές είναι εύχρηστες και ελαφρές (3kg) και ο ασθενής μπορεί να τις γεμίζει εύκολα από μια μεγάλη συσκευή-δεξαμενή, έχουν χωρητικότητα 1m^3 που με ροή $1\text{lt}/\text{min}$ επαρκούν για χρονικό διάστημα μέχρι 10 ώρες. Η μεγάλη σταθερή μονάδα διαρκεί 14-21 ημέρες για οξυγονοθεραπεία 24 ώρες το 24ωρο και ροή $1-2\text{lt}/\text{min}$. Το μειονέκτημα του υγρού οξυγόνου είναι η απώλεια που υπάρχει σε καθημερινή βάση και που φτάνει το $1\text{lt}/24\text{ωρο}$. Αυτό γίνεται, γιατί με την πτώση της θερμοκρασίας μέρος του οξυγόνου εξαερώνεται, με αποτέλεσμα την άνοδο της πίεσης και την απώλειά του από τη βαλβίδα ασφάλειας, που υπάρχει ακριβώς γι' αυτό το σκοπό. Εξαιτίας αυτής της αναπόφευκτης διαφυγής το οξυγόνο χάνεται, ακόμη και όταν ο ασθενής δεν το χρησιμοποιεί. Ένα άλλο μειονέκτημα είναι, ότι κάθε μικρή συσκευή γεμίζει από τη μεγάλη του ίδιου εργοστασίου μόνο και αυτό είναι ένα μικρό πρόβλημα για ταξίδια εκτός πόλης. Τέλος, το υγρό οξυγόνο στοιχίζει περισσότερο από τα υπόλοιπα συστήματα. Αναλυτικά παρουσιάζονται και εικόνες των συστημάτων (Εικόνες 9,10,11).

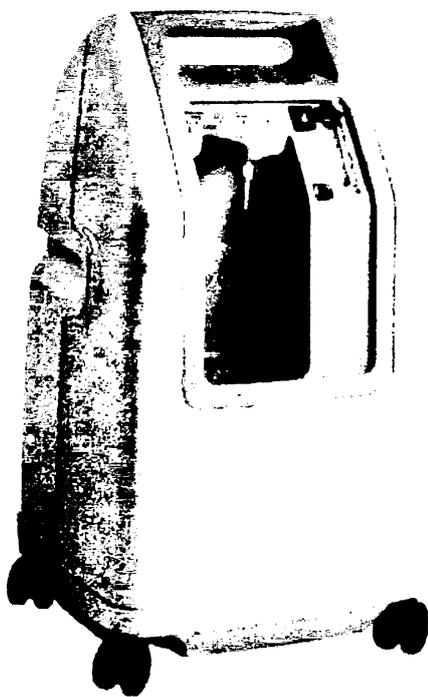




Εικόνα 9. Συμπιεσμένο αέριο οξυγόνο



Εικόνα 10. Υγρό οξυγόνο



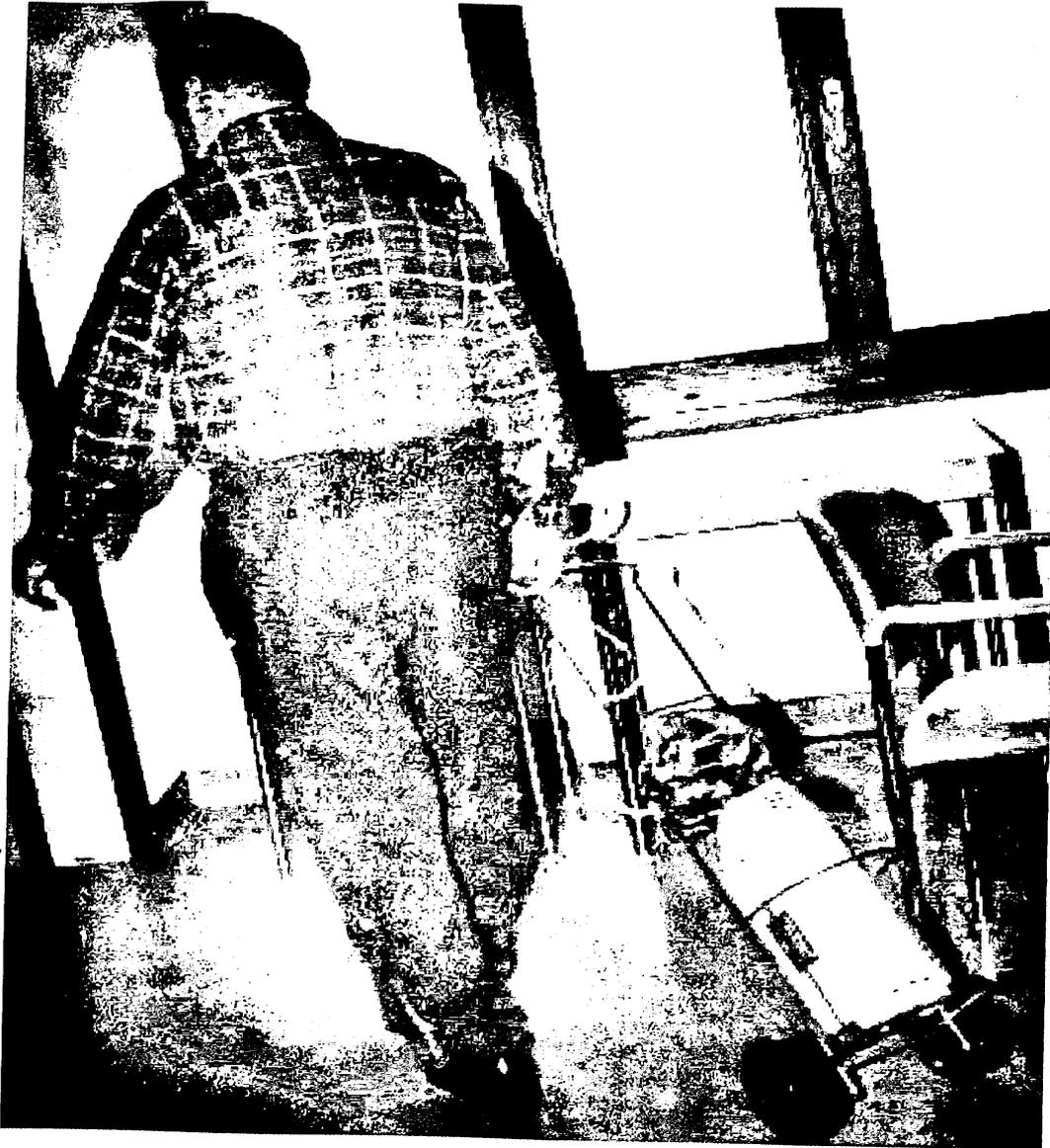
Εικόνα 11. Συμπυκνωτής



Με βάση τα παραπάνω και τις συσκευές που κυκλοφορούν ευρέως σήμερα, ο συμπυκνωτής οξυγόνου με ένα επιπρόσθετο μικρό κύλινδρο (45kg, 5 ώρες χρήση) ή μια μικρή φορητή υγρή δεξαμενή (3kg, 10 ώρες χρήση) αποτελούν ένα ολοκληρωμένο σύστημα οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον».

Η επιλογή, μεταξύ συμπυκνωτή και υγρού οξυγόνου θα γίνει με κριτήρια, όπως α) την ανοχή θορύβου του συμπυκνωτή, β) τη ροή οξυγόνου που χρειάζεται ο ασθενής για την κάλυψη των αναγκών του (ο συμπυκνωτής μπορεί να εξασφαλίσει ροή μέχρι 4lt/min), γ) την αίσθηση σιγουριάς που προσφέρει ο συμπυκνωτής, γιατί το οξυγόνο «ποτέ δεν τελειώνει», δ) το βαθμό δραστηριότητας του ασθενούς. Ασθενείς με δραστηριότητες έξω από το οικιακό περιβάλλον μπορούν να χρησιμοποιούν τη φορητή φιάλη του υγρού οξυγόνου όσο συχνά θέλουν (Εικόνα 12).



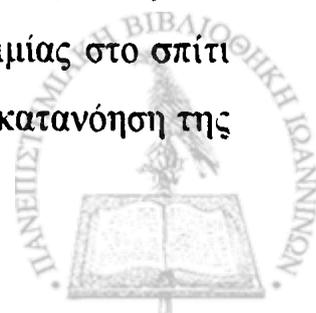


Εικόνα 12. Φορητή φιάλη υγρού οξυγόνου

Πρέπει δε σε όλους τους ασθενείς, που βρίσκονται σε χρόνια οξυγονοθεραπεία, να τονίζεται η ανάγκη προμήθειας φορητού συστήματος οξυγόνου. Ο στόχος της οξυγονοθεραπείας είναι όχι μόνο να επιμηκύνει τη διάρκεια ζωής του ασθενούς, αλλά και να βελτιώσει την ποιότητά της. Με επαρκή οξυγόνωση κατά τη διάρκεια οποιασδήποτε μυικής προσπάθειας επιτυγχάνονται καλύτερα αποτελέσματα. Οι ασθενείς αποδέχονται περισσότερο τη νόσο τους και συνεργάζονται καλύτερα, όταν αποκόπτονται το λιγότερο δυνατό από τις συνηθισμένες τους δραστηριότητες. Η χρόνια οξυγονοθεραπεία «κατ'οίκον» χορηγείται μέσω ρινικού καθετήρα, που είναι ελαφρύς, καλά ανεκτός από τους ασθενείς, αφού τους επιτρέπει να σιτίζονται, να ομιλούν και να αποχρέμπουν. Βασική προϋπόθεση είναι η απουσία ρινικής απόφραξης. Σε περίπτωση ύπαρξης ρινικής απόφραξης θα χρησιμοποιηθεί απλή μάσκα προσώπου, ενώ για ακριβή και σταθερή συγκέντρωση οξυγόνου συνιστάται μάσκα Ventouri.

3.10. Συσκευές εξοικονόμησης οξυγόνου

Μετά τη διαπίστωση της απώλειας οξυγόνου από τις συσκευές συνεχούς ροής και με δεδομένη τη θέληση να γίνει η χρόνια οξυγονοθεραπεία όσο το δυνατόν πιο αποδεκτή από περιπατητικούς ασθενείς, οι συσκευές εξοικονόμησης οξυγόνου κερδίζουν έδαφος (Εικόνα 13). Μερικά από τα πλεονεκτήματα είναι: η μεγαλύτερη ανεξαρτησία του ασθενούς (κινητοποίηση, κοινωνικοποίηση), η δυνατότητα μείωσης όγκου-βάρους του περιπατητικού συστήματος, μείωση του καταναλισκόμενου οξυγόνου, αραιότερες αναγομώσεις και μείωση του κόστους, αντιμετώπιση της ανθεκτικής υποξαιμίας στο σπίτι και όχι στο νοσοκομείο. Η λειτουργία τους βασίζεται στην κατανόηση της



κατανομής του προσφερόμενου αερίου σε κάθε φάση της αναπνοής, με επικέντρωση στην πρώιμη φάση της εισπνοής.

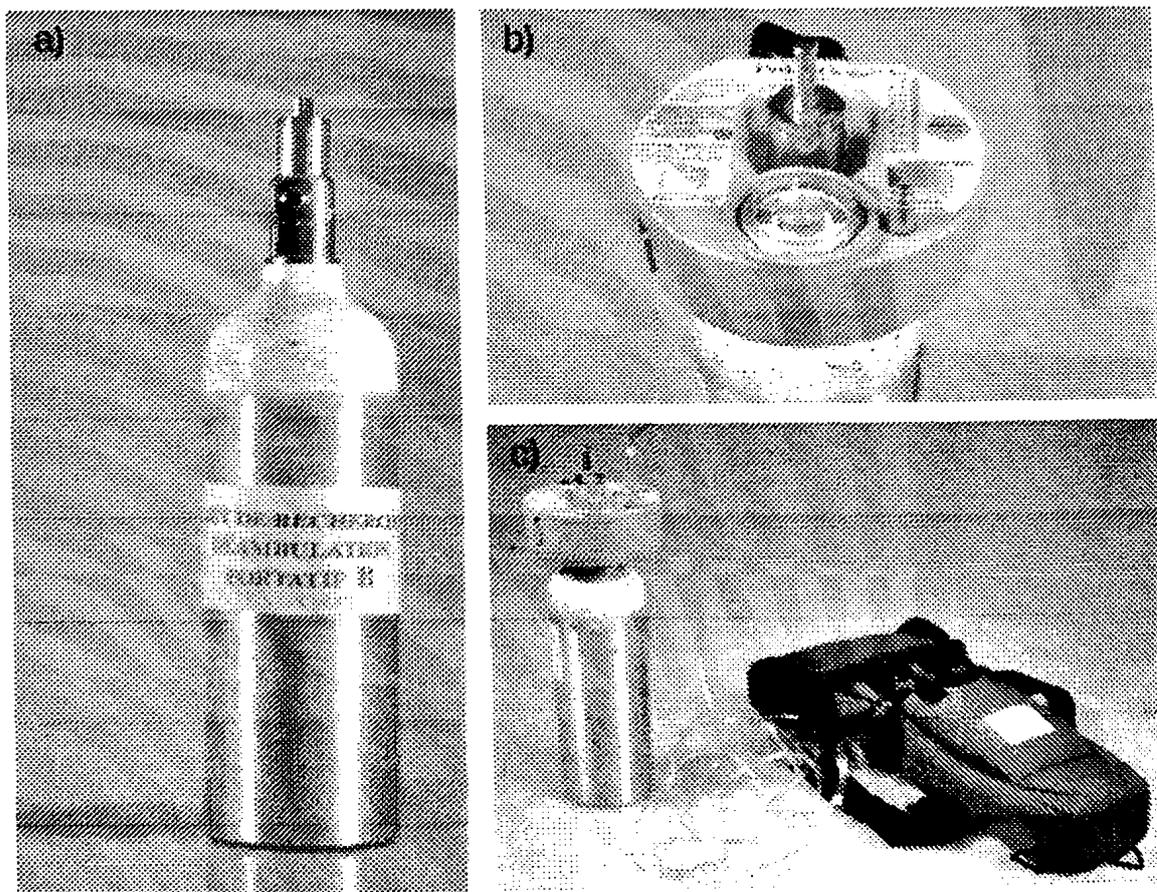
Διακρίνονται σε ενδοτραχειακούς καθετήρες, μάσκες αποθήκευσης και ηλεκτρονικές συσκευές [304]. Η αρχή λειτουργίας της διατραχειακής οδού βρίσκεται στο ότι, αν το οξυγόνο μεταφέρεται κατευθείαν στην τραχεία, θα είναι πιο αποτελεσματικό για την οξυγόνωση για διάφορους λόγους, όπως α) παρακάμπτεται ένα μέρος του ανατομικού νεκρού χώρου, β) οι ανώτεροι αεραγωγοί χρησιμοποιούνται σαν αποθήκες στο τέλος της εκπνοής και γ) το οξυγόνο παρεχόμενο με αυτό τον τρόπο δεν αραιώνεται με τον ατμοσφαιρικό αέρα πριν τη διόδό του στην τραχεία. Η διατραχειακή παροχή εξασφαλίζει επάρκεια οξυγόνου σε σχέση με το ρινικό καθετήρα σε αναλογία 2:1 ή και 3:1, με αποτέλεσμα η ροή του οξυγόνου να μειωθεί στο 1/2 ή 1/3 από ό,τι στο ρινικό καθετήρα.

Τα πλεονεκτήματα της μεθόδου περιλαμβάνουν: α) αισθητική βελτίωση, αφού απουσιάζει το σωληνάκι από το πρόσωπο, β) άνεση, γιατί δεν υπάρχει ερεθισμός του ρινικού βλεννογόνου και του δέρματος από το σωληνάκι, γ) καλύτερη αποτελεσματικότητα, δ) αυξημένη κινητικότητα, γιατί υπάρχει λιγότερη ποσότητα για μεταφορά στους περιπατητικούς ασθενείς, ε) καλύτερη συμμόρφωση, στ) οικονομία, ζ) όχι μετακίνηση του καθετήρα τη νύχτα [305]. Ωστόσο, η μέθοδος είναι σχετικά επεμβατική και έχουν αναφερθεί αρκετές επιπλοκές, όπως αιμόπτυση, υποδόριο εμφύσημα, μετατόπιση του καθετήρα προς τις φωνητικές χορδές, απόφραξη καθετήρα και λοιμώξεις.

Οι μάσκες αποθήκευσης οξυγόνου βελτιώνουν την απόδοση της παροχής οξυγόνου δια της ρινός, αποθηκεύοντας το οξυγόνο σε μια δεξαμενή 20ml κατά τη διάρκεια της εκπνοής, αλλά δε διατίθενται στην ελληνική αγορά [306]. Οι ηλεκτρονικές συσκευές βασίζονται στην αρχή της εισπνοής μέσα από τις ρινικές κοιλότητες και τη γρήγορη παροχή μικρής ποσότητας οξυγόνου. Αυτό πρέπει να γίνεται στην πρώιμη φάση



της εισπνοής. Είναι ρυθμισμένες, ώστε να λειτουργούν όταν παίρνουν, εισπνευστικό μήνυμα. Η εξοικονόμηση οξυγόνου σε σχέση με το ρινικό καθετήρα είναι 2:1 ή 3:1, αλλά δεν κυκλοφορούν στην ελληνική αγορά.



Εικόνα 13. Σύστημα φορητής οξυγονοθεραπείας με συσκευή εξοικονόμησης οξυγόνου

3.11. Κίνδυνοι από την οξυγονοθεραπεία

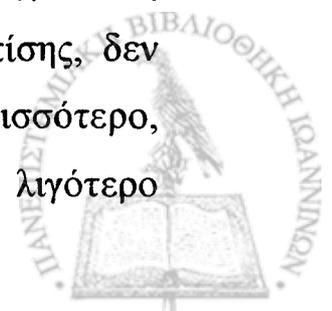
Η τοξικότητα του οξυγόνου, η κατακράτηση του CO₂ και η πιθανότητα ατυχημάτων κατά τη διάρκεια αποθήκευσης και χρησιμοποίησης του οξυγόνου είναι οι κύριοι κίνδυνοι της χρόνιας οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον».

Δεν είναι γνωστό, αν η τοξικότητα από το οξυγόνο συμβαίνει στη διάρκεια της μακροχρόνιας οξυγονοθεραπείας. Σε μία μη ελεγχόμενη νεκροτομική μελέτη αναφέρθηκαν εξιδρωματικές και υπερπλαστικές αλλοιώσεις στο πνευμονικό παρέγχυμα, συμβατές με την τοξική δράση του οξυγόνου σε ασθενείς με μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία [307].

Έχει διαπιστωθεί, ότι η χορήγηση τόσο υψηλών συγκεντρώσεων O₂ (FiO₂:100%), όσο και υπερβαρικού οξυγόνου, έχει δυσμενή επίδραση στην πνευμονική λειτουργία φυσιολογικών ατόμων, αλλά πολύ περισσότερο ατόμων, που πάσχουν από νοσήματα του αναπνευστικού. Ο κυριότερος μηχανισμός αυτής της τοξικής δράσης είναι η αύξηση του οξειδωτικού stress με περαιτέρω αύξηση της φλεγμονώδους διεργασίας (έκλυση κυτταροκινών) και τελικά επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας του ασθενούς [308].

Με άλλα λόγια, η κυτταρική αναπνοή σε συνθήκες αυξημένης συγκέντρωσης οξυγόνου οδηγεί σε παραγωγή ενεργών μεταβολιτών οξυγόνου, αντίδραση αυτών με συστατικά των κυττάρων και τελικά καταστροφή ή θάνατο των κυττάρων, δυσλειτουργία οργάνων και θάνατο του οργανισμού. Η τοξικότητα του οξυγόνου στα νεογνά προκαλεί οπισθοφακική ινοπλασία και βρογχοπνευμονική δυσπλασία [309].

Ωστόσο, θεωρητικά η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία μπορεί να αυξήσει περαιτέρω το οξειδωτικό stress, να επιτείνει τη φλεγμονώδη αντίδραση και να επιδεινώσει την πνευμονική λειτουργία. Επίσης, δεν έχει διευκρινιστεί ποιες κατηγορίες ασθενών επηρεάζει περισσότερο, παρά τον ισχυρισμό ότι ίσως επηρεάζει τους ασθενείς με λιγότερο



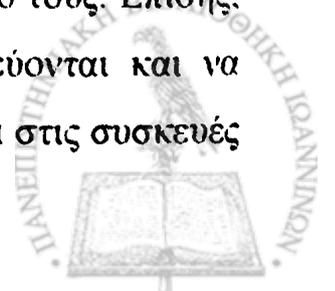
σοβαρή νόσο, αυτούς με μειωμένο αντιοξειδωτικό αμυντικό σύστημα και αυτούς που δεν το χρησιμοποιούν συχνά.

Λίγες είναι οι μελέτες, που έχουν διερευνήσει το συγκεκριμένο θέμα και καμία δεν έχει ασχοληθεί με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΑΠ, τόσο σε αρκετά μεγάλο δείγμα, όσο και στη διάρκεια της χορήγησης οξυγόνου την ημέρα, αλλά επίσης και σε διαφορετικές συγκεντρώσεις αυτού (FIO_2).

Αντίθετα, οι δύο μέχρι σήμερα δημοσιευμένες μελέτες έχουν δείξει αύξηση παραμέτρων, που εκφράζουν το οξειδωτικό stress μετά από βραχυχρόνια χορήγηση O_2 είτε σε υγιείς εθελοντές είτε σε ασθενείς με ΧΑΠ [310-312].

Τα ευρέως αποδεκτά οφέλη της μακροχρόνιας οξυγονοθεραπείας στην επιβίωση και την ποιότητα ζωής υπερέχουν έναντι του απομακρυσμένου κινδύνου τοξικότητας, όταν η ροή είναι χαμηλή [313]. Ασφαλώς, ένας κίνδυνος, αυτός της κατακράτησης CO_2 , είναι πολύ πιο πιθανός, αν η οξυγονοθεραπεία δεν είναι προσεκτική και ελεγχόμενη, όπως προαναφέρθηκε. Αρκετά ατυχήματα αναφλέξεων έχουν αναφερθεί, κυρίως στους καπνιστές ασθενείς με τη συσκευή οξυγονοθεραπείας σε λειτουργία [314,315].

Γι' αυτό δεν πρέπει να συνιστάται οξυγονοθεραπεία στους συστηματικούς καπνιστές, όπως επίσης και για τους παρακάτω λόγους: α) το γεγονός ότι η δευτεροπαθής πολυερυθραιμία δεν υποστρέφεται μετά από ένα χρόνο οξυγονοθεραπείας σε καπνιστές ασθενείς και β) είναι οξύμωρο σχήμα να χορηγείται οξυγόνο στο σπίτι με μεγάλο κόστος για τα ταμεία σε ασθενείς που δε θέλουν να βοηθήσουν τον εαυτό τους. Επίσης, οι συσκευές παροχής οξυγόνου δεν πρέπει να αποθηκεύονται και να εγκαθίστανται κοντά σε πηγές θερμότητας. Οι εργαζόμενοι στις συσκευές



υγρού οξυγόνου θα πρέπει να είναι προσεκτικοί για τον κίνδυνο εμφάνισης εγκαυμάτων ή κρυοπαγημάτων.

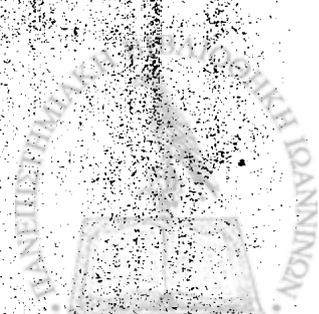
Τέλος, οι συμπιεστές αέριου οξυγόνου πρέπει να στερεώνονται σωστά, για να αποφευχθεί τυχόν πτώση αυτών ή εκρηκτική αποσύνδεσή τους από τους ρυθμιστές πίεσης. Ο ρινικός καθετήρας μπορεί να προκαλέσει ερεθισμό ρινικού βλεννογόνου και του δέρματος όπισθεν των ώτων, επίσταξη από την ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου και ψυχική δυσαρμονία έναντι των υπολοίπων ατόμων από την εξάρτηση του οξυγόνου.



B. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



3041M 041113 27



ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Στο ειδικό μέρος περιγράφεται το πειραματικό-ερευνητικό πρωτόκολλο με τα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, η παρούσα μελέτη χωρίζεται σε δύο φάσεις.

Στην Α' φάση διερευνώνται η συμμόρφωση των ασθενών, που χρησιμοποιούν μακροχρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία στην Βορειοδυτική Ελλάδα και συγκεκριμένα στον νομό Ιωαννίνων, καθώς και οι παράγοντες που πιθανόν να την επηρεάζουν.

Στην Β' φάση διερευνάται η επίδραση δυο διαφορετικών πηγών οξυγόνου (συμπυκνωτής και υγρό οξυγόνο) στην ποιότητα ζωής, στην αντοχή κατά την άσκηση και στη συμμόρφωση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που χρησιμοποιούν μακροχρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία.

Η μελέτη αυτή, που περιλαμβάνει όλες τις διαθέσιμες μορφές παροχής μακροχρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας, γίνεται για πρώτη φορά στην Ελλάδα, καθώς στη χώρα μας το σημαντικό ζήτημα της εφαρμογής της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας και κατ'επέκταση των κατευθυντήριων οδηγιών συνταγογράφησης και συμμόρφωσης σ' αυτή τη θεραπεία, δεν έχει διεξοδικά και ενδελεχώς διερευνηθεί.



Α' ΦΑΣΗ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της πρώτης φάσης της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών, που λαμβάνουν χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και ο προσδιορισμός τυχόν παραγόντων, που μπορεί να την επηρεάζουν. Θα ήταν εξαιρετικά ενδιαφέρον να πληροφορηθεί κανείς, πώς αυτοί οι ασθενείς υπακούουν στη συνταγογραφούμενη θεραπευτική αγωγή.

Επίσης, αφού είναι διεθνώς αποδεδειγμένο, ότι η συμμόρφωση στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία αποκλειστικά σχετίζεται με ένα πλήρως οργανωμένο σύστημα και πρόγραμμα παρακολούθησης και περίθαλψης κατ'οίκον, τα αποτελέσματα της μελέτης μπορεί να παρουσιάσουν ευρύτερο κοινωνικό ενδιαφέρον από τα στενά επιστημονικά πλαίσια.

2. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε στην περιοχή της Ηπείρου και συγκεκριμένα στον νομό Ιωαννίνων με πληθυσμό 150.000 κατοίκων. Η έρευνα ολοκληρώθηκε σε έναν χρόνο (Σεπτέμβριος 1998-Σεπτέμβριος 1999). Σύμφωνα με τις πηγές του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων στη μελέτη έλαβαν μέρος 249 ασθενείς. Απο όλους τους ασθενείς ζητήθηκε γραπτή συναίνεση. Άπαντες οι συμμετέχοντες ασθενείς ελάμβαναν οξυγόνο μέσω συμπυκνωτή και ρινικό καθετήρα. Ένα ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο, που περιελάμβανε τις ακόλουθες παραμέτρους:

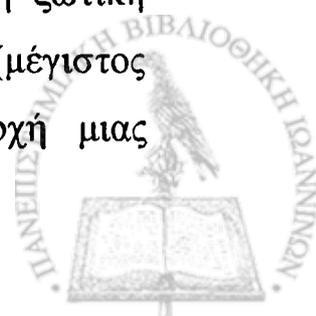


- ηλικία,
- καπνιστική συνήθεια,
- διάγνωση για τη συνταγογράφηση της μακροχρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας,
- στοιχεία για την ειδικότητα του ιατρού, που προέβη στη συνταγογράφηση,
- ημερήσια διάρκεια χορήγησης μακροχρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας,
- πληροφόρηση, γνώση και ειδικές οδηγίες σχετικά με την αξία χρήσης της μακροχρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας και την ημερήσια διάρκειά της

απαντήθηκε από κάθε ασθενή.

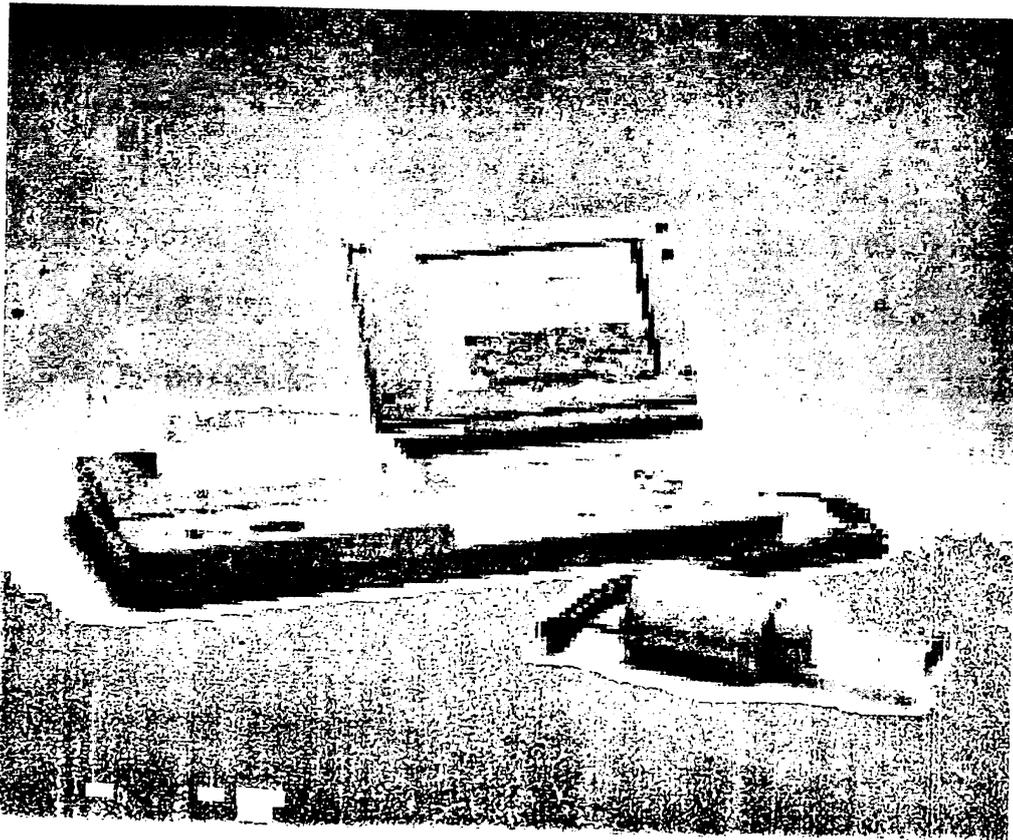
Η ημερήσια χρήση του συμπυκνωτή υπολογίσθηκε με τη βοήθεια χρονόμετρου, τοποθετημένου στη συσκευή και εναρμονισμένου με τη λειτουργία της. Ως ικανοποιητική συμμόρφωση του ασθενούς ορίστηκε η χρήση του οξυγόνου για τουλάχιστον δεκαπέντε ώρες την ημέρα, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, που έχουν θεσπιστεί περί χορήγησης κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας.

Οι ασθενείς εξετάζονταν «κατ'οίκον» από ιατρό και εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια πρωτοβάθμιας φροντίδας. Η ερευνητική ομάδα πραγματοποιούσε κλινική εξέταση, παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία μέσω του συμπυκνωτή, βασική σπιρομέτρηση και παλμική οξυμετρία και τελικά καταγραφή των δεδομένων στο ειδικό ερωτηματολόγιο, που είχε συνταχθεί για το σκοπό αυτό, όπως προαναφέρθηκε εκτενώς. Οι σπιρομετρικές παράμετροι (δυναμικοί όγκοι και χωρητικότητες), όπως η FVC (δυναμική ζωτική χωρητικότητα ή μέγιστη εκπνευστική ικανότητα), ο FEV₁ (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο μετά την αρχή μιας



δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας), ο δείκτης Tiffeneau $FEV_1/FVC\%$ (ο λόγος του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο προς τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα) και η PEF_R (μέγιστη ή κορυφαία εκπνευστική ροή) υπολογίσθηκαν με τη βοήθεια σπιρομέτρου (Micro Medical Ltd, Rochester, Kent, UK) (Εικόνα 14), σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας.





Εικόνα 14. Σπρόμετρο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.

Η μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος (SaO_2) έγινε με φορητό παλμικό οξύμετρο (Nonin 8500A, Nonin Medical Inc, Plymouth, MA, USA) (Εικόνα 15).



Εικόνα 15. Οξύμετρο που χρησιμοποιήθηκε στη μελέτη.



Ο κορεσμός σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος καταγράφηκε μετά από τουλάχιστον δεκαπέντε λεπτά ηρεμίας σε αέρα δωματίου και μετά από δεκαπέντε λεπτά χορήγησης οξυγόνου μέσω συμπτυκνωτή, σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη ροή οξυγόνου. Επίσης έγινε και αξιολόγηση της ικανότητας λήψης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών ή/και κορτικοστεροειδών σε όσους ασθενείς ελάμβαναν αυτή τη μορφή θεραπευτικής αγωγής. Η κλίμακα της επάρκειας της εισπνοής καθορίστηκε, σύμφωνα με τη γνώση και την εμπειρία του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, από το 0-5 (0: πολύ κακή, 1: κακή, 2: φτωχή, 3: μέτρια, 4: μάλλον καλή, 5: καλή).

Η ανάλυση αναφέρεται σε όλους τους ασθενείς ως σύνολο, αλλά και χωριστά σε υποομάδες, όπως άντρες και γυναίκες, αστικό και αγροτικό πληθυσμό, καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές και τέλος χρήστες ή μη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Οι διαφορές μεταξύ των προαναφερόμενων υποομάδων σε ό,τι αφορά τη συμμόρφωση στη μακροχρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και στις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας αξιολογήθηκαν στατιστικά με βάση το Student's t-test, λαμβάνοντας υπόψη τις μέσες τιμές όλων των μελετούμενων παραμέτρων. Η απλή γραμμική παλινδρομική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε για να αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ της συμμόρφωσης στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και την ηλικία, το φύλο και τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας. Όριο στατιστικής σημαντικότητας για τις αναλύσεις καθορίστηκε η τιμή $p < 0.05$.



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συγκεκριμένα, μελετήθηκαν 249 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία στο νομό Ιωαννίνων, εκ των οποίων οι 165 (66.2%) ήταν άρρενες και οι 84 (33.7%) ήταν γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας των ασθενών ήταν τα 74 ± 10 έτη, κυμαινόμενη από 48-97 έτη. Οι ασθενείς, που κάπνιζαν ενεργά κατά τη διάρκεια της μελέτης, βρέθηκαν να είναι 64 (25.7%), οι πρώην καπνιστές ήταν 88 (35.3%), ενώ 97 (39%) ασθενείς ήταν μη καπνιστές. Ο μέσος όρος των ενεργών καπνιστών, όσον αφορά τα πακέτα τσιγάρων x έτη, βρέθηκε 86 ± 40.2 (κυμαινόμενα από 18-215).

Η ΧΑΠ (χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) ήταν η πιο συχνή πάθηση για την οποία χορηγήθηκε χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία (186 ασθενείς-74.7% έπασχαν από τη συγκεκριμένη νόσο). Οι υπόλοιπες παθήσεις, για τις οποίες χορηγήθηκε οξυγονοθεραπεία, ήταν οι ακόλουθες: τελευταίου-σταδίου βρογχογενές καρκίνωμα (20 ασθενείς-8%), βρογχικό άσθμα (17 ασθενείς-6.8%), συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (17 ασθενείς-6.8%), περιοριστική πνευμονοπάθεια (4 ασθενείς-1.7%), βρογχεκτασίες (3 ασθενείς-1.2%) και χρόνια θρομβοεμβολική νόσος (2 ασθενείς-0.8%).

Η πλειοψηφία των ιατρών που συνταγογράφησαν χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία ήταν πνευμονολόγοι (215 ασθενείς-86.3% είχαν συνταγή από πνευμονολόγο, 20 ασθενείς-8% από παθολόγο και 7 ασθενείς-2.8% από καρδιολόγο). Η ειδικότητα του ιατρού, που συνταγογραφούσε οξυγονοθεραπεία, δεν αναγνωρίστηκε σε 7 περιπτώσεις.

Εκατόν τριάντα έξι (136) ασθενείς (54.6%) δεν είχαν λάβει από το θεράποντα ιατρό τους ακριβείς και γραπτές οδηγίες σχετικά με τη χρήση

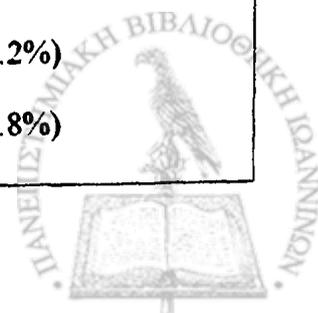


της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας. Επίσης, εκατόν πενήντα επτά (157) ασθενείς (63%) δεν είχαν επίγνωση του ρόλου της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στη συνολική θεραπευτική τους αντιμετώπιση. Η μέση τιμή της δοσολογίας του παρεχόμενου οξυγόνου μέσω του συμπυκνωτή ήταν 2 λίτρα/λεπτό, κυμαινόμενη από 0.5-5 λίτρα/λεπτό.



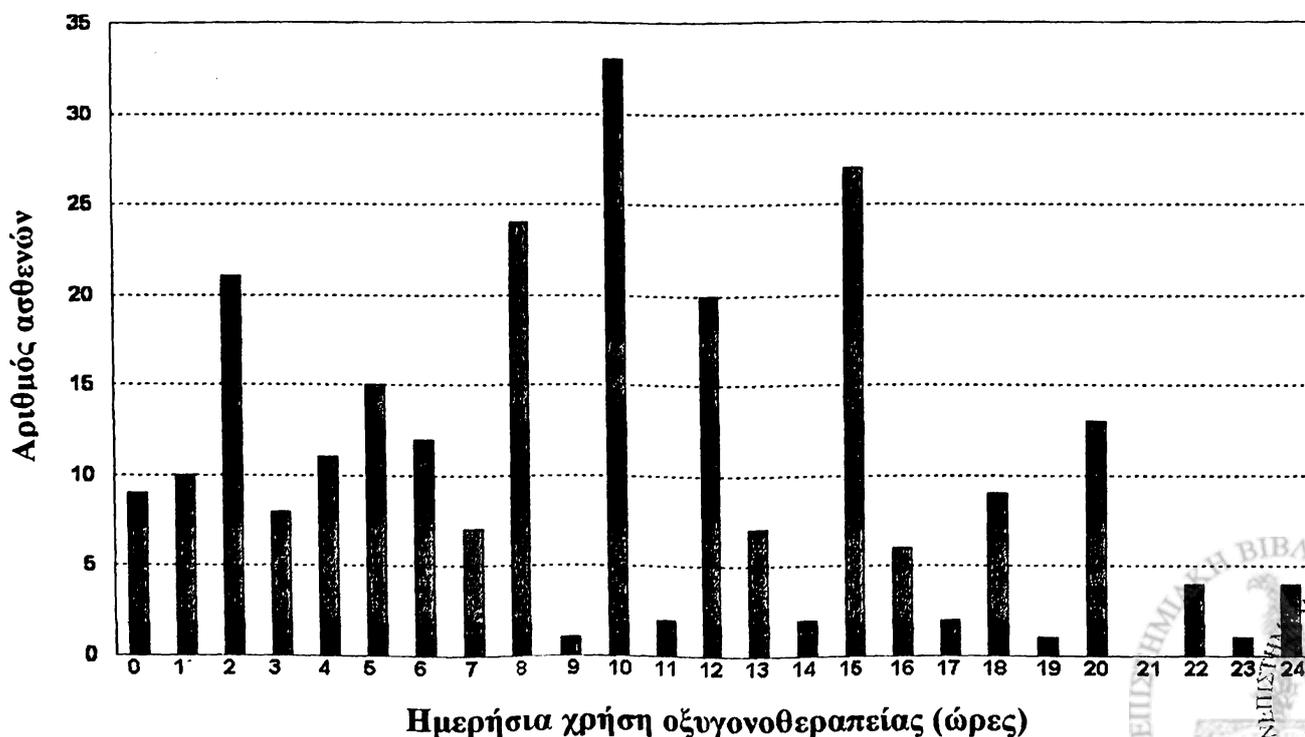
Πίνακας 3.1. Χαρακτηριστικά των ασθενών με βάση το ερωτηματολόγιο που σχεδιάστηκε για την παρούσα μελέτη. Οι αναγραφόμενες τιμές εκφράζονται σε απόλυτους αριθμούς και σε % του συνόλου του δείγματος, καθώς και υπό μορφή μέσου όρου με σταθερές αποκλίσεις.

Σύνολο ασθενών	249
Ηλικία-έτη	74±10
Άρρενες	165 (66.2%)
Θήλειες	84 (33.7%)
Ασθενείς που διαβιούν σε αστικές περιοχές	145 (58.2%)
Ασθενείς που διαβιούν σε αγροτικές περιοχές	104 (41.8%)
Ενεργοί καπνιστές	64 (25.7%)
Πρώην καπνιστές	88 (35.3%)
Μη καπνιστές	97 (39%)
Ασθενείς υπό εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή	118 (47.4%)
Οξυγονοθεραπεία συνταγογραφούμενη από Πνευμονολόγο	215 (86.3%)
Οξυγονοθεραπεία συνταγογραφούμενη από άλλη ιατρική ειδικότητα	27 (10.8%)
Ασθένειες υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία	
- ΧΑΠ	186(74.7%)
- Τελευταίου σταδίου βρογχογενές καρκίνωμα	20(8%)
- Βρογχικό άσθμα	17(6.8%)
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	17(6.8%)
- Περιοριστική πνευμονοπάθεια	4(1.7%)
- Βρογχεκτασίες	3(1.2%)
- Χρόνια θρομβοεμβολική νόσος	2(0.8%)



Οι ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη, ελάμβαναν χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία για μέση περίοδο 22.3 ± 30.11 μηνών (κυμαινόμενοι από 1-300 μήνες). Η μέση ημερήσια χρήση του συμπυκνωτή ήταν 9.7 ± 6.09 ώρες (κυμαινόμενες από 0-24 ώρες). Μόνο 67 ασθενείς (26.9%) χρησιμοποιούσαν αποτελεσματικά την οξυγονοθεραπεία μέσω συμπυκνωτή, δηλαδή εφάρμοζαν το οξυγόνο για τουλάχιστον 15 ώρες το 24ωρο, σύμφωνα με τις ισχύουσες διεθνείς οδηγίες για την ημερήσια διάρκεια της οξυγονοθεραπείας. Η μέση ημερήσια κατανομή της χρήσης του συμπυκνωτή στους ασθενείς της μελέτης παριστάνεται στο Διάγραμμα 3.1.

Διάγραμμα 3.1. Διάγραμμα υπό μορφή στηλών που παρουσιάζει τον αριθμό των ασθενών και την ημερήσια χρήση οξυγονοθεραπείας μέσω συμπυκνωτή.



Η ηλικία των ασθενών δεν παρουσίασε σημαντική συσχέτιση με τη συμμόρφωση των ασθενών στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία ($p=0.4$). Τα δεδομένα από τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας καταδεικνύονται στον Πίνακα 3.2.

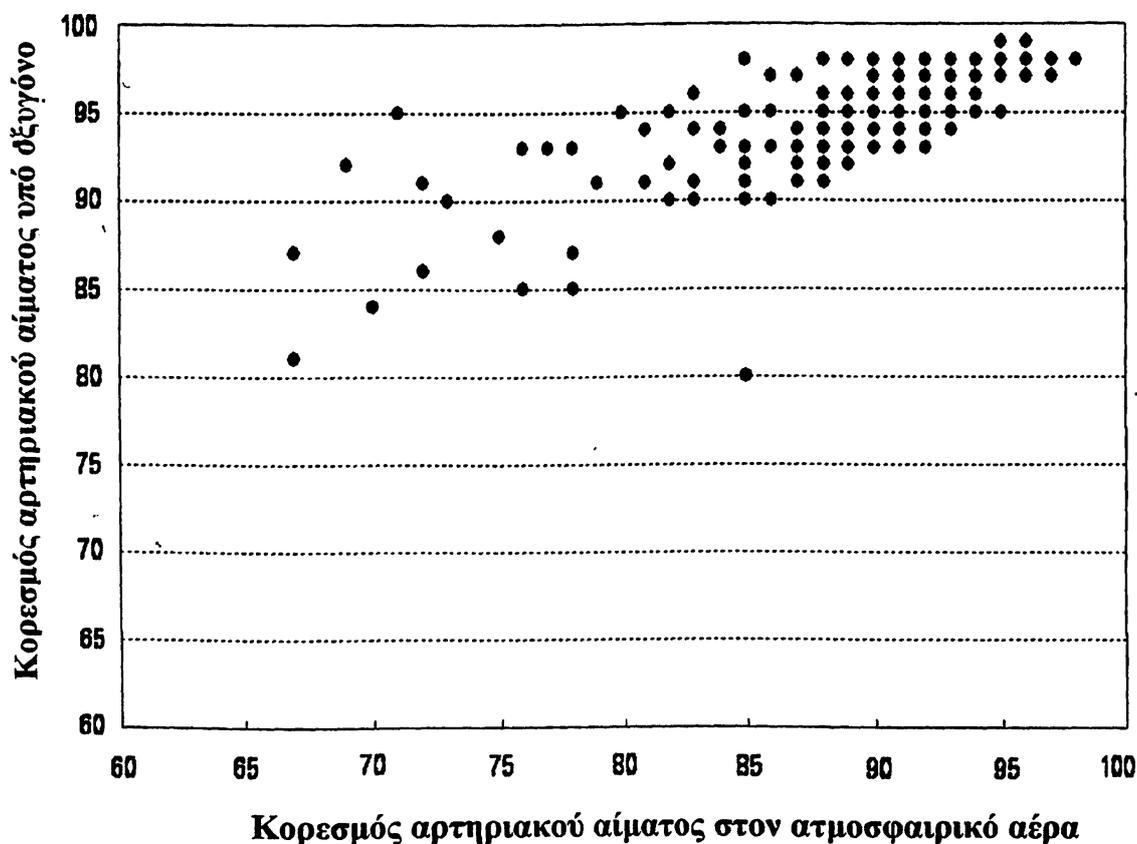
Πίνακας 3.2. Παράμετροι αναπνευστικής λειτουργίας εκπεφρασμένες ως μέση τιμή με σταθερά απόκλιση. Σημειώνεται ότι οι σπιρομετρικοί δείκτες αναφέρονται σε υποομάδα (232 άτομα) του συνολικού δείγματος που πραγματοποίησαν αξιόπιστη σπιρομέτρηση.

SaO ₂ (%) (Ατμοσφαιρικός αέρας)	SaO ₂ (%) (Υπό O ₂)	FVC (λίτρα)	FEV ₁ (λίτρα)	FEV ₁ /FVC (%)	PEF (λίτρα/λεπτό)
89.4 ± 6.09	94.5± 6.78	1.3± 0.51	0.8± 0.38	62.9± 16.51	124.4± 76.55

Στον ατμοσφαιρικό αέρα, ο κορεσμός σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος βρέθηκε σημαντικά ελαττωμένος από τον κορεσμό κατά τη διάρκεια της οξυγονοθεραπείας μέσω συμπυκνωτή ($p<0.001$). Αυτό το σημαντικό αποτέλεσμα της μελέτης αποτυπώνεται και με γραφική παράσταση στο Διάγραμμα 3.2.



Διάγραμμα 3.2. Διάγραμμα υπό μορφή διασποράς με τις τιμές του κορεσμού σε οξυγόνο του αρτηριακού αίματος στον ατμοσφαιρικό αέρα στην τετμημένη και τις τιμές του κορεσμού κατά τη διάρκεια της οξυγονοθεραπείας στην τεταγμένη.



Ο κυριότερος παράγοντας, που επηρέασε τη συμμόρφωση των ασθενών στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, ήταν τα επίπεδα του κορεσμού του αρτηριακού αίματος, τόσο στον ατμοσφαιρικό αέρα, όσο και υπό οξυγόνο. Συγκεκριμένα, όσο υψηλότερο ήταν το επίπεδο του κορεσμού αρτηριακού αίματος, τόσο μειωνόταν στατιστικά σημαντικά ($p < 0.001$) η διάρκεια χρήσης του συμπυκνωτή. Για τις συγκρίσεις μεταξύ των υποομάδων των ασθενών χρησιμοποιήθηκε ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος στον ατμοσφαιρικό αέρα.

Μία αδύνατη, αλλά σημαντική αρνητική συσχέτιση σημειώθηκε μεταξύ των δεικτών FEV_1 (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο) και FVC (δυναμική ζωτική χωρητικότητα) και της συμμόρφωσης στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία ($p = 0.008$ και $p = 0.029$ αντίστοιχα). Αντίθετα, ο λόγος FEV_1/FVC και η PEF (μέγιστη εκπνευστική ροή) δε βρέθηκε να έχουν σημαντική συσχέτιση με τη συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία. Επίσης, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον κορεσμό του αρτηριακού αίματος μεταξύ ανδρών-γυναικών (89.5 ± 6.2 έναντι $89.4 \pm 5.9\%$, $p = 0.93$).

Ωστόσο, η μέση διάρκεια ημερήσιας χρήσης της οξυγονοθεραπείας μέσω συμπυκνωτή ήταν υψηλότερη στις γυναίκες (10.7 ± 6.58 ώρες) από ό,τι στους άνδρες (9.2 ± 5.77 ώρες). Αυτή η διαφορά ήταν οριακά μη στατιστικώς σημαντική ($p = 0.058$). Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος (SaO_2) ήταν μεγαλύτερος στις αστικές περιοχές από ό,τι στις αγροτικές ($90.1 \pm 5.07\%$ έναντι $88.1 \pm 7.09\%$, $p = 0.01$), ενώ αν και η χρήση χρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας βρέθηκε υψηλότερη στις αστικές περιοχές (10.2 ± 5.67 ώρες) από τις αγροτικές περιοχές (9.3 ± 6.48 ώρες), ωστόσο δεν ήταν στατιστικά σημαντική ($p = 0.23$).



Η συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία δεν ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0.88$) μεταξύ των ενεργών καπνιστών (9.8 ± 5.68 ώρες), των πρώην καπνιστών (9.4 ± 5.85 ώρες) και των μη καπνιστών ασθενών (9.8 ± 6.59 ώρες). Επισημαίνεται, ότι κατά τη διάρκεια της παρούσας μελέτης, δεν παρατηρήθηκε κάποιο ατύχημα, που αφορούσε τη συσκευή οξυγόνου (ανάφλεξη και θανάσιμος τραυματισμός του ατόμου), ιδιαίτερα στους ασθενείς με ΧΑΠ, που υποβάλονταν σε οξυγονοθεραπεία και συνέχιζαν την καπνιστική συνήθεια (ενεργοί καπνιστές).

Ένα ακόμη σημαντικό εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν, ότι η χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά μικρότερη από αυτή των ασθενών με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης ($p=0.03$).

Επιπλέον, μία σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ της συμμόρφωσης των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία και της αξιολόγησης της ικανότητας λήψης εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών, σύμφωνα με την κλίμακα που επινοήθηκε από το ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό ($p=0.01$).

Τέλος, η συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία δε διέφερε σημαντικά στους ασθενείς, στους οποίους πνευμονολόγος συνταγογράφησε τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή από αυτούς, που την αγωγή συνταγογράφησαν ιατροί άλλων ειδικοτήτων (9.9 ± 6.06 ώρες έναντι 8.6 ± 5.88 ώρες, $p=0.3$).

Τα αποτελέσματα, που αφορούν τη συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία σε υποομάδες του συνολικού δείγματος ασθενών, παρουσιάζονται περιεκτικά στον Πίνακα 3.3.



Πίνακας 3.3. Συμμόρφωση στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία υποομάδων ασθενών του συνολικού δείγματος (η συμμόρφωση εκφράζεται ως μέσες τιμές ημερήσιας διάρκειας χρήσης οξυγόνου με σταθερά απόκλιση).

Υποομάδες ασθενών	Συμμόρφωση (ώρες/ημέρα)
Σύνολο ασθενών	9.7 ± 6.09
Άρρενες	9.2 ± 5.77
Θήλειες	10.7 ± 6.58
Ασθενείς αστικών περιοχών	10.2 ± 5.67
Ασθενείς αγροτικών περιοχών	9.3 ± 6.48
Καπνιστές	9.8 ± 5.68
Πρώην καπνιστές	9.4 ± 5.85
Μη καπνιστές	9.8 ± 6.59
Ασθενείς στους οποίους πνευμονολόγος συνταγογράφησε οξυγόνο	9.9 ± 6.06
Ασθενείς στους οποίους ιατροί άλλων ειδικοτήτων συνταγογράφησαν οξυγόνο	8.6 ± 5.88



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1. Κριτικές επισημάνσεις από τη βιβλιογραφία

Η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία είναι ευρέως αποδεκτή ως το μόνο αποτελεσματικό θεραπευτικό μέσο σε ασθενείς, που πάσχουν από χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια στα πλαίσια κυρίως της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Συγκεκριμένα, έχει αποδειχθεί ωφέλιμη σε ασθενείς υπό ΧΑΠ σε σταθερή κατάσταση με σοβαρού βαθμού ημερήσια υποξυγοναιμία ($PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$ στον ατμοσφαιρικό αέρα), σε ασθενείς με PaO_2 55-59 mmHg και μία από τις παρακάτω παθολογικές καταστάσεις: πνευμονική υπέρταση, περιφερικό οίδημα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και πολυκυτταραιμία ($Ht > 55\%$) και σε ασθενείς με PaO_2 60 mmHg στον ατμοσφαιρικό αέρα και πιθανότητα υποξαιμίας στην άσκηση ή στον ύπνο [1].

Η χρησιμοποίηση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας για ασθενείς με ΧΑΠ και υποξυγοναιμία με ή χωρίς υπερκαπνία οικοδομήθηκε στα αποτελέσματα των δύο κλασικών μελετών (Nocturnal Oxygen Therapy Trial και Medical Research Council), που εκπονήθηκαν μεταξύ 1970-1980. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα των δύο μελετών, η επιβίωση των ασθενών με ΧΑΠ και αναπνευστική ανεπάρκεια αυξάνεται με τη συνεχή χορήγηση οξυγόνου για πάνω από 15 ώρες το 24ωρο, συμπεριλαμβανομένων και των ωρών ύπνου [2,3].

Επίσης, η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία έχει ευεργετική επίδραση στις αιμοδυναμικές παραμέτρους της πνευμονικής κυκλοφορίας, σταθεροποιώντας και μερικές φορές αναστρέφοντας την εξέλιξη της πνευμονικής υπέρτασης, συμβάλλοντας έτσι στη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής [4,5].



Οι συνθήκες εφαρμογής της χρόνιας οξυγονοθεραπείας είναι συγκερασμός πολλών παραγόντων, που εξαρτώνται από την ιατρική πλευρά (η ιατρική ειδικότητα που συνταγογραφεί το οξυγόνο και παρακολουθεί τον ασθενή, η σωστή επιλογή των ασθενών, οι διαθέσιμες πηγές οξυγόνου), από τους ίδιους τους ασθενείς (συμμόρφωση στις οδηγίες του οξυγόνου) και από το συνδυασμό των δύο πλευρών (ιατρού και ασθενούς) (παρακολούθηση, έλεγχος και διορθωτικές επεμβάσεις), έτσι, ώστε να υπάρχει πραγματικό όφελος (αύξηση της επιβίωσης με βελτίωση της κατάστασης και ποιότητας ζωής του ασθενούς, μείωση του κόστους).

Τα κριτήρια εισαγωγής στην οξυγονοθεραπεία, όπως παραθέτονται αναλυτικά στο Γενικό μέρος (Κεφάλαιο 3.7), έχουν κατοχυρωθεί στις περισσότερες χώρες σε εθνικό επίπεδο ή από επιστημονικές εταιρείες, όπως στη χώρα μας [6,7]. Η ισχύς των κριτηρίων είναι αναγκαία προϋπόθεση, αλλά δεν εξασφαλίζει τη σωστή εφαρμογή της χρόνιας οξυγονοθεραπείας, έτσι ώστε να εμφανιστούν τα προσδοκώμενα αποτελέσματα.

Η **συμμόρφωση** των ασθενών στις οδηγίες είναι καθοριστικής σημασίας παράμετρος στη σωστή εφαρμογή της χρόνιας οξυγονοθεραπείας. Εξαρτάται από παράγοντες, που αφορούν τον ίδιο τον ασθενή (βαρύτητα συμπτωμάτων, υποκείμενη νόσος, φύλο και ηλικία, κάπνισμα), το σύστημα περίθαλψης (ο ρόλος του ιατρού στη συνταγογράφηση, στην παρακολούθηση και εκπαίδευση του ασθενούς) και ακόμη από τεχνικά ζητήματα (ο τύπος της συσκευής χορήγησης οξυγόνου στο σπίτι, η χρησιμοποίηση υλικών εξοικονόμησης οξυγόνου, ο συνδυασμός με άλλα θεραπευτικά μέσα, όπως ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός). Η εκπαίδευση των ασθενών και η ενημέρωσή τους,



για ό,τι αφορά την οξυγονοθεραπεία, αυξάνει τη συμμόρφωσή τους στην εφαρμογή της [8,9].

Η **ειδικότητα του ιατρού**, που συνταγογραφεί το οξυγόνο, παίζει ρόλο, τόσο στη σωστή επιλογή και εκτίμηση των ασθενών, όσο και στη σωστή καθοδήγηση για τη χρόνια οξυγονοθεραπεία. Η χορήγηση οξυγόνου από πνευμονολόγο φαίνεται ότι αυξάνει τη συμμόρφωση των ασθενών ως προς τις ώρες λήψης του οξυγόνου [10,11].

Επεισόδια υποξυγοναιμίας εξακολουθούν να εμφανίζονται στους ασθενείς υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία. Συνδυάζονται με τις καθημερινές δραστηριότητες και κυρίως με τον ύπνο. Το σύνολο των υποξυγοναιμικών επεισοδίων ως προς τη διάρκεια και τη βαρύτητα είναι μικρότερο με τη λήψη οξυγόνου, αλλά η εμπειρική αύξηση της ροής οξυγόνου μπορεί να προκαλέσει αύξηση της $PaCO_2$, κυρίως στους υπερκαπνικούς ασθενείς [12,13].

Επομένως ο **περιοδικός έλεγχος** των ασθενών είναι απαραίτητος το πρώτο διάστημα της έναρξης της οξυγονοθεραπείας για την πιστοποίηση της μόνιμης υποξυγοναιμίας και μακροπρόθεσμα για τον έλεγχο της ποιότητας της οξυγονοθεραπείας στην εγρήγορση και στον ύπνο με καταγραφή του κορεσμού αρτηριακού αίματος για τη διόρθωση της ροής ή την αλλαγή της πηγής οξυγόνου.

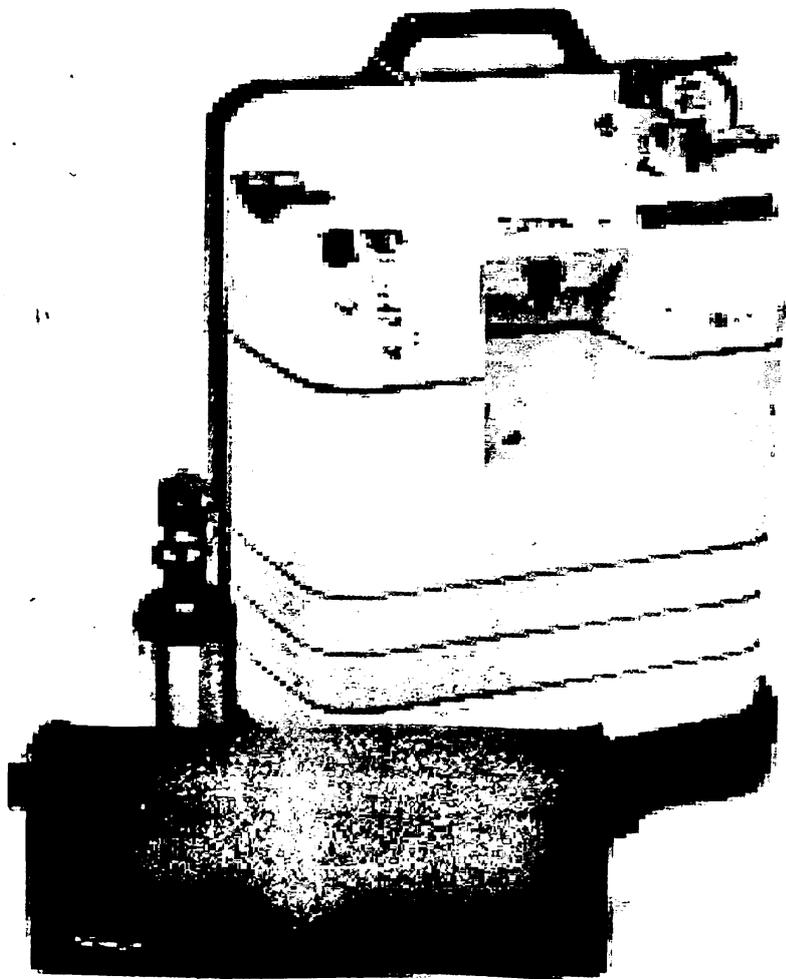
Η **πηγή**, που κυρίως χρησιμοποιείται για τη χρόνια οξυγονοθεραπεία στο σπίτι, στην πλειοψηφία των χωρών, είναι ο συμπυκνωτής και λιγότερο οι φιάλες αέριου οξυγόνου και το υγρό οξυγόνο [14]. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ο εμπλουτισμός του εισπνεόμενου O_2 με NO βελτιώνει την οξυγόνωση και την πνευμονική κυκλοφορία στους ασθενείς υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία, ενώ η εισπνοή μίγματος



He/O₂ βελτιώνει την ανταλλαγή των αερίων στην έξαρση της νόσου [15,16].

Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσεται η έρευνα για την κατασκευή φορητών πηγών οξυγόνου, που να ανεφοδιάζονται από τους συμπυκνωτές. Πιθανόν στο μέλλον, η κατασκευή τέτοιων πηγών ίσως και με τον εμπλουτισμό του εισπνεόμενου οξυγόνου να βελτιώσουν τις συνθήκες της χρόνιας οξυγονοθεραπείας (Εικόνα 16).





Εικόνα 16. Σταθερός και φορητός συμπυκνωτής.

Οι ασθενείς με ΧΑΠ και αναπνευστική ανεπάρκεια έχουν κακή πρόγνωση ως προς την επιβίωση. Ο FEV₁, ο BMI, η ηλικία και η σταθερή υποξυγοναιμία παρά τη χρόνια οξυγονοθεραπεία επηρεάζουν την επιβίωση, ενώ η υπερκαπνία εφόσον διατηρείται σε «ανεκτά όρια» δε φαίνεται να έχει σημαντικές επιπτώσεις [17].

Στους ασθενείς με σταθερή κατάσταση της νόσου η προσθήκη της μη επεμβατικής μηχανικής υποστήριξης της αναπνοής μπορεί να διορθώσει τη διαταραχή στην ανταλλαγή των αερίων και να βελτιώσει την τιμή των PaO₂, PaCO₂ την ημέρα, να ανακουφίσει τη λειτουργία των αναπνευστικών μυών, να αυξήσει την απόδοση στην άσκηση και να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου και τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, παράλληλα με την οξυγονοθεραπεία, μειώνει τον αριθμό των νοσηλειών και τις εισαγωγές στη ΜΕΘ. Η επίπτωσή του στην επιβίωση μακροπρόθεσμα δεν είναι ακόμη γνωστή, φαίνεται όμως ότι για τους ασθενείς με ΧΑΠ είναι συγκρίσιμη με αυτή των ασθενών των δύο κλασικών μελετών NOTT και MRC [18].

Η χρήση του μη επεμβατικού μηχανικού αερισμού στους ασθενείς υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία δεν έχει ακόμη καταλήξει σε ομοφωνία, κυρίως εξαιτίας του κόστους και της κακής πρόγνωσης των ασθενών σε αυτό το στάδιο της νόσου [19]. Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός μπορεί να χρησιμοποιηθεί κατά τη διάρκεια του ύπνου σε αυτή την κατηγορία των ασθενών, εφόσον έχει διαπιστωθεί σταθερή ημερήσια υπερκαπνία και σημαντικός νυχτερινός υποαερισμός που δε διορθώνονται με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία, παρά την προσεκτική ρύθμιση της ροής του οξυγόνου [20].



Όπως προαναφέρθηκε, η αποτελεσματικότητα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας εξαρτάται από τη διάρκεια της καθημερινής χρήσης. Έχει καταδειχθεί ότι το οξυγόνο θα πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον 15 ώρες το 24ωρο για να επιτευχθούν τα ευεργετικά του αποτελέσματα [1]. Επομένως, η συμμόρφωση των ασθενών σ'αυτού του είδους τη μακροχρόνια θεραπεία αποτελεί ζήτημα κεφαλαιώδους σημασίας για την αποτελεσματική εφαρμογή της.

Αρκετές μελέτες, σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών που υποβάλλονται σε χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία, έχουν διεξαχθεί σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, καταγράφοντας τη συμμόρφωση σε ποσοστά μεταξύ 45-65% [10, 21-24]. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών αφορούν ασθενείς, που συνήθως έχουν συμπεριληφθεί σε οργανωμένα προγράμματα φροντίδας και παρακολούθησης, τα οποία ακολουθούν τις κατευθυντήριες διεθνώς θεσπισμένες οδηγίες για τη συνταγογράφηση και τη χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας [14].

Ελάχιστες μελέτες έχουν διεξαχθεί σε χώρες, που, είτε δεν εφαρμόζονται οι διεθνείς οδηγίες σχετικά με τη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, είτε δε διαθέτουν οργανωμένα προγράμματα φροντίδας, εκπαίδευσης και ενημέρωσης των ασθενών με ΧΑΠ για ό,τι αφορά τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή. Η Ελλάδα, λοιπόν είναι μια από αυτές τις χώρες, όπου υπάρχει έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τη συμμόρφωση των ασθενών στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία.

Γι'αυτό το σκοπό αποφασίστηκε η διεξαγωγή μιας μελέτης, που επικεντρώθηκε αποκλειστικά στην αξιολόγηση της συμμόρφωσης των ασθενών υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία μέσω συμπυκνωτή (η κύρια πηγή οξυγόνου που χρησιμοποιείται πλέον σήμερα) και στον προσδιορισμό



πιθανών παραγόντων, που την επηρεάζουν. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε για πρώτη φορά στην Ελλάδα και συγκεκριμένα στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Μία προηγούμενη μελέτη στην Ελληνική επικράτεια και συγκεκριμένα στην Κρήτη πραγματοποιήθηκε το ζήτημα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας, η οποία χορηγούνταν μέσω φιαλών συμπιεσμένου αέριου οξυγόνου [25].

4.2. Παρατηρήσεις στα ευρήματα της μελέτης

Η στατιστικώς σημαντική διαφορά, που σημειώθηκε μεταξύ του κορεσμού του αρτηριακού αίματος προ και μετά τη χορήγηση του οξυγόνου (Πίνακας 3.2., Διάγραμμα 3.2), καθώς επίσης και η ισχυρή συσχέτιση μεταξύ των δύο αυτών παραμέτρων, επιβεβαιώνει και καταδεικνύει το σημαίνοντα ρόλο της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στην χρόνια σοβαρή υποξαιμία, απότοκο κυρίως της ΧΑΠ. Επομένως, η διερεύνηση διαφόρων πτυχών σχετικά με την προσαρμογή των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία είναι εξαιρετικά σημαντική.

Η μέση διάρκεια ημερήσιας χρήσης του οξυγόνου από τους ασθενείς ήταν σχεδόν το 65% της ελάχιστης προβλεπόμενης διάρκειας, βάσει των διεθνών οδηγιών (9.7 ± 6.09 ώρες), ενώ 25.7% των ασθενών που ελάμβαναν οξυγόνο ήταν ενεργοί καπνιστές.

Τα παραπάνω ευρήματα ήταν παρόμοια με αυτά, που αναφέρθηκαν στη μοναδική, προ της παρούσας, διεξαχθείσα μελέτη στον Ελληνικό χώρο το έτος 1998 [25]. Ιδιαίτερα, από τη μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη, διαπιστώθηκε ότι η συμμόρφωση των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία μέσω των κυλίνδρων συμπιεσμένου αέριου οξυγόνου ήταν 25% (δηλαδή το 25% των ασθενών χρησιμοποιούσε τη συσκευή



>15 ώρες την ημέρα), καθώς επίσης ότι ένα σημαντικό ποσοστό αυτών (29%) ήταν ενεργοί καπνιστές.

Παρόλο που τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης δεν μπορεί να συγκριθούν άμεσα με την προηγούμενη, η συμμόρφωση των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία στη Βορειοδυτική Ελλάδα δε βελτιώθηκε σημαντικά σε σχέση με τα ευρήματα της προηγούμενης ελληνικής μελέτης. Ωστόσο, το γεγονός, ότι το σύνολο των μελετηθέντων ασθενών επωφελήθηκε από τη σύγχρονη συσκευή παροχής οξυγόνου (συμπυκνωτής), ενισχύει την ανάγκη για πιο ενδεδειγμένη διερεύνηση σχετικά με τα αίτια της μη ικανοποιητικής συμμόρφωσης των ασθενών στη χρόνια οξυγονοθεραπεία.

Παρατηρήθηκε σημαντικά αρνητική συσχέτιση μεταξύ της ημερήσιας κατανάλωσης οξυγόνου και των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας (FEV_1 , FVC) και ιδιαίτερα του κορεσμού αρτηριακού αίματος (SaO_2). Δηλαδή, όσο υψηλότερο ήταν το επίπεδο κορεσμού του αρτηριακού αίματος, τόσο μειωνόταν σημαντικά η διάρκεια χρήσης του συμπυκνωτή. Παρόλο σημαντική, αυτή η συσχέτιση ήταν σχετικά αδύνατη, καταδεικνύοντας, ότι και άλλοι παράγοντες, εκτός της ανάγκης για επιπρόσθετη χορήγηση οξυγόνου, επηρεάζουν τη συμμόρφωση.

Επιπλέον, θα πρέπει να ληφθεί υπόψη, ότι οι σπιρομετρικοί δείκτες FEV_1 και FVC χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη ως απόλυτες τιμές. Ενδεχομένως, η ισχύς των συσχετίσεων να αυξανόταν, αν οι τιμές των παραμέτρων εκφράζονταν ως ποσοστά των προβλεπόμενων τιμών. Ωστόσο, οι συσχετίσεις μεταξύ της συμμόρφωσης στην οξυγονοθεραπεία και των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας επιβεβαιώνουν την ισχύουσα άποψη ότι η συμμόρφωση συνδέεται άμεσα με τη βαρύτητα της νόσου [23,26,27].

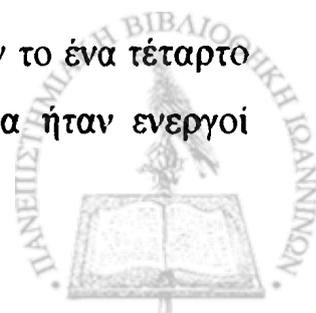


Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος ήταν σχεδόν ταυτόσημος στους άνδρες και τις γυναίκες, αλλά καταγράφηκε υψηλότερη συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία στις γυναίκες (10.7 ± 6.58 ώρες έναντι 9.2 ± 5.77 των ανδρών, οριακώς σημαντική συσχέτιση $p=0.058$), όπως καταδείχθηκε και σε προηγούμενες μελέτες [25,28]. Αφού η βαρύτητα της νόσου δεν επέδρασε στη συσχέτιση, οι διαφορές που βρέθηκαν στην ημερήσια χρήση της οξυγονοθεραπείας μπορεί να εκφράζουν διαφορές στον τρόπο ζωής και στις κοινωνικές συνήθειες, σύμφωνα με τις οποίες οι γυναίκες καταναλώνουν το μεγαλύτερο μέρος των καθημερινών δραστηριοτήτων τους στο σπίτι χρησιμοποιώντας έτσι περισσότερες ώρες το οξυγόνο.

Οι ενεργοί καπνιστές, οι πρώην και μη καπνιστές δε διέφεραν μεταξύ τους, όσον αφορά τη συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία. Παρατηρήθηκε, οι πρώην καπνιστές να χρησιμοποιούν τη συσκευή του συμπυκνωτή ελαφρώς λιγότερες ώρες καθημερινά σε σχέση με τις υπόλοιπες ομάδες ασθενών (9.4 ± 5.85 ώρες). Μήπως αυτό το γεγονός είναι ένδειξη, ότι οι ιατρικές οδηγίες δεν είναι αρκετά αποτελεσματικές στην περίπτωση της χρόνιας οξυγονοθεραπείας, παρά τον υψηλό βαθμό υπακοής που επιδεικνύουν στις ιατρικές συστάσεις που αφορούν τη διακοπή του καπνίσματος?

Επίσης, στη μελέτη παρατηρήθηκε ότι το 52.6% των ασθενών δεν είχε λάβει τις ενδεδειγμένες γραπτές οδηγίες περί της χρησιμοποίησης της οξυγονοθεραπείας, ενώ το 63% δεν είχε επίγνωση της σημασίας της χρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας στη συνολική θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου.

Επιπλέον, δε θα πρέπει να υποεκτιμηθεί ότι σχεδόν το ένα τέταρτο των ασθενών υπό χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία ήταν ενεργοί



καπνιστές. Αυτό το ποσοστό ήταν ουσιαστικά υψηλότερο από αυτά προηγούμενων μελετών, που κυμαίνονται πλησίον του 20%, και συγκρίσιμο μόνο με την προηγούμενη της παρούσας ελληνική μελέτη [25,29,30]. Τα οφέλη της χρόνιας οξυγονοθεραπείας στους ενεργούς καπνιστές ασθενείς με ΧΑΠ είναι αμφίβολα, δεδομένων και των κινδύνων, που ενυπάρχουν και έχουν αναφερθεί στο Γενικό μέρος (Κεφάλαιο 3.11), για όλα τα είδη συσκευών παροχής.

Ιδιαίτερη μνεία έγινε πρόσφατα από τον Lacasse Y. και συν. για τα προβλήματα που δημιουργούνται και τα ερωτήματα που εγείρονται, σχετικά με τη χρησιμοποίηση του οξυγόνου από τους «εν ενεργεία» καπνιστές, στο έγκυρο Πνευμονολογικό περιοδικό Thorax [31]. Η αφορμή για τη συγγραφή αυτού του κριτικού άρθρου ήταν ο θάνατος από εγκαύματα και εισπνοή τοξικών ατμών δύο ασθενών, ενεργών καπνιστών, που χρησιμοποιούσαν παράλληλα το συμπυκνωτή.

Το οξυγόνο δεν είναι εκρηκτική ουσία, άποψη που έρχεται σε αντίθεση με τη θεώρηση των απλών ανθρώπων. Μάλλον, αυτό επιταχύνει την καύση και επομένως εγκυμονεί κινδύνους πρόκλησης πυρκαγιάς. Αρκετές αναφορές υπάρχουν στη βιβλιογραφία σχετικά με τα εγκαύματα, που προκαλούνται από τη χρήση του οξυγόνου από ενεργούς καπνιστές. Σπάνια, έχουν αναφερθεί θάνατοι. Οι συγγραφείς μελετών που αναφέρουν ότι κανείς από τους συμμετέχοντες υπό οξυγονοθεραπεία δεν κάπνιζε, μάλλον δεν είναι αρκετά ενήμεροι της κατάστασης των ασθενών τους, κατά τους συγγραφείς του κριτικού άρθρου.

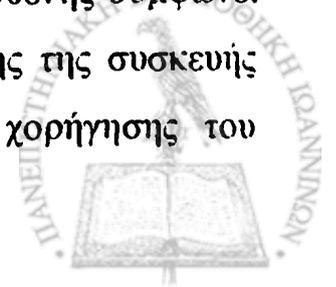
Οι ενεργοί καπνιστές λαμβάνουν οξυγόνο, γιατί οι θεράποντες ιατροί το συνταγογραφούν. Γιατί, όμως γίνεται αυτό? Μία πιθανή εξήγηση, βάσει της μελέτης «ορόσημο» για τη χρόνια οξυγονοθεραπεία (Medical Research Council), ήταν ότι το κάπνισμα δε συμπεριλήφθηκε



στα κριτήρια αποκλεισμού της μελέτης, ακόμη και αν, λίγο πριν την έναρξη της μελέτης, οι ασθενείς «παροτρύνθηκαν να διακόψουν το κάπνισμα». Άλλη εξήγηση, που δίνεται είναι, ότι μέχρι και σήμερα, οι οδηγίες των διεθνών οργανισμών (Αμερικανική, Ευρωπαϊκή και Βρετανική Πνευμονολογική Εταιρεία), σχετικά με τη συνταγογράφηση οξυγόνου σε ενεργούς καπνιστές, είναι ανύπαρκτες ή στην καλύτερη των περιπτώσεων, ασαφείς [32,33].

Η Πνευμονολογική Κλινική, την οποία οι ανωτέρω συγγραφείς διευθύνουν, έχει ζητήσει συμβουλές νομικών, σχετικά με το τόσο λεπτό ζήτημα της συνταγογράφησης και παροχής οξυγόνου σε ασθενείς με ΧΑΠ που καπνίζουν αδειαιέπτως. Τα εύλογα ερωτήματα που τίθενται είναι τα ακόλουθα: α) Ποια είναι η ευθύνη του προγράμματος της φροντίδας «κατ'οίκον» και εν συνεχεία της συγκεκριμένης Πνευμονολογικής Κλινικής στην περίπτωση που συμβούν τέτοιου είδους ατυχήματα και β) αν μπορεί να αποσυρθεί η συσκευή παροχής οξυγόνου και να διακοπεί η συνολική φροντίδα «κατ'οίκον» στους ασθενείς με ΧΑΠ που συνεχίζουν την καπνιστική συνήθεια.

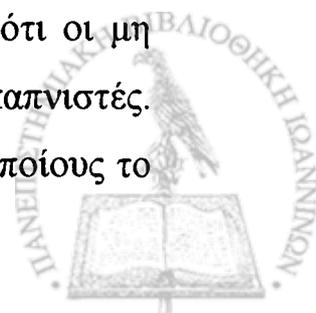
Για τη συνταγογράφηση οξυγόνου ακολουθείται μία συγκεκριμένη διαδικασία, που αξιολογεί, αν η θεραπεία που ήδη λαμβάνει ο ασθενής, είναι επαρκής και η μέγιστη δυνατή και αν πραγματικά η οξυγονοθεραπεία ενδείκνυται. Αυτό αποτελεί την ευθύνη του θεράποντος ιατρού. Κατά τη διάρκεια αυτής της εκτίμησης, οι ασθενείς ρωτούνται για την καπνιστική συνήθεια, την οποία θα πρέπει να αποκαλύψουν με κάθε ειλικρίνεια. Αυτή ακριβώς είναι η ευθύνη του ασθενούς. Ο ιατρός οφείλει να ενημερώνει τον ασθενή για τους κινδύνους, που ελλοχεύουν από την οξυγονοθεραπεία και να λαμβάνει διαβεβαίωση, ότι ο ασθενής συμφωνεί να συμμορφωθεί με τους κανόνες ασφάλειας της χρήσης της συσκευής παροχής οξυγόνου. Εφόσον η συνταγογράφηση της χορήγησης του



οξυγόνου διατηρείται, ενώ ο ασθενής καπνίζει, οι ανωτέρω συγγραφείς, λαμβάνοντας υπόψη τις συστάσεις των νομικών συμβούλων, δίνουν γραπτές οδηγίες ασφάλειας στους ασθενείς τους, όσον αφορά τον τρόπο χρήσης του συμπυκνωτή, καθώς επίσης ζητούν από τους ασθενείς τους να υπογράψουν σε έντυπο, στο οποίο αναγράφεται η αποδοχή των κινδύνων πυρκαγιάς και η συγκατάθεση για περαιτέρω λήψη της οξυγονοθεραπείας. Η κλινική είναι τότε υπεύθυνη για τη διανομή μιας μη ελαττωματικής συσκευής οξυγόνου, που να είναι εναρμονισμένη με τις τοπικές διατάξεις.

Μόνο οι ιατροί πρέπει να αποφασίζουν για τη διακοπή της οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον». Η απόφαση δεν πρέπει να στηρίζεται σε μεροληπτικούς λόγους. Μερικοί μπορεί να θεωρούν το κάπνισμα ως μειονέκτημα. Η απόσυρση της συσκευής οξυγόνου μπορεί να θεωρηθεί ως παραβίαση της χάρτας των δικαιωμάτων που τίθενται σε ισχύ σε πολλές αναπτυγμένες χώρες. Η μόνη δικαιολογία, που οι ιατροί μπορούν να διατυπώσουν με σκοπό την άρνηση της οξυγονοθεραπείας στους καπνιστές, είναι η πραγματική συνεισφορά της στην υγεία και ασφάλεια των μη καπνιστών ασθενών. Ανώφελες παρεμβάσεις τέτοιου είδους μάλλον φθίνουν, όπως επίσης και εκείνες που συνοδεύονται με ανεπιθύμητους κινδύνους.

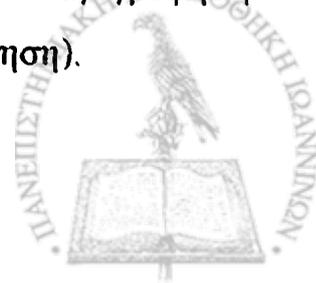
Υπό αυτή την έποψη, υπάρχουν αραιές, αλλά πειστικές αποδείξεις ότι το κάπνισμα καθορίζει τη βαρύτητα της δευτεροπαθούς πολυερυθραιμίας σε ασθενείς με υποξαιμική ΧΑΠ και ότι εμποδίζει (το κάπνισμα) τη διόρθωσή της με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία «κατ'οίκον» [34]. Βέβαια, η δευτεροπαθής πολυερυθραιμία αποτελεί μία μόνο παράμετρο της έκβασης, και από τη μελέτη δε διαπιστώθηκε ότι οι μη καπνιστές υπό οξυγονοθεραπεία ζουν περισσότερο από τους καπνιστές. Ωστόσο, αυτή η μελέτη κατέδειξε, ότι οι μηχανισμοί, με τους οποίους το



οξυγόνο επιτελεί τη λειτουργία του, αναστέλλονται από το κάπνισμα. Δυστυχώς, η λογική άποψη, ότι οι μη καπνιστές υπό οξυγονοθεραπεία έχουν καλύτερα αποτελέσματα από τους ενεργούς καπνιστές, δεν πρόκειται να αποδειχθεί ποτέ, γιατί χρειάζονται τυχαιοποιημένες και ελεγχόμενες μελέτες.

Παρά τις ανωτέρω θεωρήσεις, η παροχή οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον» σε ενεργούς καπνιστές είναι δύσκολο ζήτημα. Δε μπορεί να δοθούν σαφείς και σταθερές συστάσεις, παρά μόνο υποδείξεις. Πρώτον, οι καπνιστές σε σταθερή κατάσταση δεν θα εξετάζονται για πιθανή ανεύρεση υποξαιμίας στην ηρεμία. Πριν τη λήψη αερίων αρτηριακού αίματος πρέπει να σταθμίζονται τα πλεονεκτήματα της οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον» από τους κινδύνους. Αν ο ιατρός αντιλαμβάνεται μη συμμόρφωση του ασθενούς με τις οδηγίες ασφάλειας της συσκευής και συνέχιση της καπνιστικής συνήθειας, τότε είναι απόλυτα και ιατρικά δικαιολογημένο να μη συνταγογραφήσει την οξυγονοθεραπεία.

Δεύτερον, η ένδειξη οξυγονοθεραπείας θα πρέπει να εξακριβωθεί, πριν αυτή προσφερθεί στον ασθενή. Παρόλο που οι κατεθυντήριες οδηγίες για την οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΑΠ έχουν γίνει αποδεκτές παγκοσμίως, εντούτοις οι άσκοπες συνταγογραφήσεις δεν είναι ασυνήθιστες [35,36]. Δυστυχώς, οι οδηγίες των επιστημονικών εταιρειών που αφορούν τις ενδείξεις της οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον» για άλλες περιπτώσεις, εκτός από τη σοβαρή καθημερινή υποξαιμία λόγω ΧΑΠ, είναι συχνά ανακριβείς [37]. Γι'αυτό προτείνεται να επανεξεταστούν και να επανακαθοριστούν οι ενδείξεις της χρόνιας οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον» που δε βασίζονται σε αποδείξεις (evidence-based), και ιδιαίτερα στους ενεργούς καπνιστές (για παράδειγμα, η συνταγογράφηση οξυγόνου για τη διόρθωση του αποκορεσμού από την άσκηση).



Τρίτον, η συστηματική επανεκτίμηση, μετά την αρχική συνταγογράφηση οξυγόνου στα πλαίσια μιας παρόξυνσης της νόσου, είναι υποχρεωτική. Με δεδομένη την πιθανότητα επανέναρξης του καπνίσματος μετά από διάστημα αποχής, λόγω της νοσηλείας, η απόφαση για εξιτήριο του ασθενούς και χρησιμοποίηση οξυγόνου «κατ'οίκον» είναι ακόμη περισσότερο δύσκολη, ιδιαίτερα σ' αυτή την περίπτωση, πόσο δε μάλλον όταν υπάρχει εκσεσημασμένη υποξαιμία. Ευτυχώς, τουλάχιστον 30% των ασθενών, που πληρούν τα κριτήρια για χρήση οξυγόνου μετά από ένα μήνα σταθερής κατάστασής τους, δεν πληρούν πλέον αυτά μετά από 3 μήνες παρακολούθησης [38].

Τα τελευταία 25 χρόνια πραγματοποιήθηκαν σημαντικά επιτεύγματα στην αντιμετώπιση των χρόνιων νοσημάτων. Η αποτελεσματικότητα των θεραπευτικών μέσων στην ελάττωση των συμπτωμάτων της ΧΑΠ προήλθε από τυχαιοποιημένες μελέτες. Ένα τέτοιό θεραπευτικό μέσο είναι και η οξυγονοθεραπεία «κατ'οίκον», που θεωρείται τριτοβάθμια θεραπεία-πρόληψη για τη νόσο. Η πρόωμη ανίχνευση και παρέμβαση σε άτομα υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση των όψιμων συνεπειών της νόσου (δευτεροβάθμια πρόληψη) και η συνεχής αντικαπνιστική εκστρατεία (πρωτοβάθμια πρόληψη) δεν θα πρέπει ποτέ να παραμελούνται. Η διακοπή του καπνίσματος εμπεριέχεται στις δύο τελευταίες κατηγορίες παρέμβασης. Ειδάλλως, το κόστος-αποτελεσματικότητα της τριτοβάθμιας θεραπευτικής παρέμβασης (οξυγονοθεραπεία) θα διακινδυνευόταν.

Η συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία είχε σημαντική συσχέτιση με την ικανότητα λήψης των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών και κορτικοστεροειδών. Παρόλο που η κλίμακα επάρκειας λήψης των εισπνεόμενων σκευασμάτων καθορίστηκε αυθαίρετα, θα πρέπει να τονιστεί, ότι το ίδιο πεπειραμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό



κατηγοριοποίησε όλους τους ασθενείς. Επομένως, η υποκειμενικότητα περιορίστηκε στον ελάχιστο δυνατό βαθμό. Από αυτή τη συσχέτιση προκύπτει ότι η υψηλότερη συμμόρφωση στους ασθενείς με ικανοποιητική λήψη των εισπνεόμενων σκευασμάτων, είτε αποτελεί αποδεικτικό στοιχείο για συνεχή και αναλυτική εκπαίδευση των ασθενών για τις μορφές της θεραπευτικής αγωγής (εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά, κορτικοστεροειδή και χρόνια οξυγονοθεραπεία), είτε συνδέεται με προσωπικά χαρακτηριστικά ή και τα δύο. Αξίζει να επισημανθεί, ότι η συμμόρφωση των ασθενών με ΧΑΠ στις εισπνεόμενες μορφές της θεραπευτικής αγωγής της νόσου, και κατά συνέπεια η ορθή εφαρμογή τους, κυμαίνεται στο 57% [39].

Η συμμόρφωση στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών, που κατοικούσαν μόνιμα σε αστικές και αυτών, που διέμεναν σε αγροτικές περιοχές. Παρόμοια ευρήματα προέκυψαν και στην ελληνική μελέτη, που πραγματοποιήθηκε στην Κρήτη [25]. Ωστόσο, παρατηρήθηκε μεγαλύτερη (όχι στατιστικώς σημαντική) καθημερινή χρήση του συμπυκνωτή στους κατοίκους των αστικών περιοχών (10.2 ± 5.67 ώρες έναντι 9.3 ± 6.48 ωρών των ασθενών που κατοικούσαν σε αγροτικές περιοχές). Επίσης, η χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς με χαμηλό επίπεδο εκπαίδευσης βρέθηκε στατιστικώς σημαντικά μικρότερη από αυτή των ασθενών με υψηλό επίπεδο εκπαίδευσης ($p=0.03$).

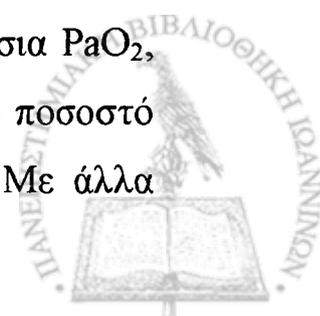
Λαμβάνοντας υπόψη τις υπάρχουσες διαφορές ανάμεσα στις κοινωνικοοικονομικές, εκπαιδευτικές και πολιτιστικές συνθήκες, μία καλύτερη προσαρμογή και συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία θα ήταν αναμενόμενη στον αστικό πληθυσμό. Όμως, είναι εμφανές, ότι αυτές οι διαφορές από μόνες τους δεν επαρκούν για να δικαιολογήσουν υψηλή συμμόρφωση στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία.



Όλα τα προαναφερόμενα συμπεράσματα καταδεικνύουν την απουσία μιας σοβαρής και ολοκληρωμένης αντιμετώπισης σχετικά με τη φροντίδα «κατ'οίκον» των υποξαιμικών ασθενών. Δυστυχώς, στην Ελλάδα η συνταγογράφηση και η χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας δεν πληρούν τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες [12,23,40,41]. Επιπλέον, η φροντίδα «κατ'οίκον» βρίσκεται στο νηπιακό στάδιο οργάνωσης και εφαρμογής, ενώ ο έλεγχος μακροχρόνιων μορφών θεραπείας είναι μηδαμινός [14,25].

Σε αντίθεση με προηγούμενες μελέτες, η παρούσα δεν κατέδειξε, ότι η συνταγογράφηση χρόνιας οξυγονοθεραπείας από πνευμονολόγο συνοδεύεται από στατιστικώς σημαντική υψηλή συμμόρφωση [10,25,27,42,43]. Βέβαια, οι ασθενείς, που πήραν οξυγόνο από πνευμονολόγο, είχαν περισσότερες, αλλά όχι τις ενδεδειγμένες ώρες λήψης σε σχέση με τους ασθενείς στους οποίους χορήγησε οξυγόνο άλλη εκτός πνευμονολόγου ιατρική ειδικότητα. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, αφού οι πνευμονολόγοι αντιπροσωπεύουν την πλειοψηφία των ιατρών που συνταγογραφούν χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και η ΧΑΠ είναι η κύρια πάθηση που απαιτεί τη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή [22,28,44].

Στη χώρα μας, παρά τη σταδιακή μετάβαση και αντικατάσταση των φιαλών αερίου οξυγόνου από τους συμπυκνωτές, οι ώρες χρήσης από τους ασθενείς εξακολουθούν να είναι λιγότερες από τις διεθνώς θεσπισμένες τιμές. Επίσης, ένα άλλο σημαντικό συμπέρασμα της παρούσας μελέτης ήταν, ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών είχε κορεσμό αρτηριακού αίματος στον ατμοσφαιρικό αέρα (SaO_2) 90%. Η συνεχής λήψη οξυγόνου βελτιώνει μακροπρόθεσμα την ημερήσια PaO_2 , αλλά οι ασθενείς στη μελέτη μας χρησιμοποιούσαν σε μεγάλο ποσοστό περιοδικά ή πολύ λίγο (<10 ώρες/24ωρο) το οξυγόνο [45]. Με άλλα

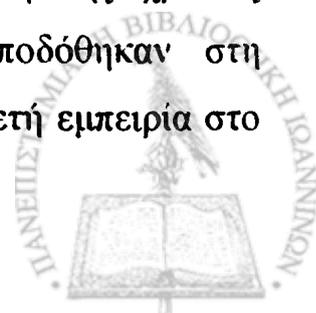


λόγια, στους ασθενείς είχε συνταγογραφηθεί οξυγόνο, χωρίς όμως να το χρειάζονται πραγματικά.

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης σχετικά με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία στη Βορειοδυτική Ελλάδα τονίζουν τη σημασία ενός καλά οργανωμένου και διαρθρωμένου προγράμματος ιατρικής φροντίδας «κατ'οίκον» με σκοπό να ελέγχει τη χρησιμότητα της συγκεκριμένης θεραπευτικής μορφής και να εντείνει την αποτελεσματικότητά της. Πιστεύουμε ακράδαντα, ότι αυτός είναι ο μόνος τρόπος για να βελτιωθεί σημαντικά η απογοητευτικά πτωχή συμμόρφωση των ασθενών στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία σήμερα [9]. Με την παροχή σαφών, απλών και ενοποιημένων οδηγιών από ένα άρτια εκπαιδευμένο προσωπικό και παρακολούθηση των ασθενών σε τακτά χρονικά διαστήματα, η χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία θα επιτύχει πραγματικά το θεραπευτικό της σκοπό, αποφεύγοντας έτσι την άσκοπη εφαρμογή της.

Η συχνότητα της χρησιμοποίησης χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στο νομό Ιωαννίνων (249 σε πληθυσμό 150.000 κατοίκων) είναι εμφανώς υψηλότερη από τη σχετική επίπτωση σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες (15-53 ανά 100.000 κατοίκους) [10,22,42,43,46,47,48,49]. Οι ανωτέρω μελέτες, όπως και η παρούσα, κατέγραψαν υψηλά ποσοστά χρήσης οξυγονοθεραπείας από άτομα, που δεν πληρούσαν τα κριτήρια για την εφαρμογή αυτής της θεραπευτικής μορφής, με αποτέλεσμα οι δαπάνες των υπηρεσιών υγείας των χωρών για την οξυγονοθεραπεία, αλλά και για τη ΧΑΠ, να φτάνουν σε δυσθεώρητα ύψη.

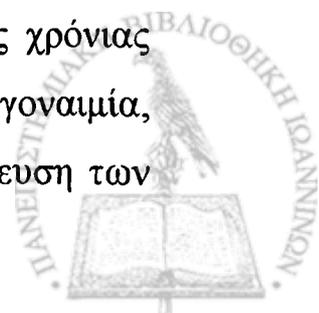
Οι διαφορές, που εμφανίστηκαν στην επίπτωση της χρόνιας οξυγονοθεραπείας, ακόμη και στην ίδια χώρα, αποδόθηκαν στη συνταγογράφηση αυτής από ιατρούς, που δεν είχαν αρκετή εμπειρία στο



θέμα της οξυγονοθεραπείας «κατ'οίκον». Έχει παρατηρηθεί ότι, όταν η συνταγογράφηση γίνεται από πνευμονολόγο, μειώνονται τα ποσοστά της συχνότητας της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας. Επίσης, σε μία πρόσφατη μελέτη, σχετικά με την επίπτωση της οξυγονοθεραπείας, διαπιστώθηκε, ότι υπήρχαν γεωγραφικές διαφορές στην ίδια περιοχή διεξαγωγής αυτής (μελέτης), παρά το γεγονός ότι η συνταγογράφηση γινόταν από πλήρως εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό (πνευμονολόγοι) [46].

Επιπλέον, η συχνότητα της χρήσης οξυγονοθεραπείας εξαρτάται: α) από τη στάση του ιατρού απέναντι στους ενεργούς καπνιστές, στους ασθενείς που δεν εφαρμόζουν πιστά τη θεραπεία, στους ασθενείς με $PaO_2 > 61 \text{ mmHg}$, β) από την ηλικία και γ) από το υψόμετρο της τοποθεσίας κατοικίας του ασθενούς. Σε μεγάλο υψόμετρο, οι ασθενείς με ΧΑΠ θα χρειάζονται περισσότερο την οξυγονοθεραπεία, λόγω της συχνότερης υποξαιμίας, που θα παρατηρείται, στα πλαίσια της μειωμένης βαρομετρικής πίεσης [46].

Η χρησιμοποίηση σε υπερβολικό βαθμό της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας και η συνεπακόλουθη ελλιπής συμμόρφωση στη θεραπευτική αυτή μορφή καταδεικνύει κατηγορηματικά, ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση, συμπεριλαμβανομένων του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, των εταιρειών παροχής και προμήθειας συμπυκνωτών και οπωσδήποτε των ασθενών. Τα αποτελέσματα, που θα προκύψουν και τα συμπεράσματα, που θα εξαχθούν, θα ενισχύσουν οποιαδήποτε προσπάθεια για την εφαρμογή μιας εθνικής πολιτικής, αναφορικά με το ζήτημα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στη χώρα μας. Δεν υπάρχει αμφισβήτηση για τη χρησιμότητα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς με μόνιμη υποξυγοναιμία, ιδιαίτερα λόγω ΧΑΠ. Η κατεύθυνση πρέπει να είναι η εκπαίδευση των



ασθενών, αλλά και των ιατρών για τη χρησιμότητα της χρόνιας λήψης οξυγόνου, σύμφωνα με τις ενδείξεις, τις προφυλάξεις, τη λειτουργία και τα χαρακτηριστικά των διαθέσιμων πηγών και τη σωστή χρήση τους για τη βελτίωση των συνθηκών εφαρμογής της.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί μία συνεισφορά στις προσπάθειες, που αποσκοπούν στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών υπό ΧΑΠ στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και της πιστής εφαρμογής των διεθνών κατευθυντήριων οδηγιών, που αφορούν τόσο τους ασθενείς, όσο και τους ιατρούς. Ένα οργανωμένο πρόγραμμα ιατρικής φροντίδας «κατ'οίκον» για τους ασθενείς με ΧΑΠ θα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θετικής στάσης των ασθενών απέναντι στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά της.



Β' ΦΑΣΗ

1. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως αναφέρθηκε στην πρώτη φάση της μελέτης, η Ελλάδα είναι από τις χώρες, όπου το ζήτημα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς, λαμβανομένων υπόψη των δύο μέχρι σήμερα δημοσιευμένων στη διεθνή βιβλιογραφία μελετών [25,50]. Επίσης, υπάρχει και έλλειψη πληροφοριών σχετικά με τη νεοεισαχθείσα και στη χώρα μας μορφή παροχής οξυγόνου, το υγρό οξυγόνο.

Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να συνεισφέρει στον εμπλουτισμό των γνώσεων σχετικά με το ζήτημα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Αποτελεί συνέχεια της προαναφερθείσας μελέτης, που επισήμανε τα κυριότερα χαρακτηριστικά και τα προβλήματα που αναφύονται, όσον αφορά τη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία στη συγκεκριμένη περιοχή και προχωρά σε περαιτέρω ανάλυση και σύγκριση των δύο πιο διαδεδομένων συστημάτων παροχής οξυγόνου, του συμπυκνωτή και του υγρού οξυγόνου.

Ιδιαίτερα, η σύγκριση μεταξύ των δύο συγκεκριμένων πηγών παροχής οξυγόνου επικεντρώνεται στις πιθανές διαφορές, σχετικά με την ποιότητα ζωής, την ανοχή στην άσκηση και τη συμμόρφωση των ασθενών με ΧΑΠ που τις χρησιμοποιούν. Τα αποτελέσματα από τη δεύτερη φάση της μελέτης ίσως να είναι ενδιαφέροντα για την καθημερινή κλινική πρακτική με τη θεραπευτική αυτή μορφή (χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία).



2. ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ

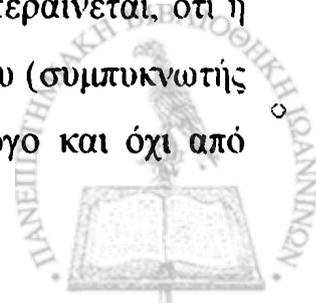
Η παρούσα μελέτη διενεργήθηκε στη Βορειοδυτική Ελλάδα και ειδικά στην πιο πυκνοκατοικημένη περιοχή, το νομό Ιωαννίνων, μεταξύ Δεκεμβρίου 2003-Ιουνίου 2004. Για την πραγματοποίηση της μελέτης επιλέγησαν ασθενείς, στους οποίους διαγνώστηκε η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), σύμφωνα με τα πρόσφατα αναθεωρημένα κριτήρια της Αμερικανικής και Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας, και οι οποίοι χρησιμοποιούσαν επιπλέον της σταθερής φαρμακευτικής αγωγής και τη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία.

Βρίσκονταν στη συγκεκριμένη θεραπευτική αγωγή για περισσότερους από 3 μήνες, από τη στιγμή διεξαγωγής της μελέτης, για να αποφευχθεί η συμμετοχή ασθενών στους οποίους είχε χορηγηθεί οξυγόνο λόγω μιας παρόξυνσης της νόσου και οι οποίοι μετά την πρώτη επανεξέταση (2-3 μήνες) δε χρειαζόνταν καθόλου οξυγονοθεραπεία.

Η κλινικώς σταθερή κατάσταση των μελετηθέντων ασθενών καθορίστηκε από την απουσία παροξύνσεων ή τροποποίησης της ήδη λαμβανόμενης θεραπευτικής αγωγής για περισσότερες από 3-4 εβδομάδες πριν την έναρξη της μελέτης.

Συνολικά μελετήθηκαν 104 ασθενείς με ΧΑΠ και υπό χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία. Αυτό το δείγμα προέκυψε από τα αρχεία της Πνευμονολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων. Γραπτή συναίνεση για τη διενέργεια της μελέτης ζητήθηκε από κάθε ασθενή ή συγγενικό του πρόσωπο.

Όλοι οι μελετηθέντες ασθενείς βρίσκονταν υπό ιατρική παρακολούθηση, είτε από πνευμονολόγο του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου, είτε από ιδιώτη πνευμονολόγο. Έτσι συμπεραίνεται, ότι η συνταγογράφηση των δύο συστημάτων παροχής οξυγόνου (συμπυκνωτής και υγρό οξυγόνο) έγινε αποκλειστικά από πνευμονολόγο και όχι από



κάποια άλλη ιατρική ειδικότητα, με αποτέλεσμα τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης να είναι πιο συγκεκριμένα και ασφαλή.

Οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε δύο ομάδες: η πρώτη ομάδα αποτελούνταν από 73 ασθενείς, που ελάμβαναν υγρό οξυγόνο μέσω σταθερής συσκευής παροχής και η δεύτερη ομάδα από 31 ασθενείς, που ελάμβαναν οξυγόνο μέσω συμπυκνωτή. Κανείς από τους μελετηθέντες ασθενείς δε διέκοψε τη συνταγογραφηθείσα αγωγή. Η ημερήσια χρήση των δύο συστημάτων παροχής οξυγόνου υπολογίσθηκε με τη βοήθεια χρονόμετρου, τοποθετημένου στην καθεμία συσκευή. Ως ικανοποιητική συμμόρφωση του ασθενούς ορίστηκε η χρήση του οξυγόνου για τουλάχιστον δεκαπέντε ώρες την ημέρα, σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες.

Ένα ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο, που περιελάμβανε τις ακόλουθες παραμέτρους:

- ηλικία,
- καπνιστική συνήθεια,
- επάγγελμα,
- μορφωτικό επίπεδο,
- φαρμακευτική αγωγή,
- χρονική διάρκεια κατοχής της συσκευής παροχής οξυγόνου,
- ειδικότητα ιατρού που συνταγογράφησε την οξυγονοθεραπεία και διάρκεια χορήγησης αυτής με βάση τις ιατρικές οδηγίες,
- ημερήσια διάρκεια μακροχρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας και
- τυχόν παράπονα ή παρενέργειες της καθεμίας συσκευής

απαντήθηκε από κάθε ασθενή.

Επίσης, η αξιολόγηση της ανοχής των ασθενών στην άσκηση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση παραμέτρων, όπως είναι ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO_2) και η τροποποιημένη κατά Borg

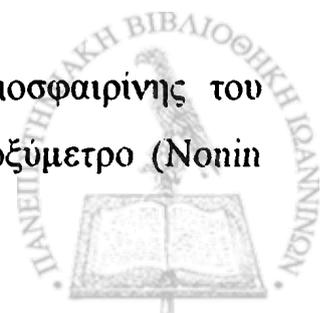


κλίμακα δύσπνοιας [51]. Όλοι οι ασθενείς, που συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη, υποβλήθηκαν σε δοκιμασία άσκησης διάρκειας 3 λεπτών. Τα επίπεδα κορεσμού του αρτηριακού αίματος καταγράφηκαν προ της έναρξης της δοκιμασίας και μετά το πέρας αυτής. Η δοκιμασία πραγματοποιήθηκε με βάδισμα 30 μέτρων σε διάδρομο στην οικία κάθε ασθενούς. Η δοκιμασία των 3 λεπτών προτιμήθηκε αντί της πιο δημοφιλούς δοκιμασίας των 6 λεπτών, λόγω καλύτερης αποδοχής από τους ασθενείς [52].

Οι ασθενείς εξετάζονταν «κατ'οίκον» από ιατρό και εκπαιδευμένη νοσηλεύτρια πρωτοβάθμιας φροντίδας, ενώ τεχνικός της προμηθεύτριας εταιρείας έλεγχε τη συσκευή. Η ερευνητική ομάδα πραγματοποιούσε κλινική εξέταση, παρακολούθηση της συμμόρφωσης των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία μέσω του συμπτυκνωτή και του υγρού οξυγόνου, βασική σπιρομέτρηση και παλμική οξυμετρία και τελικά καταγραφή των δεδομένων στο ειδικό ερωτηματολόγιο, που είχε συνταχθεί για το σκοπό αυτό, όπως προαναφέρθηκε εκτενώς.

Οι σπιρομετρικές παράμετροι (δυναμικοί όγκοι και χωρητικότητες), όπως η FVC (δυναμική ζωτική χωρητικότητα ή μέγιστη εκπνευστική ικανότητα), ο FEV₁ (μέγιστος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο μετά την αρχή μιας δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας), ο δείκτης Tiffeneau FEV₁/FVC% (ο λόγος του μέγιστου εκπνεόμενου όγκου στο πρώτο δευτερόλεπτο προς τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα) και η μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή μεταξύ του 25% και του 75% της δυναμικής ζωτικής χωρητικότητας (FEF_{25-75%}), υπολογίστηκαν με τη βοήθεια σπιρομέτρου (βιταλογράφου- Spiro-Pro, Viasys Healthcare GmbH, Jaeger, Höchberg, Germany) (Εικόνα 14), σύμφωνα με τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Πνευμονολογικής Εταιρείας.

Η μέτρηση του κορεσμού σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος (SaO₂) έγινε με φορητό παλμικό οξύμετρο (Nonin



8500A, Nonin Medical Inc, Plymouth, MA, USA) (Εικόνα 15). Ο κορεσμός σε οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος καταγράφηκε μετά από τουλάχιστον δεκαπέντε λεπτά ηρεμίας σε αέρα δωματίου και μετά από δεκαπέντε λεπτά χορήγησης οξυγόνου μέσω της συσκευής παροχής, σύμφωνα με τη συνταγογραφούμενη ροή οξυγόνου. Επίσης, υπολογίστηκε και η διαφορά των επιπέδων κορεσμού ως εξής: (κορεσμός μετά τη χορήγηση οξυγόνου-κορεσμός προ της χορήγησης) X 100/κορεσμός προ της χορήγησης οξυγόνου.

Η παράμετρος «ποιότητα ζωής» εκτιμήθηκε με τη χρησιμοποίηση του ειδικού ερωτηματολογίου, επινοημένου από το νοσοκομείο St. George (Λονδίνο της Μ.Βρετανίας) (SGRQ). Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο, που θεωρείται διεθνώς αξιόπιστο και εφαρμοσμένο, μεταφράστηκε και επικυρώθηκε στην Ελληνική γλώσσα, τόσο για τις ανάγκες της παρούσας μελέτης, όσο και για προηγούμενες μελέτες από ελληνικές ερευνητικές ομάδες [53,54]. Το συνολικό αποτέλεσμα του ερωτηματολογίου είναι το άθροισμα των απαντήσεων των ασθενών στις ερωτήσεις των επιμέρους κεφαλαίων. Το μέγιστο ή χειρότερο αποτέλεσμα καθορίστηκε στους 75 πόντους. Έτσι, το υψηλότερο αποτέλεσμα αντιστοιχεί και σε χειρότερη ποιότητα ζωής.

Όλες οι μελετηθείσες παράμετροι εκφράστηκαν ως μέσες τιμές με σταθερά απόκλιση. Οι συνεχείς μεταβλητές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών (ασθενείς υπό θεραπεία με συμπυκνωτή και ασθενείς με υγρό οξυγόνο) αξιολογήθηκαν με τη βοήθεια του Mann-Whitney test και οι ονομαστικές παράμετροι αξιολογήθηκαν στατιστικά με βάση το Student's t-test για δύο ή πολλαπλές συγκρίσεις. Όριο στατιστικής σημαντικότητας για τις αναλύσεις καθορίστηκε η τιμή $p < 0.05$.



3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα χαρακτηριστικά των μελετηθέντων ασθενών παραθέτονται στον πίνακα 3.1. Συγκεκριμένα συμμετείχαν 104 ασθενείς (73 ελάμβαναν οξυγονοθεραπεία μέσω συσκευής υγρού οξυγόνου και 31 μέσω συμπτικνωτή). Η μέση ηλικία των ασθενών, που χρησιμοποιούσαν συμπτικνωτή, ήταν στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή των ασθενών, που χρησιμοποιούσαν το υγρό οξυγόνο (79.6 ± 9.7 τα έτη των ασθενών υπό συμπτικνωτή έναντι 75.4 ± 8.8 των ασθενών υπό υγρό οξυγόνο, $p=0.03$). Οι δύο ομάδες των ασθενών δε διέφεραν σημαντικά σχετικά με το φύλο και την καπνιστική συνήθεια (ενεργοί καπνιστές, πρώην καπνιστές και μη καπνιστές) με το επίπεδο σημαντικότητας να βρίσκεται πάνω από 0.05 και για τις δύο συγκρινόμενες παραμέτρους.



Πίνακας 3.1. Χαρακτηριστικά των ομάδων των ασθενών της παρούσας μελέτης. Οι αναφερόμενες τιμές εκφράζονται σε απόλυτους αριθμούς και σε % του συνόλου του δείγματος (στις παρενθέσεις), καθώς και υπό μορφή μέσου όρου με σταθερές αποκλίσεις. Το επίπεδο σημαντικότητας είναι 0.03 για την παράμετρο της ηλικίας και πάνω από 0.25 για το φύλο και την καπνιστική συνήθεια

	Συμπυκνωτής	Υγρό οξυγόνο
Ασθενείς	31	73
Ηλικία (έτη)	79.6±9.7	75.4±8.8
Άρρενες	17(55%)	47(64.5%)
Θήλειες	14(45%)	26(35.5%)
Ενεργοί καπνιστές	5(16%)	15(20.5%)
Πρώην καπνιστές	11(35.5%)	30(41%)
Μη καπνιστές	15(49.5%)	28(39.5%)

$p=0.03$ για την παράμετρο της ηλικίας

$p>0.25$ για την παράμετρο του φύλου μεταξύ των ομάδων

$p> 0.25$ για την παράμετρο της καπνιστικής συνήθειας μεταξύ των ομάδων



Τα δεδομένα της αναπνευστικής λειτουργίας των μελετηθέντων ασθενών παρουσιάζονται στον Πίνακα 3.2. Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με τους σπιρομετρικούς δείκτες ($p=0.49$ για τον FEV_1 , $p=0.97$ για την FVC , $p=0.49$ για το δείκτη Tiffeneau $FEV_1/FVC\%$ και $p=0.38$ για $FEF_{50\%}$). Επίσης, δε διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές σχετικά με το επίπεδο του κορεσμού προ της χορήγησης οξυγόνου ($p=0.28$) ή μετά τη χορήγηση ($p=0.80$) μεταξύ των μελετηθέντων ομάδων ασθενών. Η διαφορά των επιπέδων κορεσμού (ΔSaO_2) ήταν υψηλότερη στην ομάδα του υγρού οξυγόνου απ'ό,τι στην ομάδα του συμπυκνωτή, αλλά αυτή η συσχέτιση έτεινε προς τη στατιστική σημαντικότητα ($p=0.07$).

Επιπλέον, το επίπεδο του κορεσμού μετά τη δοκιμασία άσκησης 3 λεπτών δεν ήταν στατιστικά σημαντικό μεταξύ των δύο ομάδων ($p>0.05$). Σύμφωνα με την κλίμακα δύσπνοιας κατά Borg, η ομάδα των ασθενών, που χρησιμοποιούσαν το υγρό οξυγόνο βρέθηκε σημαντικά λιγότερο δυσπνοϊκή πριν τη χορήγηση οξυγόνου σε σύγκριση με την ομάδα του συμπυκνωτή ($p=0.02$). Παρόλα αυτά, η διαφορά καταργείται μετά τη χορήγηση οξυγόνου ($p=0.95$).



Πίνακας 3.2. Παράμετροι αναπνευστικής λειτουργίας εκπεφρασμένες ως μέσες τιμές με σταθερά απόκλιση και κλίμακα δύσπνοιας κατά Borg προ και μετά οξυγονοθεραπείας μεταξύ των ομάδων ασθενών.

	Συμπυκνωτής	Υγρό οξυγόνο	Τιμή p
FEV ₁ (% προβλεπόμενης)	42±20.9	39.1±19.1	0.49
FVC (% προβλεπόμενης)	47.5±20.2	47.4±20%	0.98
FEV ₁ /FVC%	63.3 ± 13.3	61.7 ± 10.5	0.49
FEF ₅₀ (% προβλεπόμενης)	24.5±20.7	20.7±18.9	0.38
SaO ₂ (%) προ οξυγόνου	91.9 ± 3.66	90.9 ± 4.51	0.28
SaO ₂ (%) υπό οξυγόνο	95.6 ± 2.11	95.5 ± 2.17	0.80
ΔSaO ₂	4.5±2.3	5.8±4.3	0.07
SaO ₂ (%) σε άσκηση 3min	89.3 ± 4.0	84.9 ± 18.3	0.47
Borg (προ οξυγόνου)	1.55 ± 2.45	0.79 ± 0.95	0.02
Borg (υπό οξυγόνο)	5.47 ± 2.71	5.51 ± 2.75	0.95



Τα αποτελέσματα που αφορούν τη συμμόρφωση των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία μέσω των δύο συσκευών παροχής παραθέτονται στον Πίνακα 3.3. Η διάρκεια της οξυγονοθεραπείας από τους ασθενείς εκπεφρασμένη σε έτη δε διέφερε μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0.78$). Επίσης, και στις δύο ομάδες ασθενών συνταγογραφήθηκαν σχεδόν παρόμοιες ροές οξυγόνου. Η χορήγηση οξυγόνου και στις δύο κατηγορίες ασθενών παρεχόταν από ρινικό καθετήρα. Η ημερήσια χρησιμοποίηση του οξυγόνου ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα των ασθενών με το υγρό οξυγόνο απ'ό,τι στους ασθενείς, που χρησιμοποιούσαν συμπυκνωτή ($p<0.001$). Θα πρέπει να επισημανθεί, ότι πλήρης υπακοή στις ιατρικές οδηγίες περί χρήσης του οξυγόνου για τουλάχιστον 15 ώρες το 24ωρο δε σημειώθηκε στην ομάδα των ασθενών, που ελάμβανε υγρό οξυγόνο (μόνο 42.5% εφάρμοζε πιστά τις οδηγίες).

Παρόλα αυτά, ο βαθμός υπακοής προς τις ιατρικές οδηγίες ήταν σημαντικά υψηλότερος από τον αντίστοιχο των ασθενών, που ελάμβανε οξυγόνο μέσω συμπυκνωτή (12.9%, $p<0.005$). Μόνο 56 ασθενείς από το σύνολο των μελετηθέντων συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο St. George, που αφορά την ποιότητα ζωής. Αξίζει να αναφερθεί ότι 48 ασθενείς και από τις δύο ομάδες (35 από την ομάδα του υγρού οξυγόνου και 13 από την ομάδα του συμπυκνωτή) δε συμπλήρωσαν το ερωτηματολόγιο. Το συνολικό άθροισμα του ερωτηματολογίου από τους ασθενείς, που το συμπλήρωσαν, δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο συγκρινόμενων ομάδων ($p=0.67$).



Πίνακας 3.3. Αποτελέσματα, που αφορούν τη συμμόρφωση των ασθενών στις συσκευές παροχής οξυγονοθεραπείας και την ποιότητα ζωής. Οι τιμές των παραμέτρων εκφράζονται ως μέσες τιμές με σταθερά απόκλιση με τα ποσοστά εντός των παρενθέσεων.

	Συμπυκνωτής	Υγρό οξυγόνο	Τιμή p
Διάρκεια οξυγόνου (έτη)	4.71 ± 3.78	4.91 ± 3.30	0.78
Ημερήσια χρήση οξυγόνου (ώρες)	7.6±5.5	12.8±5.6	<0.001
Συμμόρφωση ≥15 ώρες/ημέρα	4/31 (12.9%)	31/73(42.5%)	<0.005
Ροή οξυγόνου (λίτρα/λεπτό)	1.93 ± 0.51	1.90 ± 0.47	0.71
Ποιότητα ζωής (άθροισμα)	44.1±7.9	40.3±12.3	0.67

Κανένα σοβαρό παράπονο δεν αναφέρθηκε από τους ασθενείς, που χρησιμοποιούσαν, είτε το συμπυκνωτή, είτε το υγρό οξυγόνο. Η ξηρότητα του ρινικού βλεννογόνου, ο περιορισμός της δραστηριότητας, το αίσθημα αιδούς και φόβου για την κατοχή και χρήση οξυγονοθεραπείας απέναντι στο κοινωνικό σύνολο και η επίσταξη ήταν μερικές από τις παρενέργειες της οξυγονοθεραπείας, που βρέθηκαν σε μικρά ποσοστά και χωρίς σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών ($p>0.05$), παρόλο που ήταν ελαφρώς λιγότερο εκσεσημασμένες στην ομάδα ασθενών, που ελάμβανε υγρό οξυγόνο (Πίνακας 3.4). Επίσης, ο θόρυβος της συσκευής παροχής οξυγόνου αναφέρθηκε αποκλειστικά από τους ασθενείς, που ελάμβαναν οξυγόνο μέσω του συμπυκνωτή και συγκεκριμένα από το 80% αυτών.



Πίνακας 3.4. Ταξινόμηση των παραπόνων, που ανέφεραν οι ασθενείς σχετικά με τις συσκευές παροχής οξυγόνου.

Παράπονα	Ομάδα συμπυκνωτή	Ομάδα υγρού οξυγόνου
Ξηρότητα ρινικού βλεννογόνου	9(29%)	18(24.6%)
Περιορισμός αυτονομίας	4(13%)	6(8%)
Αίσθημα ντροπής	6(19%)	6(8%)
Επίσταξη	2(6%)	5(6%)
Θόρυβος από τη συσκευή	25(80%)	0



4. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

4.1 Κριτικές επισημάνσεις από τη βιβλιογραφία

Τα συστήματα παροχής οξυγονοθεραπείας, που χρησιμοποιούνται περισσότερο σήμερα, είναι ο συμπυκνωτής και το υγρό οξυγόνο, αντικαθιστώντας τις φιάλες αέριου οξυγόνου, διαδεδομένο σύστημα τα πρώτα χρόνια εφαρμογής και εισαγωγής της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας ως θεραπευτικού μέσου στη ΧΑΠ [55]. Ο συμπυκνωτής είναι σταθερή πηγή, που περιορίζει τη δυνατότητα κινητοποίησης, ενώ άλλα χαρακτηριστικά του (θόρυβος, κόστος ηλεκτρικού ρεύματος), πιθανόν να επηρεάζουν τη συμμόρφωση των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία [56]. Η δεξαμενή υγρού οξυγόνου αυξάνει τη δυνατότητα κινητοποίησης και τις ώρες οξυγονοθεραπείας, γιατί δίνει τη δυνατότητα χρήσης οξυγόνου και εκτός σπιτιού. Η χρησιμοποίηση αυτής της πηγής οξυγόνου γίνεται κυρίως από τους νεότερους στην ηλικία ασθενείς για τη διατήρηση ή την ενθάρρυνση της κινητοποίησης [57,58]. Ωστόσο, η συσκευή του υγρού οξυγόνου επιφέρει μεγαλύτερες δαπάνες σε σχέση με τη συσκευή του συμπυκνωτή [59,60].

Η συμμόρφωση σ'αυτή τη θεραπευτική αγωγή έχει μεγάλη σημασία, αφού συνδέεται άμεσα με την επιβίωση των ασθενών [2,23]. Ωστόσο, η επίδραση, που ασκεί η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία στην ποιότητα της ζωής των ασθενών (περιλαμβάνοντας παράγοντες όπως είναι η ενεργητικότητα, η συναισθηματική διάθεση, ο ύπνος, η κοινωνικότητα και η σωματική κινητικότητα), είναι θέμα υπό διαρκή συζήτηση με την έννοια του θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος, που αυτή επιφέρει. Συγκεκριμένα, σε μερικούς από τους προαναφερθέντες παράγοντες κατέδειξε θετική επίδραση, όπως την καθημερινή διανυόμενη απόσταση από τους ασθενείς, τις καθημερινές δραστηριότητες, καθώς και



σε τυποποιημένες κλίμακες αξιολόγησης της ποιότητας ζωής, όπως το St. George's Respiratory Questionnaire και το Nottingham Health Profile [61-69]. Όμως, δεν είναι σαφές, αν η βελτίωση σ' αυτές τις παραμέτρους συντελεί στη μακροχρόνια επιβίωση.

Επιπρόσθετα, έχουν διεξαχθεί πρόσφατα αρκετές μελέτες σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, διερευνώντας τους ασθενείς με ΧΑΠ, που λαμβάνουν χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία μέσω συμπυκνωτή και την επίδρασή της στη συμμόρφωση των ασθενών, στην ικανότητα ανοχής στην άσκηση και την ποιότητα ζωής, που αποτελούσαν τις κύριες και βασικές παραμέτρους αξιολόγησης της επιβίωσης [10,21-24,70].

Σε αντίθεση, ελάχιστες μελέτες, που έχουν δημοσιευθεί στη διεθνή βιβλιογραφία, έχουν πραγματοποιηθεί και επικεντρωθεί στην επίδραση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας, που παρέχεται με τη μορφή υγρού οξυγόνου (φορητή συσκευή) στην ποιότητα ζωής και τη συμμόρφωση των ασθενών με ΧΑΠ, καθώς επίσης και στη σύγκριση μεταξύ των δύο πιο διαδεδομένων συστημάτων παροχής οξυγόνου σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ [60,71].

Ωστόσο, καμία από τις υπάρχουσες μελέτες δεν συνέκρινε το σταθερό σύστημα του υγρού οξυγόνου και του συμπυκνωτή. Αυτό ακριβώς αποτέλεσε το αντικείμενο έρευνας της παρούσας μελέτης (β' φάση), δηλαδή τη σύγκριση των δύο σταθερών πηγών οξυγόνου (συμπυκνωτής και υγρό οξυγόνο) ως προς την επίδρασή τους στην ποιότητα ζωής, την ανοχή στην άσκηση και τη συμμόρφωση των ασθενών με ΧΑΠ σ' αυτές τις μορφές οξυγονοθεραπείας.

Η παρούσα μελέτη διεξήχθη για πρώτη φορά στην Ελλάδα, μια χώρα που το θέμα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας δεν έχει επισταμένως διερευνηθεί και ιδιαίτερα οι νέες μορφές αποθήκευσης



οξυγόνου (συμπυκνωτής και κυρίως το υγρό οξυγόνο) βρίσκονται σε πρώιμο στάδιο εφαρμογής, αφού και στο πρόσφατο παρελθόν κύριο σύστημα παροχής οξυγόνου στους υποξαιμικούς ασθενείς ήταν η παραδοσιακή φιάλη συμπιεσμένου αέριου οξυγόνου.

4.2. Παρατηρήσεις στα ευρήματα της μελέτης

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της δεύτερης φάσης της παρούσας μελέτης, το υγρό οξυγόνο αποδείχθηκε ισοδύναμο σύστημα παροχής με το συμπυκνωτή ως προς την καταλληλότητα για τους ασθενείς με ΧΑΠ, που λαμβάνουν οξυγονοθεραπεία. Επίσης, το υγρό οξυγόνο συσχετίστηκε με σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση προς την οξυγονοθεραπεία για την περιοχή της Βορειοδυτικής Ελλάδας, εύρημα που αποκτά ιδιαίτερη κλινική σημασία.

Όπως επανειλημμένως αναφέρθηκε, η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, που χορηγείται με οποιαδήποτε πηγή οξυγόνου, αποτελεί το πιο επωφελές θεραπευτικό μέσο στους ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ και μόνιμη υποξυγοναιμία [1-5, 72-76]. Στη διεθνή βιβλιογραφία ελάχιστες μελέτες έχουν ασχοληθεί με το σύστημα παροχής υγρού οξυγόνου για την εφαρμογή χρόνιας κατ'οίκον οξυγονοθεραπείας, αφού αυτή η νέα μορφή αποθήκευσης οξυγόνου έχει εισαχθεί και διατίθεται μόλις πρόσφατα, τόσο στη χώρα μας, όσο και στις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες και μη [59,60,71,77]. Το νέο αυτό σύστημα παροχής οξυγονοθεραπείας δεν έχει ποτέ διερευνηθεί στην Ελλάδα, σε αντίθεση με τα υπόλοιπα διαθέσιμα συστήματα παροχής (συμπιεσμένο αέριο οξυγόνο και συμπυκνωτής), τα οποία μελετήθηκαν από δύο ανεξάρτητες ερευνητικές ομάδες στην Κρήτη [25] και τη Βορειοδυτική Ελλάδα, από την Κλινική μας [50].



Το πρώτο εύρημα της παρούσας μελέτης ήταν η μικρότερη ηλικία των ατόμων, που χρησιμοποιούσαν υγρό οξυγόνο, συγκριτικά με τους ασθενείς, που ελάμβαναν οξυγόνο μέσω συμπυκνωτή (75.4 ± 8.8 έτη οι ασθενείς με υγρό οξυγόνο έναντι 79.6 ± 9.7 με το συμπυκνωτή, $p=0.03$). Αυτό το εύρημα βρέθηκε και στις προηγούμενες διεξαχθείσες μελέτες [71].

Ωστόσο, η διαφορά, που προέκυψε στις ηλικίες των ασθενών μεταξύ των δύο μελετηθέντων ομάδων ως συμπέρασμα της μελέτης, μπορεί να θεωρηθεί παράτολμο εγχείρημα. Μία τυχαία επιλογή των ασθενών, όπως και συνέβη, μπορεί να εξηγήσει τη σημαντική διαφορά, που παρατηρήθηκε στην ηλικία των ασθενών των δύο ομάδων (καθώς βρέθηκε μεγαλύτερος αριθμός μικρότερων σε ηλικία ασθενών που χρησιμοποιούσε υγρό οξυγόνο). Από την άλλη πλευρά, θα μπορούσε ο καθένας να αντιτείνει, ότι οικονομικοί λόγοι (εκ μέρους της ερευνητικής ομάδας) ήταν το κίνητρο για την αυξημένη συμμετοχή των ατόμων, που ελάμβαναν υγρό οξυγόνο στη μελέτη, αφού το κόστος της συσκευής είναι μεγάλο. Όμως, κάτι τέτοιο δεν ισχύει, αφού στη χώρα μας η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία ως θεραπευτική μορφή χρονίως πασχόντων ατόμων χρηματοδοτείται από το Εθνικό Σύστημα Υγείας.

Μία άλλη χρήσιμη παρατήρηση στο πρώτο εύρημα είναι, ότι στις προηγούμενες μελέτες οι νεότεροι ασθενείς χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά φορητή φιάλη υγρού οξυγόνου, αφού είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με αρκετές δραστηριότητες, εκτός οικιακού περιβάλλοντος, βρίσκονται σε νεότερη ηλικία και χρησιμοποιούν τη φορητή φιάλη, όσο συχνά θέλουν, για τη διατήρηση και ενθάρρυνση της κινητοποίησης. Η παρούσα μελέτη για πρώτη φορά πραγματεύθηκε τη σταθερή συσκευή υγρού οξυγόνου.



Σύμφωνα με τις παραμέτρους αναπνευστικής λειτουργίας, οι δύο μελετηθείσες ομάδες ασθενών χαρακτηρίζονται από τον ίδιο βαθμό βαρύτητας της ΧΑΠ (Πίνακας 3.2.). Επομένως, τα υπόλοιπα συμπεράσματα δεν εξαρτώνται από τις τυχόν υπάρχουσες διαφορές των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά από τη συμμόρφωση στη θεραπεία και τις παραμέτρους-αντικείμενα που εκφράζουν την ποιότητα ζωής. Οι δύο μελετηθείσες ομάδες περιελάμβαναν τον ίδιο σχεδόν αριθμό ενεργών καπνιστών (16% στην ομάδα του συμπυκνωτή και 20.5% στην ομάδα του υγρού οξυγόνου). Αυτό το θλιβερό και αποκαρδιωτικό αποτέλεσμα της παρούσας μελέτης δίνει ώθηση στην ενίσχυση της αντικαπνιστικής εκστρατείας στη χώρα μας. Τα αποτελέσματα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας είναι αμφιλεγόμενα στους ενεργούς καπνιστές, καθώς έχουν περιγραφεί αρκετές φορές αναφλέξεις και εγκαύματα. Τα προβλήματα που προκύπτουν από τη χρήση της οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς, που αδιαλείπτως καπνίζουν, αναλύονται στις σελίδες 175-179 του παρόντος πονήματος.

Αναφορικά με τις υπόλοιπες παραμέτρους αναπνευστικής λειτουργίας (επίπεδο κορεσμού προ της χορήγησης οξυγόνου, επίπεδο κορεσμού μετά τη χορήγηση οξυγόνου, διαφορά επιπέδων κορεσμού, επίπεδο κορεσμού στη δοκιμασία άσκησης και κλίμακα δύσπνοιας κατά Borg-ικανότητα ανοχής στην άσκηση), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών. Όμως, από την επιμελή ανάγνωση του Πίνακα 3.2, στον οποίο παραθέτονται τα στοιχεία της αναπνευστικής λειτουργίας όλων των ασθενών, προκύπτει, ότι οι ασθενείς ανήκαν στην κατηγορία της μέτριας προς σοβαρής ΧΑΠ με ήπια προς μέτρια υποξυγοναιμία.

Η διαφορά του επιπέδου κορεσμού, παρότι μη στατιστικώς σημαντική ($p=0.07$), βρέθηκε υψηλότερη στην ομάδα του υγρού



οξυγόνου, ενώ δεν υπήρξε ουσιαστική διαφορά στο επίπεδο του κορεσμού στη δοκιμασία άσκησης. Η ομάδα του υγρού οξυγόνου βρέθηκε να παρουσιάζει λιγότερη δύσπνοια, όπως αυτή αξιολογήθηκε από την κλίμακα Borg, σε σχέση με την ομάδα του συμπυκνωτή πριν τη χορήγηση και συνταγογράφηση οξυγόνου ($p=0.02$). Η σημαντική αυτή διαφορά εξαλείφεται μετά τη χορήγηση οξυγόνου.

Παρά το γεγονός ότι η ικανότητα ανοχής στην άσκηση δε διέφερε σημαντικά μεταξύ των ασθενών, που ελάμβαναν οξυγονοθεραπεία μέσω μιας εκ των δύο υπό εξέταση συσκευών, συμπεραίνεται, ότι το αίσθημα της δύσπνοιας μειώνεται σημαντικά με τη χορήγηση οξυγόνου υπό οποιαδήποτε μορφή. Αυτό το εύρημα συμπίπτει με τα αποτελέσματα άλλων μελετών, που καταδεικνύουν βελτίωση της ανοχής στην άσκηση στους ασθενείς με ΧΑΠ και σοβαρή υποξαιμία [78]. Παράγοντες των περιφερικών αγγείων, που βελτιώνουν τη χρησιμοποίηση οξυγόνου και ενέργειας στους σκελετικούς μυς σε μοριακό και ενζυματικό επίπεδο έχουν θεωρηθεί, ότι συνεισφέρουν στη βελτίωση της ανοχής στην άσκηση, που παρατηρείται στους ασθενείς με ΧΑΠ υπό χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία [79,80].

Ευκαιριακή υποξυγοναιμία εμφανίζεται και κατά τη διάρκεια της κόπωσης σε ασθενείς με ΧΑΠ και ήπια υποξυγοναιμία (όπως οι ασθενείς της παρούσας μελέτης). Η εκτίμηση της επίδρασης της λήψης οξυγόνου στην άσκηση σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ και ήπια υποξυγοναιμία έδειξε, ότι το φορητό οξυγόνο μειώνει το αίσθημα της δύσπνοιας, αλλά δεν αυξάνει την απόσταση, που μπορούν να διανύσουν οι ασθενείς [81]. Για τους ασθενείς αυτούς η συμμετοχή σε πρόγραμμα αποκατάστασης είναι σημαντικός παράγοντας βελτίωσης της αντοχής και του αισθήματος της δύσπνοιας [82,83]. Αντίθετα, μία άλλη μελέτη σε ασθενείς με ΧΑΠ και ήπια υποξαιμία στην ηρεμία κατέδειξε οριακά στατιστικά σημαντικό



όφελος της οξυγονοθεραπείας επί 6 εβδομάδες στη δοκιμασία άσκησης 6 λεπτών (διανυόμενη απόσταση), αλλά όχι στην κλίμακα δύσπνοιας [84]. Σημειώνεται ότι η εκπαίδευση στη σωματική εκγύμναση δεν αποτελούσε μέρος της μελέτης.

Πολλές φορές οι ασθενείς χρησιμοποιούν το οξυγόνο, όταν αισθάνονται δύσπνοια, ιδιαίτερα μετά από ορισμένες καθημερινές δραστηριότητες. Η ανακούφιση που προκύπτει, δεν είναι σίγουρο, ότι προέρχεται από την εισπνοή οξυγόνου, καθώς η εισπνοή αέρα προκαλεί τα ίδια αισθήματα και οι ασθενείς δεν είναι σε θέση να ξεχωρίσουν ποιο από τα δύο, ατμοσφαιρικός αέρας ή οξυγόνο, βελτιώνουν την κατάσταση, παρότι η υποξυγοναιμία διορθώνεται μόνο με την εισπνοή οξυγόνου [85,86]. Η μετά από κόπωση υποξυγοναιμία διορθώνεται με τη λήψη οξυγόνου σε ανάλογη ροή και παρά τη δυσκολία και το αυξημένο κόστος σε ορισμένες χώρες είναι ένδειξη οξυγονοθεραπείας. Οι ασθενείς αυτού του σταδίου ΧΑΠ είναι οι πλέον κατάλληλοι για συμμετοχή σε προγράμματα αποκατάστασης, που ενδεχομένως αποτελούν λύση με μεγαλύτερη προοπτική [87].

Αρκετοί ασθενείς με ΧΑΠ κατά τη διάρκεια και των πιο απλών καθημερινών δραστηριοτήτων μεταπίπτουν σε φάση υποξυγοναιμίας. Υπάρχουν δύο λογικές εξηγήσεις για τη χρήση οξυγόνου σ' αυτούς τους ασθενείς. Πρώτον, η διαλείπουσα υποξυγοναιμία μπορεί να έχει δυσμενείς επιπτώσεις στην υγεία. Παρόλο που τα στοιχεία για τη ΧΑΠ είναι ελλιπή, είναι γνωστό, ότι η υποξυγοναιμία κατά την κόπωση σε ασθενείς με διάμεση πνευμονοπάθεια (ιδιοπαθής πνευμονική ίνωση) και φυσιολογικές τιμές αερίων αρτηριακού αίματος στην ηρεμία συσχετίζεται με βραχύτερη επιβίωση [88].



Η δεύτερη λογική εξήγηση είναι ότι η δύσπνοια, που συνοδεύεται από υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων, απωθεί τον ασθενή από τη σωματική εκγύμναση με αποτέλεσμα την απώλεια της φυσικής κατάστασης και μειώνει την ποιότητα και τη διάρκεια ζωής. Αν και μακροχρόνιες μελέτες δεν έχουν πραγματοποιηθεί, έχει δειχθεί ότι η βραχεία συμπληρωματική χορήγηση οξυγόνου βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και την αντοχή στην άσκηση σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ [89].

Η θετική επίδραση της οξυγονοθεραπείας στο φορτίο των αναπνευστικών μυών, στο βαθμό δύσπνοιας, στην καρδιακή λειτουργία και το χαμένο αερισμό καταδεικνύει την πολυπλοκότητα των παραγόντων, που συμμετέχουν στο μετά κόπωση αποκορεσμό. Επίσης η υποξυγοναιμία κατά τη διάρκεια των γευμάτων έχει περιγραφεί σε ασθενείς με ΧΑΠ με ή χωρίς υποξυγοναιμία στην ηρεμία [90,91]. Η προτεινόμενη αιτία είναι η διαταραχή της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης, που συνοδεύεται από ακανόνιστη αναπνοή κατά τη διάρκεια της μάζησης και της κατάποσης. Σε μία μελέτη, η διαδερμική μέτρηση των επιπέδων του CO₂ δε μεταβλήθηκε σημαντικά κατά τη διάρκεια των υποξυγοναιμικών επεισοδίων συνεπεία των γευμάτων, αποκλείοντας τον υποαερισμό σαν πιθανή αιτία [92]. Ωστόσο, δεν υπάρχει μελέτη στη διεθνή βιβλιογραφία, που να έχει διερευνήσει τα πιθανά οφέλη της οξυγονοθεραπείας σ' αυτή την ομάδα των ασθενών.

Μέχρι τώρα, αρκετές μελέτες έχουν εξετάσει την επίδραση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στην ποιότητα ζωής με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Ο Okubadejo και οι συνεργάτες του, ο Janssens και συν., καθώς και ομάδα ερευνητών από τη Βραζιλία, δεν κατέγραψαν αξιόλογη βελτίωση, όπως αυτή εκφράζεται από το άθροισμα των δοθεισών απαντήσεων στα ειδικά ερωτηματολόγια, που έχουν



επινοηθεί για τη μελέτη της ποιότητας ζωής στους ασθενείς με ΧΑΠ, μετά τη χορήγηση οξυγονοθεραπείας [62,93,94]. Παρόμοια ευρήματα διαπιστώθηκαν σε μία πρόσφατη μελέτη, αλλά με διαφορετικό σχεδιασμό (περιπατητική συσκευή οξυγόνου) συγκριτικά με τις προηγούμενες [95].

Παρόλα αυτά, υπάρχουν και μελέτες, που παρουσιάζουν σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ υπό οξυγονοθεραπεία [60,63,64,69,96,97]. Συγκεκριμένα, ο Crockett και συν. [63] ανέφερε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής, κυρίως των γυναικών σε οξυγονοθεραπεία επί 3 μήνες. Ο Eaton και συν.[64] διαπίστωσε σε αρκετά σημαντικό δείγμα μελετηθέντων ασθενών, συγκριτικά με άλλες μελέτες, ικανοποιητική βελτίωση της ποιότητας ζωής, τόσο στους δύο μήνες μετά τη χορήγηση οξυγόνου, η οποία παρέμεινε σταθερή ακόμη και στους 6 μήνες παρακολούθησης σε ασθενείς με πολύ σοβαρή ΧΑΠ και υποξαιμία στην ηρεμία ($PaO_2 < 55 \text{ mmHg}$).

Επίσης, η Tanni και συν. [69] διαπίστωσε σημαντική βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ, κυρίως όταν αντικαθιστούν τη συσκευή χορήγησης οξυγονοθεραπείας (στη συγκεκριμένη περίπτωση τους βαρείς κυλίνδρους οξυγόνου με συμπυκνωτές). Υπάρχουν ενδείξεις ότι το σύστημα χορήγησης οξυγόνου μπορεί να επιδρά θετικά ή αρνητικά. Έτσι, ο Andersson και συν. [60], όπως και ο Eaton και συν. [96], κατέδειξαν, ότι τα φορητά συστήματα υγρού οξυγόνου και περιπατητικά συστήματα συμπιεσμένου οξυγόνου επέφεραν βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Το ιδανικό θα ήταν, η χρόνια οξυγονοθεραπεία να εφαρμόζεται με συνδυασμό σταθερών και φορητών συστημάτων για τους ασθενείς εκείνους, που είναι ακόμη περιπατητικοί και επιθυμούν να συνεχίσουν απρόσκοπτα τις καθημερινές τους δραστηριότητες.



Ωστόσο, ένα σημαντικό μέρος (ως και 45%) των ασθενών με ΧΑΠ είναι καθηλωμένοι στο σπίτι ή το κρεβάτι και δεν είναι κατάλληλοι υποψήφιοι για τη χρήση φορητών συστημάτων [42,98]. Επίσης, μία σχετικά μικρή σε αριθμό δείγματος μελέτη από τον Lahdensuo και συν. [97] επιχείρησε μόνο να εξετάσει τις ψυχοκοινωνικές παραμέτρους από τη χρήση της οξυγονοθεραπείας και κατέδειξε κάποια θετικά αποτελέσματα.

Σε όλες τις μελέτες, που έχουν διεξαχθεί μέχρι σήμερα, σχετικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ υπό χρόνια οξυγονοθεραπεία, εκ των οποίων οι κυριότερες αναφέρθηκαν ανωτέρω, τα διαφορετικά αποτελέσματα μπορεί να επηρεάζονται από την εγκυρότητα των ερωτηματολογίων, που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση. Όλα όμως τα χρησιμοποιηθέντα ερωτηματολόγια (St.George's Respiratory Questionnaire, Chronic Respiratory Questionnaire, Sickness Impact Profile, Duke) είναι γραμμένα στην Αγγλική γλώσσα και μεταφράζονται στις μητρικές γλώσσες των ερευνητών, σύμφωνα με τις θεσπισμένες οδηγίες, για να διατηρηθεί περισσότερο η κεντρική ιδέα παρά η κυριολεκτική έννοια [99].

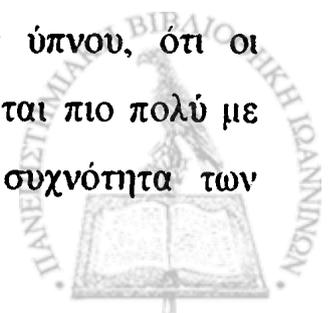
Μία άλλη λογική εξήγηση για τα διαφορετικά αποτελέσματα είναι ότι οι περισσότερες μελέτες δεν περιείχαν και ομάδα ελέγχου για λόγους ηθικής, περιέλαβαν μικρό αριθμό ασθενών, καθώς επίσης και διαφορετικό ερωτηματολόγιο. Επίσης, η ανομοιογένεια των αποτελεσμάτων μπορεί να αποδοθεί στην όχι και τόσο καλή εξοικείωση με τις συσκευές παροχής (μη σωστή χρησιμοποίηση αυτών λόγω των παρενεργειών που μπορεί να προκαλούν και του οικονομικού κόστους τους) [42,100]. Επιπλέον, οι ασθενείς με ΧΑΠ που, ως επί το πλείστον, προέρχονται από τα χαμηλότερα κοινωνικά στρώματα (χαμηλό μορφωτικό επίπεδο) και η υποξαιμία, που προκαλεί διαταραχή στην



εγκεφαλική λειτουργία, είναι δύο παράγοντες που πιθανόν επηρεάζουν την ικανότητα του ασθενούς να συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο.

Η παρούσα μελέτη δεν προσέφερε σημαντικά αποτελέσματα, όσον αφορά τις παραμέτρους που αξιολογήθηκαν στο ειδικό ερωτηματολόγιο για την ποιότητα ζωής μεταξύ των δύο ομάδων ασθενών κατά τη διάρκεια των 6 μηνών. Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα πολύ μεγάλο ποσοστό των ασθενών της μελέτης (46%) δεν κατόρθωσε να συμπληρώσει το ερωτηματολόγιο, παρά και τη βοήθεια από το εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό. Παράγοντες, που συνετέλεσαν στην αδυναμία συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου και κατ'επέκταση στην εξαγωγή ασφαλέστερου αποτελέσματος από αυτό που τελικά βρέθηκε, σχετίζονται με το κοινωνικό, πολιτισμικό και μορφωτικό επίπεδο της περιοχής, στην οποία διεξήχθη η μελέτη. Η διανοητική λειτουργία δε φάνηκε να επηρεάζεται από την υποξαιμία, καθώς οι εξετασθέντες ανήκαν στην ομάδα με ήπια προς μέτρια υποξαιμία. Η ικανότητα συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου βρέθηκε μεγαλύτερη σε άλλες Ευρωπαϊκές μελέτες [60,70].

Ο μηχανισμός, με τον οποίο η οξυγονοθεραπεία μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής, δεν έχει επακριβώς καθοριστεί. Μία πρόσφατη μελέτη βρήκε την ποιότητα ζωής να σχετίζεται με τη βαρύτητα της υποξαιμίας σε ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ [101]. Είναι εμφανές, ότι υπάρχει μια άμεση επίδραση στην ποιότητα ζωής από τη διόρθωση της υποξαιμίας για ένα επαρκές χρονικό διάστημα. Η πτωχή ποιότητα του ύπνου σε συνδυασμό με τις συχνές αφυπνίσεις απότοκες του αποκορεσμού παρατηρείται στη ΧΑΠ [102,103]. Επιπλέον, έχει δειχθεί σε ασθενείς με το σύνδρομο αποφρακτικής άπνοιας ύπνου, ότι οι μεταβολές στις καθημερινές δραστηριότητες συσχετίζονται πιο πολύ με το βαθμό της νυχτερινής υποξαιμίας, παρά με τη συχνότητα των



αφυπνίσεων βάσει ΗΕΓ [104]. Ως εκ τούτου, παρόλο που ακόμη δεν έχει αποδειχθεί, η διόρθωση της νυχτερινής υποξαιμίας με τη χορήγηση οξυγόνου σε ασθενείς με ΧΑΠ μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα του ύπνου, καθώς επίσης και τις άλλες παραμέτρους των ερωτηματολογίων.

Η διαλείπουσα νυχτερινή υποξυγοναιμία είναι συχνή στους ασθενείς με ΧΑΠ. Συμβαίνει κυρίως κατά το στάδιο REM του ύπνου, όπου υπάρχει αναστολή της κινητικής δραστηριότητας, λόγω μιας νευρωνικής υπερπόλωσης που συντελείται στο στέλεχος του εγκεφάλου. Αυτό καταλήγει σε γενικευμένη απώλεια του μυϊκού τόνου, κυρίως των αναπνευστικών μυών. Στη συνέχεια επικρατεί μείωση του αναπνεόμενου όγκου και πτώση της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας με επιδείνωση της σχέσης αερισμού-αιμάτωσης. Η νυχτερινή υποξυγοναιμία στη φάση REM παρατηρείται στο 25% των ασθενών με ΧΑΠ με ημερήσια $PaO_2 > 60 \text{ mmHg}$ [105]. Η χορήγηση οξυγόνου στη διάρκεια του ύπνου αυξάνει την επιβίωση και μειώνει την πνευμονική πίεση στους ασθενείς με ΧΑΠ και νυχτερινή υποξυγοναιμία [106-109].

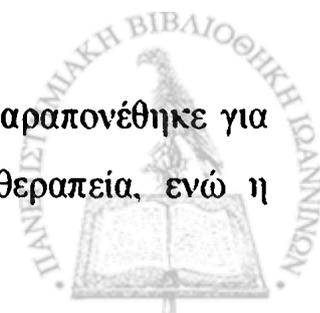
Η πρόληψη του αποκορεσμού κατά τη διάρκεια του ύπνου με νυχτερινή χορήγηση οξυγόνου μπορεί να μειώσει τη θνητότητα από κάθε παθολογικό αίτιο, περιορίζοντας έτσι την επικίνδυνη επίδραση που ασκεί η επαναλαμβανόμενη υποξυγοναιμία στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επιπρόσθετα οφέλη από τη συμπληρωματική νυχτερινή οξυγονοθεραπεία μπορεί να προέλθουν από τη βελτίωση της ποσότητας και ποιότητας του ύπνου. Θα πρέπει να τονιστεί, ότι η χρήση νυχτερινής οξυγονοθεραπείας εφαρμόζεται μόνο σε αυτούς, τους οποίους ο αποκορεσμός προέρχεται από το συνδυασμό της διαταραχής των παραμέτρων αναπνευστικής λειτουργίας στη ΧΑΠ και της καταστολή της αναπνευστικής λειτουργίας που φυσιολογικά συμβαίνει στον ύπνο.



Ωστόσο, η χορήγηση του συμπληρωματικού οξυγόνου λόγω της υποξυγοναιμίας στη φάση REM κατά τη διάρκεια του ύπνου σε ασθενείς με ήπια ή καθόλου ημερήσια υποξυγοναιμία θα πρέπει να εφαρμόζεται για εκείνους με σημεία υπερτροφίας της δεξιάς κοιλίας ή πνευμονικής καρδιάς ή πολυερυθραιμία. Τέλος, τα αποτελέσματα της χρόνιας οξυγονοθεραπείας, κυρίως στην ποιότητα ζωής επί μακρό χρονικό διάστημα, δεν έχουν ακόμη καθοριστεί. Γι' αυτό οι ερευνητές συμφωνούν, ότι πιο εκτεταμένες μελέτες χρειάζονται για την απόδειξη του οφέλους της οξυγονοθεραπείας και ιδιαίτερα στη διάρκεια του ύπνου, χωρίς ημερήσια ένδειξη σοβαρής διαταραχής στην ανταλλαγή των αερίων αρτηριακού αίματος [110].

Το κυριότερο χαρακτηριστικό γνώρισμα της δεύτερης φάσης της παρούσας μελέτης είναι η μεγαλύτερη χρησιμοποίηση του οξυγόνου από την ομάδα ασθενών του συστήματος του υγρού οξυγόνου. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε ότι σχεδόν οι μισοί από την ομάδα των ασθενών του υγρού οξυγόνου (42.5%) χρησιμοποιούσαν τη συσκευή για τουλάχιστον 15 ώρες το 24ωρο, όσες δηλαδή προβλέπονται από τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες για τη χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας. Επίσης, η συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία μέσω συμπυκνωτή βρέθηκε ακόμη μικρότερη και από αυτή που κατέγραψε προηγούμενη μελέτη της ίδιας ερευνητικής ομάδας (Α' φάση) προ 8 ετών (12.9% έναντι 26.7%). Αυτό το γεγονός επιβεβαιώνει εκ νέου την ανεπάρκεια μιας συστηματικής πολιτικής, όσον αφορά τη φροντίδα και την παρακολούθηση κατ'οίκον των υποξαιμικών ασθενών, κυρίως λόγω ΧΑΠ στην Ελλάδα, αφού μελέτες σε άλλες Ευρωπαϊκές χώρες κατέδειξαν καλύτερα αποτελέσματα [9,10,21,22,24].

Κανείς από τους ασθενείς των δύο ομάδων δεν παραπονέθηκε για σοβαρές επιπλοκές ή παρενέργειες από την οξυγονοθεραπεία, ενώ η

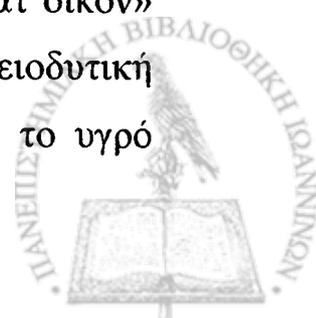


ομάδα που χρησιμοποιούσε το υγρό οξυγόνο παρουσίασε λιγότερα συμπτώματα σε σχέση με την ομάδα του συμπυκνωτή. Η πιο σημαντική διαφορά, που σημειώθηκε στις επιπλοκές ή τα παράπονα απότοκα της οξυγονοθεραπείας μεταξύ των δύο ομάδων, ήταν ο θόρυβος από τη συσκευή και συγκεκριμένα από το συμπυκνωτή.

Σύμφωνα με μία προηγούμενη μελέτη, η περιορισμένη αυτονομία και το αίσθημα ντροπής, που διακατέχει τους ασθενείς, αποδείχθηκε, ότι ήταν τα κυριότερα παράπονα από τη χρήση της οξυγονοθεραπείας με αρνητική επίδραση στη συμμόρφωση [28]. Στην παρούσα μελέτη αποκαλύφθηκε, ότι η απουσία θορύβου της συσκευής του υγρού οξυγόνου συνετέλεσε στην καλύτερη συμμόρφωση αυτής της ομάδας των ασθενών στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία.

Όπως αρκετές έρευνες έχουν δείξει, ακόμη και σήμερα το υγρό οξυγόνο παραμένει ακριβό σύστημα χορήγησης οξυγονοθεραπείας [59,60,111]. Το υψηλό κόστος οφείλεται στο κόστος του οξυγόνου και στην ίδια τη συσκευή, αφού η ανανέωση των δεξαμενών γίνεται τουλάχιστον δύο φορές το μήνα, σύμφωνα με τις αρχές της προμηθεύτριας εταιρείας. Ωστόσο, η δαπάνη στη χώρα μας καλύπτεται από τους ασφαλιστικούς οργανισμούς και την προμηθεύτρια εταιρεία, που χρεώνει κάποια μηνιαία κατανάλωση, την οποία θεωρεί δεδομένη και επιβλέπει την τεχνική αρτιότητα της συσκευής. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το κόστος για τον ασθενή να μειώνεται σημαντικά.

Συμπερασματικά, η δεύτερη φάση της παρούσας μελέτης κατέδειξε, ότι το σταθερό σύστημα του υγρού οξυγόνου είναι αξιόπιστο και κατάλληλο για την παροχή της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας σε υποξαιμικούς ασθενείς με ΧΑΠ στη Βορειοδυτική Ελλάδα. Η συμμόρφωση των ασθενών, που χρησιμοποιούσαν το υγρό



οξυγόνο, ήταν μεγαλύτερη από την ομάδα των ασθενών που χρησιμοποιούσαν το συμπυκνωτή. Αυτό το εύρημα δεν μπορεί να αγνοηθεί από τον πνευμονολόγο, που έχει επίγνωση ότι η ορθή εφαρμογή της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας αποτελεί το μόνο θεραπευτικό μέσο, που αποδεδειγμένα επηρεάζει θετικά την παθοφυσιολογική εξέλιξη, την κλινική πορεία της ΧΑΠ, καθώς και την επιβίωση. Η χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης ενοχλημάτων από τη συσκευή του υγρού οξυγόνου και ιδιαίτερα η απουσία θορύβου μπορεί να εξηγήσουν τη σημαντικά καλύτερη συμμόρφωση.

Η μετάβαση από το συμπυκνωτή προς το υγρό οξυγόνο μπορεί να έχει οικονομική επίπτωση στις υπηρεσίες υγείας, αλλά επίσης θα οδηγήσει σε περαιτέρω ικανοποιητικά αποτελέσματα από την άποψη της διαδικασίας της πνευμονικής αποκατάστασης. Παράλληλα, η εφαρμογή ενός οργανωμένου προγράμματος φροντίδας «κατ'οίκον» θα βελτιώσει την αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ επιδρώντας θετικά στη συμμόρφωσή τους.



5. ΓΕΝΙΚΑ ΣΧΟΛΙΑ

Από τη διεθνή βιβλιογραφία προκύπτει ότι η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία, παρεχόμενη με οποιαδήποτε μορφή, αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με ΧΑΠ υπό συνεχή υποξυγοναιμία, αφού βελτιώνει την επιβίωση και την ποιότητα της ζωής αυτών των ατόμων με προχωρημένη νόσο [112-115]. Βέβαια, οι μηχανισμοί δράσης δεν είναι ακριβώς γνωστοί, αλλά έχουν προταθεί αρκετοί, όπως η παρεμπόδιση της υποξικής προσβολής σημαντικών οργάνων, η ρύθμιση της πνευμονικής αιματικής ροής και του αερισμού μέσω νευρογενών οδών, η ενίσχυση των αμυντικών συστημάτων του ατόμου, η μείωση του οξειδωτικού stress, που προκαλείται από την υποξία, η ενεργοποίηση της επανορθωτικής διαδικασίας και αναδιαμόρφωσης από τα δομικά κύτταρα [80,116].

Ειδικά κριτήρια έχουν καθιερωθεί για την επιλογή των ασθενών, που πραγματικά χρειάζονται οξυγονοθεραπεία. Έτσι προβλέπεται, ότι οι ασθενείς που πληρούν τα κριτήρια, θα πρέπει να λαμβάνουν το οξυγόνο για πάνω από 15 ώρες το 24ωρο και σε ροή από 1.5-2.5 λίτρα/λεπτό με ρινικό καθετήρα. Βέβαια, όλες οι μέχρι τώρα διεξαχθείσες μελέτες, συμπεριλαμβανομένης και της παρούσας, έχουν δείξει, ότι ο μέσος όρος των ωρών χρήσης οξυγόνου από τους ασθενείς ήταν λιγότερος από αυτόν, που συνταγογραφήθηκε από τους θεράποντες ιατρούς [2,117,118]. Γενικά, η συμμόρφωση προς την οξυγονοθεραπεία κυμαίνεται από 45-70% [119-121].

Η μη πιστή εφαρμογή των οδηγιών περί την οξυγονοθεραπεία μπορεί να αποδοθεί:

1. στην έκδηλη ανησυχία του ασθενούς για την πορεία της νόσου (απώλεια ελέγχου συμπτωμάτων λόγω ανησυχίας για εξάρτηση και



- εθισμό στις θεραπείες, κατάθλιψη και φόβοι για έλλειψη υποστήριξης του ασθενούς) [122-124]
2. στην πεποίθηση ότι τα υλικά κατασκευής των πηγών οξυγόνου μπορεί να μην είναι τα ενδεδειγμένα και συνηθισμένα [124]
 3. στην πιθανή ενόχληση και δυσανεξία από τις συσκευές παροχής και τα εξαρτήματά τους (ρινικοί καθετήρες, σταθερές συσκευές που περιορίζουν τις απλές καθημερινές δραστηριότητες, βαριές και ογκώδεις περιπατητικές συσκευές που αποθαρρύνουν τη χρήση τους από ηλικιωμένα άτομα, τα οποία έχουν επιπρόσθετα περιορισμένη μυική ισχύ και αντοχή, οι ελαφρές φορητές συσκευές με την προσθήκη συστήματος εξοικονόμησης οξυγόνου είναι ακριβές, με αποτέλεσμα να μην τις χρησιμοποιούν όλοι οι ασθενείς κατά τη διάρκεια των δραστηριοτήτων, οι περισσότεροι ασθενείς δε χρησιμοποιούν τα φορητά συστήματα λόγω «κοινωνικού κόστους») [28,119],
 4. στη συνταγογραφούμενη ροή του οξυγόνου και την υπερκαπνία [125]
 5. στην έκπτωση της διανοητικής λειτουργίας από την υποξαιμία,
 6. στην παρανόηση των ορθών οδηγιών,
 7. στη μη ορθή συνταγογράφηση και στην έλλειψη τακτικής παρακολούθησης εκ μέρους των θεραπόντων ιατρών
 8. κάπνισμα, υψηλή PaO_2 στον ατμοσφαιρικό αέρα (έλλειψη δύσπνοιας)
 9. στην περιορισμένη αντίληψη του θεράποντος ιατρού για τη μελλοντική πορεία της νόσου και ουσιαστικά τη διαταραχή της σχέσης εμπιστοσύνης ιατρού-ασθενούς [126]
 10. στα χαρακτηριστικά γνωρίσματα της νόσου, την πολυπλοκότητα της θεραπείας και τη στάση των ασθενών προς αυτή [127]

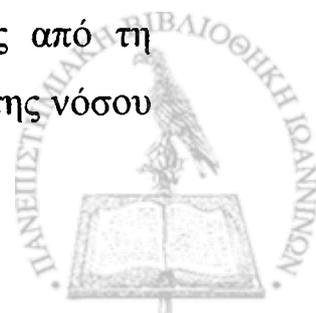


11.σε ατομικούς-οικογενειακούς παράγοντες (δημογραφικά χαρακτηριστικά, λειτουργική σχέση μεταξύ ασθενούς και οικογένειας, νοητική κατάσταση) [127].

Με δεδομένη τη χαρακτηριστική σχέση μεταξύ της καθημερινής χρήσης οξυγόνου και της επιβίωσης, υπάρχει ανησυχία, ότι η εκούσια χρησιμοποίηση οξυγόνου κάτω του επιθυμητού ορίου μπορεί να περιορίσει την αποτελεσματικότητα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας. Γι'αυτό χρειάζεται να αναπτυχθούν καλύτερες στρατηγικές για την εκπαίδευση του ασθενούς και να επινοηθούν πιο ανεκτά συστήματα παροχής οξυγόνου, ώστε να βελτιωθούν ακόμη περισσότερο η συμμόρφωση των ασθενών και κατ'επέκταση η επιβίωση και η ποιότητα ζωής.

Το πιο πλήρες και αξιόπιστο σύστημα παροχής οξυγόνου είναι ο συμπτωκνωτής, συνοδευόμενος από ελαφρά φορητή φιάλη (φορητός συμπτωκνωτής μεμβράνης) ή σταθερό υγρό οξυγόνο, συνοδευόμενο με φορητή φιάλη και σύστημα εξοικονόμησης οξυγόνου. Οι τελευταίες εξελίξεις της τεχνολογίας στρέφονται στη χρήση ελαφρών κυλίνδρων από αλουμίνιο, που περιέχουν αέριο σε υψηλή πίεση. Έχουν βάρος μικρότερο από 2kgf και παρέχουν οξυγόνο για 8 ώρες με ροή 2lt/min. Το μειονέκτημα είναι, ότι οι κύλινδροι πρέπει να γεμίζουν στο εργοστάσιο. Οι μελλοντικές πρόοδοι της τεχνολογίας περιλαμβάνουν σίγουρα τη δυνατότητα αναγόμωσης των κυλίνδρων αλουμινίου υψηλής πίεσης από συμπτωκνωτές στο σπίτι, αλλά και μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα των συστημάτων υγρού οξυγόνου, ώστε να μην υπάρχει απώλεια αερίου στην ατμόσφαιρα, όταν δε χρησιμοποιείται από τον ασθενή.

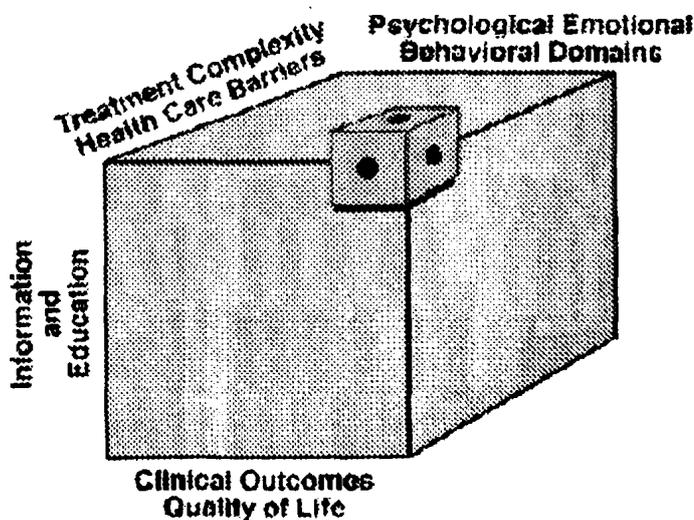
Η εκπαίδευση του ασθενούς θα περιλαμβάνει θέματα, όπως την κατανόηση της χρησιμότητας του οξυγόνου, τις παρενέργειες από τη χρήση και τους κανόνες ασφάλειας των συσκευών, την εξέλιξη της νόσου



και τρόπους ελέγχου των συμπτωμάτων της, επανάληψη-επίδειξη των νέων οδηγιών, που μόλις δόθηκαν από το θεράποντα ιατρό [128].

Επίσης, έμφαση πρέπει να δίνεται και στην εκπαίδευση των ιατρών για το πότε και πώς (με γραπτές οδηγίες) πρέπει να χορηγούν την οξυγονοθεραπεία. Συχνά ο ιατρός δεν είναι ενήμερος για τις αποφάσεις του ασθενή με τη θεραπεία, με αποτέλεσμα να πειραματίζεται. Επομένως, πρέπει να προσπαθήσει να καταλάβει το πως και γιατί ο ασθενής θα αποφασίσει να συμμορφωθεί με μία συγκεκριμένη θεραπεία, καθώς αυτή μπορεί να μη συνδέεται άμεσα με τα «πιστεύω» του για την υγεία. Μόλις οι ιατροί ενημερωθούν πλήρως για τις πεποιθήσεις των ασθενών περί τη γενικότερη θεώρηση της υγείας, τότε θα διαμορφωθούν κατάλληλα και οι όποιες παρεμβάσεις κρίνονται απαραίτητες για τη βελτίωση της συμμόρφωσης [129].

Ο Cullen [119], ανασκοπώντας τη βιβλιογραφία πάνω στο ζήτημα της συμμόρφωσης στην οξυγονοθεραπεία, επισήμανε τρεις ενότητες που έχουν μεγάλη σημασία και τις σχηματοποίησε σε μορφή κύβου.



Αυτές είναι:

- 1) Πολυπλοκότητα θεραπείας και φραγμοί στη φροντίδα υγείας (συστήματα οξυγόνου, διάρκεια θεραπείας, η ικανότητα της χρήσης φορητών συστημάτων, παρέμβαση στον τρόπο ζωής, σχέση ιατρού-ασθενούς) [130]
- 2) Παρεμβάσεις που σχετίζονται με τη βελτίωση ενημέρωσης και εκπαίδευσης (γνώση της διαδικασίας συνταγογράφησης, των τεχνικών μερών της συσκευής παροχής, της εξέλιξης της νόσου, παρακολούθηση μετά τη συνταγογράφηση, τεχνική υποστήριξη, λογική εξήγηση της θεραπείας και ενθάρρυνση)
- 3) Ψυχοκοινωνικοί-συναισθηματικοί και συμπεριφορικοί παράγοντες (κατάθλιψη, απελπισία, θυμός, άρνηση, σύγκρουση για τις πεποιθήσεις περί της υγείας, απομόνωση και απάθεια, στιγματισμός, φοβίες εξάρτησης και εθισμού, δυστυχία και η αίσθηση ότι γίνεται «βάρος» για τους συγγενείς και την κοινωνία).

Η προσπάθεια για βελτίωση των ανωτέρω παραγόντων θα επιφέρει καλύτερη συμμόρφωση και ποιότητα ζωής, που αντιπροσωπεύει την τέταρτη ενότητα του σχήματος.

Η εγκατάσταση της μόνιμης υποξυγοναιμίας, που δικαιολογεί την έναρξη της χρόνιας οξυγονοθεραπείας, είναι μια αργή διαδικασία στην πορεία της ΧΑΠ. Η ήπια-μέτρια υποξυγοναιμία ($55\text{mmHg} < \text{PaO}_2 < 65\text{mmHg}$) αυξάνει το δείκτη θνησιμότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ, σε σχέση με τον πληθυσμό της ίδιας ηλικίας και φύλου. Η υπόθεση, ότι η έγκαιρη έναρξη της οξυγονοθεραπείας, πριν την εγκατάσταση της μόνιμης υποξυγοναιμίας, μπορεί να βοηθήσει τους ασθενείς με ήπια ημερήσια υποξυγοναιμία, οδήγησε στην εξέταση της επίδρασης της οξυγονοθεραπείας αφενός στην επιβίωση και αφετέρου στη βελτίωση των διαταραχών της πνευμονικής κυκλοφορίας. Η επιβίωση αυτής της



κατηγορίας των ασθενών δε φαίνεται να βελτιώνεται με τη χρόνια οξυγονοθεραπεία [108,117].

Ωστόσο, τρία ερωτήματα που αφορούν αυτούς τους ασθενείς δεν έχουν επαρκώς απαντηθεί από τις υπάρχουσες μελέτες, όπως α) αν η προσέγγιση των ημερήσιων ωρών χρήσης στις 24 ώρες θα είχε περισσότερο όφελος, β) αν η οξυγονοθεραπεία βελτίωνε άλλες παραμέτρους (συχνότητα παροξύνσεων, νευροψυχολογική λειτουργία, ποιότητα ζωής) και γ) αν υπάρχουν υποομάδες αυτής της κατηγορίας των ασθενών, που μπορούν να ωφεληθούν από τη χρόνια οξυγονοθεραπεία (οι υποομάδες μπορεί να αναγνωριστούν από την παρουσία άλλων χαρακτηριστικών που σχετίζονται με πρόιμη θνησιμότητα, όπως η πνευμονική υπέρταση, χαμηλός δείκτης μάζας σώματος, αντοχή στην άσκηση, συχνές παροξύνσεις και συνυπάρχουσες καρδιακές παθήσεις).

Επίσης, λίγες είναι οι βιβλιογραφικές αναφορές με αντικρουόμενα αποτελέσματα για την επίδραση της χρόνιας οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς με μέτρια υποξυγοναιμία από πλευράς άλλων παραμέτρων (αντοχή στην άσκηση, αποκορεσμός στις απλές δραστηριότητες, ύπνος).

Από τη συνολική παρουσίαση της μελέτης μας, προέκυψε, ότι οι ασθενείς, που εξετάστηκαν ανήκαν στην ανωτέρω κατηγορία (ΧΑΠ με ήπια προς μέτρια υποξυγοναιμία). Όμως, οι προαναφερόμενες παράμετροι δεν κατέστη δυνατό να διερευνηθούν πλήρως, λόγω άλλου σχεδιασμού και επικέντρωσης περισσότερο προς την παράμετρο της συμμόρφωσης. Παρόλα αυτά, η παρούσα μελέτη αποτελεί τον προπομπό μελλοντικών πολυκεντρικών μελετών, σχετικά με το όφελος της οξυγονοθεραπείας σ' αυτή την κατηγορία ασθενών [131].



6. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία θεωρείται το μόνο θεραπευτικό μέσο, που αποδεδειγμένα μεταβάλλει το τελευταίο στάδιο εξέλιξης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς με χρόνια υποξαιμία σε σταθερή κατάσταση (PaO_2 στον ατμοσφαιρικό αέρα σε ηρεμία $<55\text{mmHg}$) καθώς επίσης και οι υποξαιμικοί ασθενείς (PaO_2 στον ατμοσφαιρικό αέρα σε ηρεμία $56\text{-}59\text{mmHg}$) παρουσία πνευμονικής καρδιάς ή/και πολυερυθραιμίας χρειάζονται χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία. Είναι ευρέως γνωστό, ότι η χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία βελτιώνει την επιβίωση σ'αυτούς τους ασθενείς, εφόσον το οξυγόνο λαμβάνεται για τουλάχιστον 15 ώρες την ημέρα, και ασκεί θετική επίδραση σε διάφορες αιμοδυναμικές μεταβλητές (πίεση πνευμονικής αρτηρίας, λειτουργία της δεξιάς και αριστερής κοιλίας, αιματοκρίτης και μικτή φλεβική PaO_2).

Δύο διαφορετικά συστήματα παροχής οξυγόνου κυκλοφορούν σήμερα: ο συμπυκνωτής και το υγρό οξυγόνο, εκτοπίζοντας τη φιάλη αέριου συμπιεσμένου οξυγόνου, που χρησιμοποιήθηκε αρκετά τα πρώτα χρόνια εφαρμογής της χρόνιας οξυγονοθεραπείας. Αρκετές μελέτες έχουν διεξαχθεί σε διάφορες Ευρωπαϊκές χώρες, σχετικά με τη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία και τα διάφορα συστήματα παροχής αυτής. Στη χώρα μας το σημαντικό ζήτημα της εφαρμογής της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας και κατ'επέκταση των κατευθυντήριων οδηγιών συνταγογράφησης και συμμόρφωσης σ'αυτή τη θεραπεία δεν έχει διεξοδικά και ενδελεχώς διερευνηθεί. Η παρούσα μελέτη χωρίζεται σε δύο φάσεις.

Σκοπός της πρώτης φάσης της μελέτης ήταν η διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών, που λαμβάνουν χρόνια «κατ'οίκον»



οξυγονοθεραπεία και ο προσδιορισμός τυχόν παραγόντων, που μπορεί να την επηρεάζουν.

Στη μελέτη έλαβαν μέρος 249 ασθενείς που υποβάλλονταν σε χρόνια κατ'οίκον οξυγονοθεραπεία. Η μελέτη διήρκησε ένα έτος. Εξειδικευμένο ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό επισκεπτόταν τους ασθενείς στην οικία τους και τους υπέβαλε σε μέτρηση κορεσμού αρτηριακού αίματος, σπιρομέτρηση και έλεγχο της ικανότητας λήψης βρογχοδιασταλτικής αγωγής. Η συμμόρφωση προς την οξυγονοθεραπεία ορίστηκε ως η καθημερινή χρήση του συστήματος παροχής οξυγόνου (στην προκειμένη περίπτωση συμπυκνωτής).

Μόνο εξήντα επτά (67) ασθενείς (26.9%) συμμορφώθηκαν προς την οξυγονοθεραπεία, ενώ η ημερήσια χρήση του οξυγόνου μέσω συμπυκνωτή βρέθηκε 9.7 ± 6.09 ώρες. Το επίπεδο του κορεσμού του αρτηριακού αίματος, ο μέγιστος εκπνεόμενος όγκος στο πρώτο δευτερόλεπτο και η δυναμική ζωτική χωρητικότητα συσχετίστηκαν αρνητικά με τη συμμόρφωση των ασθενών στην οξυγονοθεραπεία. Δε σημειώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, όσον αφορά τη συμμόρφωση, μεταξύ ανδρών-γυναικών, αστικού-αγροτικού πληθυσμού και ενεργών καπνιστών, πρώην καπνιστών και μη καπνιστών.

Πνευμονολόγοι συνταγογράφησαν οξυγόνο στην πλειοψηφία των ασθενών (86.3%), ενώ η ΧΑΠ ήταν η κυριότερη πάθηση για την οποία συνεστήθη οξυγονοθεραπεία (74.7%). Ωστόσο, η συμμόρφωση προς την οξυγονοθεραπεία δεν ήταν σημαντικά μεγαλύτερη στους ασθενείς, που το οξυγόνο συνταγογραφήθηκε από πνευμονολόγο.

Επίσης, 136 ασθενείς (52.6%) δεν είχαν λάβει από το θεράποντα ιατρό τους ακριβείς και γραπτές οδηγίες σχετικά με τη χρήση της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας, ενώ 157 ασθενείς (63%) δεν είχαν επίγνωση του ρόλου της χρόνιας οξυγονοθεραπείας στη συνολική θεραπευτική τους αντιμετώπιση.



Η χρησιμοποίηση σε υπερβολικό βαθμό της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας και η συνεπακόλουθη ελλιπής συμμόρφωση στη θεραπευτική αυτή μορφή καταδεικνύει κατηγορηματικά, ότι απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση συμπεριλαμβανομένων του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού, των εταιρειών παροχής και προμήθειας συμπυκνωτών και οπωσδήποτε των ασθενών. Τα αποτελέσματα, που θα προκύψουν και τα συμπεράσματα, που θα εξαχθούν, θα ενισχύσουν οποιαδήποτε προσπάθεια για την εφαρμογή μιας εθνικής πολιτικής, αναφορικά με το ζήτημα της χρόνιας «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπείας στη χώρα μας. Ένα οργανωμένο πρόγραμμα ιατρικής φροντίδας «κατ'οίκον» για τους ασθενείς με ΧΑΠ θα είναι ο ακρογωνιαίος λίθος της θετικής στάσης των ασθενών απέναντι στη χρόνια «κατ'οίκον» οξυγονοθεραπεία βελτιώνοντας έτσι την αποτελεσματικότητά της.

Σκοπός της δεύτερης φάσης της μελέτης ήταν η διερεύνηση της επίδρασης δύο συστημάτων παροχής οξυγόνου (συμπυκνωτής και υγρό οξυγόνο) στην ποιότητα ζωής, την ανοχή στην άσκηση και τη συμμόρφωση σε ασθενείς με ΧΑΠ.

Η μελέτη περιέλαβε 104 ασθενείς με ΧΑΠ (31 χρησιμοποιούσαν συμπυκνωτή και 73 υγρό οξυγόνο). Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε παλμική οξυμετρία, σπιρομέτρηση, αξιολόγηση της ποιότητας ζωής βάσει ειδικού ερωτηματολογίου (ερωτηματολόγιο του Νοσοκομείου St. George) και αξιολόγηση του βαθμού της δύσπνοιας από την τροποποιημένη κλίμακα Borg. Η ικανότητα ανοχής στην άσκηση εκτιμήθηκε από το επίπεδο του κορεσμού του αρτηριακού αίματος μετά από δοκιμασία άσκησης 3 λεπτών. Η συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία ορίστηκε από την ημερήσια χρήση της κάθε συσκευής.



Οι δύο ομάδες των ασθενών δε διέφεραν σημαντικά όσον αφορά τις παραμέτρους της αναπνευστικής λειτουργίας ($p=0.49$ για το μέγιστο εκπνεόμενο όγκο στο πρώτο δευτερόλεπτο, $p=0.98$ για τη δυναμική ζωτική χωρητικότητα, $p=0.15$ για το δείκτη Tiffeneau και $p=0.38$ για τη μέγιστη μεσοεκπνευστική ροή), το επίπεδο κορεσμού πριν ($p=0.28$) και μετά τη χορήγηση οξυγόνου ($p=0.80$) και μετά τη δοκιμασία βάρδισης 3 λεπτών ($p=0.47$) και το ερωτηματολόγιο St.George ($p=0.47$). Η ομάδα του υγρού οξυγόνου παρουσίασε λιγότερο δύσπνοια πριν τη θεραπεία ($p=0.02$), αλλά αυτή η διαφορά εξαφανίστηκε μετά τη θεραπεία ($p=0.95$).

Μία στατιστικά σημαντική διαφορά ($p<0.001$) σημειώθηκε σχετικά με την ημερήσια χρήση του οξυγόνου υπέρ της ομάδας ασθενών με το υγρό οξυγόνο. Πλήρης συμμόρφωση στην οξυγονοθεραπεία παρατηρήθηκε στο 12.9% της ομάδας του συμπυκνωτή και στο 42.5% της ομάδας του υγρού οξυγόνου ($p<0.005$). Ο θόρυβος από τη συσκευή παρατηρήθηκε μόνο στην ομάδα ασθενών, που χρησιμοποιούσε συμπυκνωτή (80%).

Συμπερασματικά, με τη δεύτερη φάση διαπιστώθηκε ότι το σταθερό υγρό οξυγόνο αποτελεί ικανοποιητικό εναλλακτικό τρόπο οξυγονοθεραπείας στους ασθενείς με ΧΑΠ με υψηλότερη συμμόρφωση συγκριτικά με τους συμπυκνωτές.



7. SUMMARY

The evaluation of compliance to different oxygen administration systems in COPD patients

Long-term oxygen therapy (LTOT) is the only therapeutic modality proven to alter the late course of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). In particular, patients with chronic hypoxaemia (resting PaO₂ level < 55 mmHg in room air) under steady disease state as well as those hypoxaemic patients (resting PaO₂: 56-59 mmHg) in the presence of cor pulmonale and/or polycythemia require LTOT administration. It is widely known that LTOT improves survival rates in these patients if oxygen is received for at least 15h/day, as it exerts beneficial effects on several pulmonary haemodynamic variables (pulmonary artery pressure, right and left ventricular function, haematocrit, mixed venous PaO₂).

Two different oxygen administration systems have been developed for LTOT: concentrators and liquid oxygen, which have actually eliminated high-pressure compressed gas cylinders, present in the early years of LTOT implementation. Several studies have been conducted in different European countries, concerning patients under LTOT and its influence on compliance rate, exercise capacity and quality of life as primary outcome measures for survival. Greece is one of the countries where the issue of LTOT is poorly investigated.

Our study is divided into two phases.

The aim of the first phase was to investigate the compliance of patients under LTOT in the Prefecture of Ioannina (North-Western Greece) and to identify factors that might affect it.

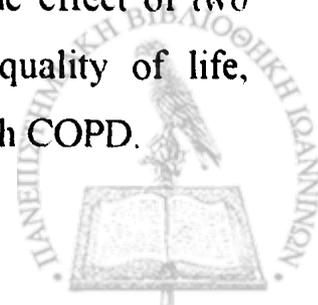


The study included 249 patients under LTOT during one year period. They were visited at home by the investigating staff (a chest specialist and a primary care nurse). Compliance to therapy was defined by the daily duration of the O₂ concentrator use (hours). Patients underwent pulse oximetry, basic spirometry, and trial inhalation of bronchodilators.

The results were as follows: Only 67 patients (26.9%) complied with therapy, while the daily concentrator use lasted for 9.7 ± 6.09 hours. SaO₂, FEV₁ and FVC were negatively correlated to patients' compliance. No significant differences concerning LTOT compliance were noted between men and women, urban and rural population, and between smokers, ex smokers and non-smokers. A chest physician recommended LTOT for the majority of patients (86.3%), while COPD was the main reason for LTOT prescription (74.7%). Nevertheless, compliance to LTOT was not significantly higher, when prescribed by a respiratory physician. No specific medical instructions and information was recorded for the majority of the examined patients, under LTOT.

In conclusion, LTOT overuse and the concomitant poor compliance to therapy is a strong message indicating further investigation to all links included (medical and nursing staff, concentrator dealers and, of course, patients). The relative results and conclusions would reinforce any attempt to settle a national LTOT policy. An organized home-care program for COPD patients is the cornerstone of a positive patients' attitude regarding LTOT thus improving its efficacy.

The aim of the second phase was to investigate the effect of two oxygen sources (concentrator and liquid oxygen) on quality of life, exercise tolerance and compliance to LTOT in patients with COPD.



The survey included 104 patients with COPD (31 on concentrator treatment and 73 on liquid). Patients were subjected to pulse oximetry, basic spirometry, measurement of health-related quality of life by the St. George's Hospital Respiratory Questionnaire instrument (SGRQ) and assessment of dyspnea severity by the modified Borg category scale. Exercise tolerance was evaluated by the SaO_2 value after 3 minutes walking. SaO_2 was measured before and after treatment with each device. Compliance with therapy was defined by the daily duration of oxygen use.

The results were the following: The two LTOT groups did not differ significantly concerning PFTs ($p=0.49$ for FEV_1 , 0.98 for FVC, 0.15 for $\text{FEV}_1/\text{FVC}\%$ and 0.38 for FEF_{50}), SaO_2 before ($p=0.28$), after ($p=0.80$) O_2 treatment and after the 3 min walking trial ($p=0.47$) and SGRQ score ($p=0.45$). The liquid oxygen group was less dyspneic before treatment ($p=0.02$) but this difference disappeared after treatment ($p=0.95$). A highly significant difference ($p<0.001$) was noted concerning the daily oxygen use. Complete compliance to LTOT (≥ 15 h/day) was observed in 12.9% and 42.5 % respectively ($p<0.005$). Noise disturbance was noted only in the concentrator group (80%). In conclusion, stationary liquid oxygen seems to be a satisfactory alternative mode for LTOT treatment in COPD patients, with higher patients' compliance to therapy in comparison with concentrators.



8. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

8.1. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΓΕΝΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

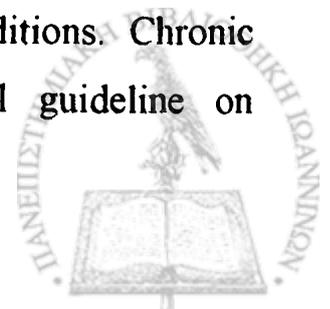
1. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23:932-946.
2. Global strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD, 2006. www.goldcopd.com. Date last updated: November 2006. Date last accessed: June 18, 2007.
3. Pride NB, Vermeire P. Definition and differential diagnosis. In: Postma DS, Siafakas NM, eds. *Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. *Eur Respir Mono* 1998; 7:pp. 2-5.
4. Hogg CJ. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364: 709-721.
5. Celli R, 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; 350:1005-1012.
6. Celli BR, Calverley P, Rennard S, et al. Proposal for a multidimensional staging system for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99: 1546-1554.
7. Smith JA, Calverley PM. Cough in chronic obstructive pulmonary disease. *Pulm Pharmacol Ther* 2004; 17:393-398.
8. Wanner A, Salathe M, O' Riordan TG. Muciliary clearance in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1868-1902.
9. Calverley PMA. Ventilatory control and dyspnoea. In: Calverley PMA, Pride NB, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. London, Chapman and Hall, 1995; pp.205-242.



10. O'Donnell DE, Bertley JC, Chan LKL, et al. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-115.
11. Earis JE. Lung sounds. *Thorax* 1992; 47: 671-672.
12. Vestbo J, Prescott E, Amdal T, et al. Body mass, fat freebody mass and prognosis in COPD patients from a random population sample. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 79-83.
13. Grant I, Heaton RK, Mc Sweeny AJ, et al. Neurophysiologic findings in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1470-1476.
14. Spahija J, de Marchie M, Grassino A. Effects of pursed-lips breathing on respiratory mechanics and dyspnea at rest and during exercise in COPD. *Chest* 2005;128: 640-650.
15. De Troyer A, Peche R, Yernault JC, et al. Neck muscle activity in patients with severe obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150: 41-47.
16. De Troyer A. Effect of hyperinflation on the diaphragm. *Eur Respir J* 1997;10:708-713.
17. Nath AR, Capel LH. Inspiratory crackles and mechanical events of breathing. *Thorax* 1974; 29:695-698.
18. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Symptoms and signs of COPD. In: Cherniack N, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, W.B. Saunders, 1990; pp357-363.
19. Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V, et al. Interpretative strategies for lung function tests. *Eur Respir J* 2005; 26:948-968.
20. Jayamaune DS, Epstein H, Goldring RM. Flow-volume contour in COPD: correlation with pulmonary mechanics. *Chest* 1980; 77:749-757.



21. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 173:865-870.
22. Dellaca RL. Measurement of respiratory system impedances. In: Aliverti A, Brusasco V, Macklem PT, Pedotti A, eds. *Mechanics of Breathing*. Milan, Springer, 2002; pp.157-171.
23. Morrison NF, Abboud RT, Ramaden F, et al. Comparison of single breath carbon monoxide diffusing capacity and pressure-volume curves in detecting emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1989;139:1179-1187.
24. Gould GA, Redpath AT, Ryan M, et al. Lung CT density correlates with measurements of airflow limitation and the diffusing capacity. *Eur Respir J* 1991; 4:141-146.
25. Rochester DF, Braun NMT. Determinants of maximal inspiratory pressure in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:42-47.
26. Jeffrey AA, Warren PM, Flenley DC. Acute hypercapnic respiratory failure in patients with chronic obstructive lung disease: risk factors and use of guidelines for management. *Thorax* 1992; 47:34-40.
27. Gibson GJ, McNeer W. Chronic obstructive pulmonary disease: investigations and assessment of severity. In: *Management of chronic obstructive pulmonary disease*. Edited by Siafakas NM. *Eur Respir J* 2006;11:24-40.
28. Agusti AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:367-370.
29. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Chronic obstructive pulmonary disease. National clinical guideline on



management of chronic obstructive pulmonary disease in adults in primary and secondary care. *Thorax* 2004; 59:Suppl.1,1-232.

30. Similowski T, Agusti A, MacNee W, et al. The potential impact of anaemia of chronic disease in COPD. *Eur Respir J* 2006; 27:390-396.
31. Miniati M, Filippi E, Falaschi F, et al. Radiologic evaluation of emphysema in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1359-1367.
32. Hayhurst MD, MacNee W, Flenley DC, et al. Diagnosis of pulmonary emphysema by computerised tomography. *Lancet* 1984; ii:320-322.
33. Pratt PC. Role of conventional chest radiography in diagnosis and exclusion of emphysema. *Am J Med* 1987; 82:998-1006.
34. Bergin C, Muller NL, Miller RR. CT in the qualitative assesment of emphysema. *J Thorac Imag* 1986;1:94-103.
35. Coxson HO, Rogers RM. Quantitative computed tomography of chronic obstructive pulmonary disease. *Acad Radiol* 2005;12:1457-1463.
36. Klein JS, Gamsu G, Webb WR, et al. High-resolution CT diagnosis of emphysema in symptomatic patients with normal chest radiographs and isolated low diffusing capacity. *Radiology* 1992;182:817-821.
37. Naeije R, MacNee W. Pulmonary Circulation. In: Calverley PMA, MacNee W, Pride N, Rennard SI, eds. *Chronic obstructive pulmonary disease*. 2nd Edn. London, Chapman & Hill, 2003; pp. 228-242.
38. Naeije R, Torbicki A. More on the noninvasive diagnosis of pulmonary hypertension: Doppler echocardiography revisited. *Eur Respir J* 1995; 8:1445-1449.



39. Hardie JA, Buist AS, Vollmer WM, et al. Risk of over-diagnosis of COPD in asymptomatic elderly never smokers. *Eur Respir J* 2002; 20:1117-1122.
40. Chapman KR, Mannino DM, Soriano JP, et al. Epidemiology and costs of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2006; 27:188-207.
41. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, et al. Global burden of COPD: systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2006; 28:523-532.
42. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV1: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005; 25:1011-1017.
43. Menezes AM, Perez-Padilla R, Jardim JR, et al. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the Platino Study): a prevalence study. *Lancet* 2005; 366:1875-1881.
44. World Health Organisation. Health Statistics and health information systems: burden of disease statistics. www.who.int/evidence/bod
45. European Respiratory Society/ European Lung Foundation. The burden of lung disease. In: Loddenkemper R, Gibson GJ, Sibille Y, eds. *European lung White Book. The First Comprehensive Survey on Respiratory Health in Europe*. Sheffield, UK, ERSJ, 2003; p.3.
46. Niu SR, Yang Gh, Chen ZM, et al. Emerging tobacco hazards in China: 2. Early mortality results from a prospective study. *BMJ* 1998; 317:1423-1424.
47. Mannino DM, Buist AS, Petty TL, et al. Lung function and mortality in the United States: data from the first National Health and Nutrition Examination Survey follow up study. *Thorax* 2003; 58:388-393.



48. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, et al. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005; 6:98.
49. Lung and Asthma Information Agency. Respiratory Morbidity in General Practice, 1971-1991. 1996; 96/3.
50. Holguin F, Folch E, Redd Sc, et al. Comorbidity and mortality in COPD-related hospitalizations in the United States, 1979 to 2001. *Chest* 2005; 128:2005-2011.
51. Lung and Asthma Information agency. Sickness absence from respiratory disease 1992; 92/4.
52. Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002;20:198-209.
53. Buist AS. Risk factors for COPD. *Eur Respir Rev* 1996;6:253-258.
54. Yach D, Hawkes C, Gould CL, et al. The global burden of chronic diseases. Overcoming impediments to prevention and control. *JAMA* 2004; 291:2616-2622.
55. Doll R, Peto R, Wheatly K, et al. Mortality in relation to smoking: 40 years' observations on male British doctors. *BMJ* 1994; 309:901-911.
56. Burchfiel CM, Marcus EB, Curb D, et al. Effects of smoking and smoking cessation on longitudinal decline in pulmonary function. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1778-1785.
57. Fletcher C, Peto R, Tinker C, et al. The natural history of Chronic Bronchitis and Emphysema. Oxford, Oxford University Press, 1976.
58. Jaakkola MS, Ernst P, Jaakkola JJK, et al. Effect of cigarette smoking on evolution of ventilatory lung function in young adults: an eight year longitudinal study. *Thorax* 1991; 46:907-913.



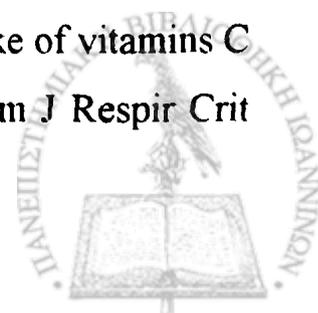
59. Devereux G. ABC on chronic obstructive pulmonary disease. Definition, epidemiology, and risk factors. *BMJ* 2006;332:1142-1144.
60. Dayal HH, Khuder S, Sharrar R, et al. Passive smoking in obstructive respiratory disease in an industrialized urban population. *Environ Res* 1994; 65:161-171.
61. Leuenberger P, Schwartz J, Ackermannliebrich U, et al. Passive smoking exposure in adults and chronic respiratory symptoms (SAPALDIA study). *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:1222-1228.
62. Curtis L, Rea W, Smith-Willis P, et al. Adverse health effects of outdoor air pollutants. *Environ Int* 2006; 32:815-830.
63. Laden F, Neas LM, Dockery DW, et al. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six US cities. *Environ Health Perspect* 2000;108:941-947.
64. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001;12:521-531.
65. Bascom R, Bromberg PA, Costa DA, et al. Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3-50.
66. Schikowski T, Sugiri D, Ranft U, et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res* 2005;6:152.
67. Franchi M, Carrer P, Kotzias D, et al. Working towards healthy air in dwellings in Europe. *Allergy* 2006;61:864-868.



68. Bruce N, Perez-Padilla R, Albalak R. Indoor air pollution in developing countries: a major environmental and public health challenge. *Bull World Health Organ* 2000;78:1078-1092.
69. Viegi G, Simoni M, Scognamiglio A, et al. Indoor air pollution and airway disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2004;8:1401-1415.
70. Ekici A, Ekici M, Kurtipek E, et al. Obstructive airway diseases in women exposed to biomass smoke. *Environ Res* 2005;99:93-98.
71. Oxman AD, Muir DCF, Shannon HS, et al. Occupational dust exposure and chronic obstructive pulmonary disease- a systematic overview of the evidence. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:38-48.
72. Hendrick DJ. Occupation and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Thorax* 1996; 51:947-955.
73. Carta P, Aru GX, Barbieri MT, et al. Dust exposure, respiratory symptoms and longitudinal decline of lung function in young coal miners. *Occup Environ Med* 1996;53:312-319.
74. Davison AG, Newman Taylor AJ, Darbyshire, et al. Cadmium fume inhalation and emphysema. *Lancet* 1988;1:663-667.
75. Kauffmann F, Drouet D, Lellouch J, et al. Twelve years spirometric changes among Paris area workers. *Int J Epidemiol* 1979;8:201-212.
76. Dalphin JC, Polio JC, Pernet D, et al. Influence of barn drying of fodder on respiratory symptoms and function in dairy farmers of the Doubs region of France. *Thorax* 1994;49:50-53.
77. Matheson MC, Benke G, Raven J, et al. Biological dust exposure in the workplace is a risk factor for chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:641-651.
78. Eisen EA, Wegman DH, Louis TA, et al. Healthy worker effect in a longitudinal study of one-second forced expiratory volume (FEV₁) and chronic exposure to granite dust. *Int J Epidemiol* 1995;24:1154-1162.



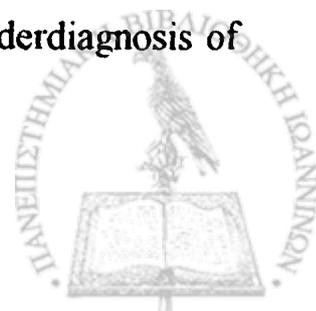
79. Wohl MEB, Stigol LC, Mead J. Resistance of the total respiratory system in healthy infants and infants with bronchiolitis. *Pediatrics* 1969;13:495-509.
80. Stokes GM, Milner AD, Hodges IGC, et al. Lung function abnormalities after acute bronchiolitis. *J Pediatr* 1981;98:871-874.
81. Clarke JR, Reese A, Silverman M. Bronchial responsiveness and lung function in infants with lower respiratory tract illness over the first six months of life. *Arch Dis Child* 1992;67:1454-1458.
82. Tager IB, Hanrahan JP, Tosteson TD, et al. Lung function, pre- and postnatal smoke exposure and wheezing in the first year of life. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:811-817.
83. Young S, O’Keeffe PT, Arnott J, et al. Lung function, airway responsiveness and respiratory symptoms before and after bronchiolitis. *Arch Dis Child* 1995;72:16-24.
84. Huisman M, Kunst AE, Bopp M, et al. Educational inequalities in cause-specific mortality in middle-aged and older men and women in eight western European populations. *Lancet* 2005;365:493-500.
85. Bakke PS, Hanoa R, Gulsvik A. Educational level and obstructive lung disease given smoking habits and occupational airborne exposure: a Norwegian community study. *Am J Epidemiol* 1995;141:1080-1088.
86. Maier KL. How the lung deals with oxidants. *Eur Respir J* 1993;6:334-336.
87. Miedema I, Feskens EJM, Heederik D, et al. Dietary determinants of long-term incidence of chronic nonspecific lung disease. The Zutphen study. *Am J Epidemiol* 1993;138:37-45.
88. Dow L, Tracey M, Villar A, et al. Does dietary intake of vitamins C and E influence lung function in older people? *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:1401-1404.



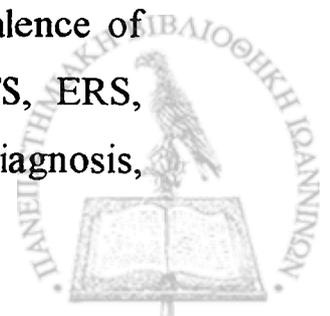
89. Britton J, Pavord I, Richards K, et al. Dietary magnesium, lung function, wheezing and airway hyperreactivity in a random adult population sample. *Lancet* 1994;344:357-362.
90. Shahar E, Folsom AR, Milnick SL, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acids and smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 1994;331:228-233.
91. Schwartz J, Weiss ST. The relationship of dietary fish intake to level of pulmonary function in the first National Health and Nutrition survey (NHANES I). *Eur Respir J* 1994;7:1821-1824.
92. DeMeo DL, Silverman EK. α 1-Antitrypsin deficiency. 2. Genetic aspects of α 1-antitrypsin deficiency: phenotypes and genetic modifiers of emphysema risk. *Thorax* 2004;59:259-264.
93. Tarjan E, Magyar P, Vaczi Z, et al. Longitudinal lung function in heterozygous PiMZ phenotype subjects. *Eur Respir J* 1994;7:2199-2204.
94. Molfino NA. Genetics of COPD. *Chest* 2004;125:1929-1940.
95. Sandford AJ, Pare PD. Genetic risk factors for chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 2000; 21:633-643.
96. Silverman EK. Progress in chronic obstructive pulmonary disease genetics. *Proc Am Thorac Soc* 2006;3:405-408.
97. Hersh CP, DeMeo DL, Lange C, et al. Attempted replication of reported chronic obstructive pulmonary disease candidate gene associations. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005;33:71-78.
98. Ruse CE, Parker SG. Genetics and the Dutch hypothesis. *Chron Respir Dis* 2004;1:105-113.
99. Van der Lende R, Visser BF, Wever-Hess J, et al. Distribution of histamine threshold values in a random population. *Rev Inst Hyg Mines (Hasselt)* 1973;28:186-190.



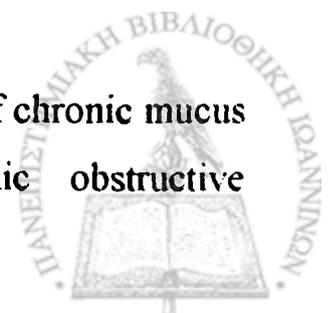
100. Burrows R, Martinez FD. Bronchial responsiveness, atopy, smoking and chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:1515-1517.
101. O'Connor GT, Sparrow D, Weiss ST. A prospective longitudinal study of methacholine airway responsiveness as a predictor of pulmonary-function decline: the Normative Aging Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:87-92.
102. Rijcken B, Schouten JP, Xu X, et al. Airway hyperresponsiveness to histamine is associated with accelerated decline of FEV1. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1377-1382.
103. Villar MT, Dow L, Coggon D, et al. The influence of increased bronchial responsiveness, atopy and serum IgE on decline in FEV1: a longitudinal study in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:656-662.
104. Pride NB. Smoking, allergy and airways obstruction: revival of the "Dutch hypothesis". *Clin Allergy* 1986;16: 3-6.
105. Mensinga TT. Allergy in chronic airflow obstruction; a community based population study. PhD Thesis, University of Groningen, Groningen, the Netherlands 1993; pp123-141.
106. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, et al. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *Am Rev Respir Dis* 1991;141:17-22.
107. Volmer WM, Johnson LR, Buist AS. Relationship of response to a bronchodilator and decline in forced expiratory volume in one second in population studies. *Am Rev Respir Dis* 1985;132:1186-1193.
108. Banerjee DK, Lee GS, Malik SK, et al. Underdiagnosis of asthma in the elderly. *Br J Chest* 1987; 81:23-29.



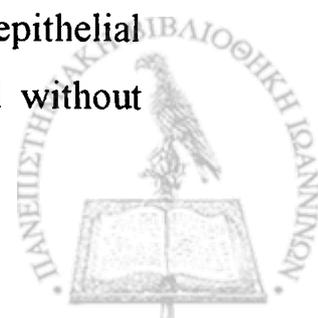
109. Kerstjens HAM, Brand PLP, Postma DS. Risk factors for accelerated decline among patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154: s266-s272.
110. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986;133:14-20.
111. Enjeti S, Hazelwood B, Permutt S, et al. Pulmonary function in young smokers: male-female differences. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:667-676.
112. Gold DR, Wang X, Wypij D, et al. Effects of smoking on lung function in adolescent boys and girls. *N Engl J Med* 1996; 335:931-937.
113. Schwartz J, Katz SA, Fegley RW, et al. Sex and race differences in the development of lung function. *Am Rev Respir Dis* 1988;138:1415-1421.
114. Chen Y, Horne SL, Dosman JA. Increased susceptibility to lung dysfunction in female smokers. *Am Rev Respir Dis* 1991;143:1224-1230.
115. Peat JK, Woolcock AJ, Cullen K. Decline of lung function and development of chronic airflow limitation: a longitudinal study of non-smokers and smokers in Busselton, Western Australia. *Thorax* 1990; 45:32-37.
116. 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; 162:2152-2158.
117. Lindberg A, Jonsson AC, Ronmark E, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease according to BTS, ERS, GOLD, and ATS criteria in relation to doctor's diagnosis,



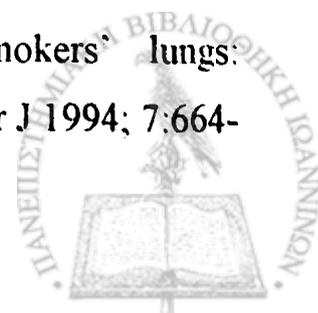
- symptoms, age, gender and smoking habits. *Respiration* 2005; 72:471-479.
118. Xu X, Weiss ST, Rijken B, et al. Smoking, changes in smoking habits, and rate of decline in FEV₁: new insight into gender differences. *Eur Respir J* 1994;7:1056-1061.
119. Wilson D, Appleton S, Taylor A, et al. The North West Adelaide Health Study-risk factors and associated chronic diseases. SA Department of Human Services, 2002.
120. Postma DS, Koëter GH, Wijkstra PJ. Course and prognosis in patients with chronic airflow obstruction: possible implications for therapy. In: Casaburi R, Petty TL, eds. *Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation*. 12th Edn. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1993; pp.138-150.
121. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005; 142:233-239.
122. Tashkin DP, Altose MD, Connett JE, et al. Metacholine 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; 153:1802-1811.
123. Jones PW, Willits LR, Burge PS, et al. Disease severity and the effect of fluticasone propionate on chronic obstructive pulmonary disease exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 21:68-73.
124. Cranston J, Crockett A, Moss J, et al. Domiciliary oxygen for chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 4:CD001744.
125. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive



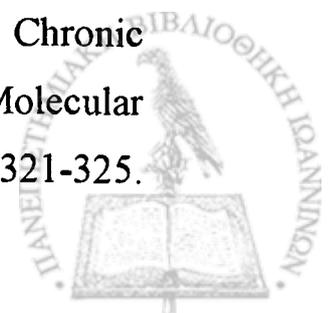
- pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1530-1535.
126. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease: results from the lung health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-364.
127. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:992-997.
128. Calverley PM, Anderson JA, Celli B, et al. TORCH investigators. Salmeterol and fluticasone propionate and survival in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2007; 356:775-789.
129. Puhan MA, Sharplatz M, Troosters T, et al. Respiratory rehabilitation after acute exacerbation of COPD may reduce risk for readmission and mortality: a systematic review. *Respir Res* 2004; 6:54.
130. Saetta M, Turato G, Maestrelli P, et al. Cellular and structural bases of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1304-1309.
131. Vestbo J, Lange P. Can COPD stage 0 provide information of prognostic value in chronic obstructive pulmonary disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:329-332.
132. Jeffery PK. Comparison of the structural and inflammatory features of COPD and asthma. *Chest* 2000; 251-260.
133. Lams BE, Sousa AR, Rees PJ, et al. Subepithelial immunopathology of large airways in smokers with and without



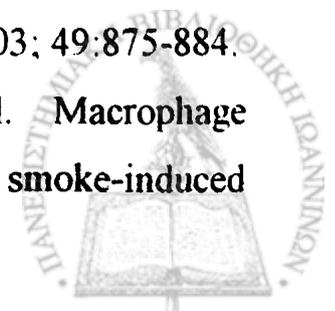
- chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000; 15:512-516.
134. Saetta M, Turato G, Facchini FM, et al. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1633-1639.
135. Nadel JA. Role of mast cell and neutrophil proteases in airway secretion. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144:S48-S51.
136. Jeffery PK, Zhu J. Mucin-producing elements and inflammatory cells. *Novartis Found Symposium* 2002; 248:51-68.
137. Baraldo S, Bazzan E, Turato G, et al. Decreased expression of TGF- β type II receptor in bronchial glands of smokers with COPD. *Thorax* 2005; 998-1002.
138. Saetta M, Turato G, Baraldo S, et al. Goblet cell hyperplasia and epithelial inflammation in peripheral airways of smokers with both symptoms of chronic bronchitis and chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1016-1021.
139. Macklem PT, Proctor DF, Hogg JC. The stability of peripheral airways. *Respir Physiol* 1970; 8:191-203.
140. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, et al. Loss of alveolar attachments in smokers: an early morphometric correlate of lung function impairment. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132:894-900.
141. Finkelstein R, Ma HD, Ghezzi H, et al. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:267-276.
142. Saetta M, Kim WD, Izquierdo JL, et al. Extent of centriacinar and panacinar emphysema in smokers' lungs: pathological and mechanical implications. *Eur Respir J* 1994; 7:664-671.



143. Lamb D. Pathology. In: Calverley P, Pride N, eds. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. Chapman & Hall, London, 1996; pp. 9-35.
144. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22: Suppl. 46, 76s-80s.
145. Orozco-Levi M, Gea J, Aguar C, et al. Sarcomere disruption in the diaphragm of COPD patients; a sign of muscle injury? *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 155:A510.
146. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350:2645-2653.
147. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003; 22:672-688.
148. Hellermann GR, Nagy SB, Kong X, et al.. Mechanism of cigarette smoke condensate-induced acute inflammatory response in human bronchial epithelial cells. *Respir Res* 2002; 3:22.
149. Huang Q, Liu D, Majewski P, et al. The plasticity of dendritic cell responses to pathogens and their components. *Science* 2001; 294:870-875.
150. Barnes PJ, Cosio MG. Characterization of T lymphocytes in chronic obstructive pulmonary disease. *PloS Med* 2004; 1:25-27.
151. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8+ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125:71-76.
152. Cosio MG. T-lymphocytes. In: Barnes PJ, ed. *Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Cellular and Molecular Mechanisms*. New York, Taylor&Francis Group, 2005: pp. 321-325.



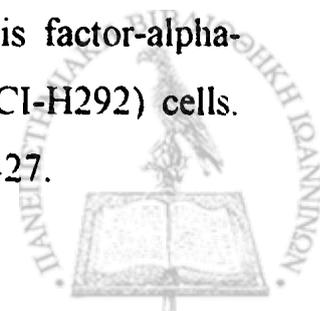
153. Cosio MG, Majo J. Inflammation of the airways and lung parenchyma in COPD: role of T cells. *Chest* 2002; 121:Suppl. 5, 160S-165S.
154. Cosio MG. Autoimmunity, T-cells and STAT-4 in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:3-5.
155. Sopori M. Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nat Rev Immunol* 2002; 2:372-377.
156. van der Strate BW, Postma DS, Brandsma CA, et al. Cigarette smoke-induced emphysema: a role for the B cell? *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:751-758.
157. Hoshino Y, Radzioch D, Ghezzi H, et al. Smoke-induced and inherent differences at the level of gene expression in mice with different susceptibility to emphysema. *Eur Respir J* 2003; 22:Suppl.45, 195s.
158. Churg A, Wright JL. Proteases and emphysema. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11:153-159.
159. Shapiro SD, Goldstein NM, Houghton AM, et al. Neutrophil elastase contributes to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *Am J Pathol* 2003; 163:2329-2335.
160. Witko-Sarsat V, Halbwachs-Mecarelli L, Schuster A, et al. Proteinase-3, a potent secretagogue in airways, is present in cystic fibrosis sputum. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:729-736.
161. Cataldo DD, Gueders MM, Rocks N, et al. Pathogenic role of matrix metalloproteases and their inhibitors in asthma and chronic obstructive pulmonary disease and therapeutic relevance of matrix metalloproteases inhibitors. *Cell Mol Biol* 2003; 49:875-884.
162. Churg A, Wang RD, Tai H, et al. Macrophage metalloelastase mediates acute cigarette smoke-induced



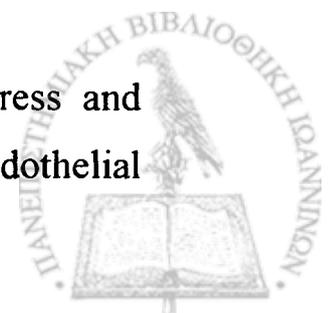
- inflammation via tumor necrosis factor- α release. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:1083-1089.
163. Atkinson JJ, Senior RM. Matrix metalloproteinase-9 in lung remodeling. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 28:12-24.
164. Takizawa H, Tanaka M, Takami K, et al. Increased expression of transforming growth factor- β 1 in small airway epithelium from tobacco smokers and patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:1476-1483.
165. Chapman HAJ, Munger JS, Shi G-P. The role of thiol proteases in tissue injury and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:S155-S159.
166. Rennard S. Defective repair in COPD: the American hypothesis. In: Pauwels RA, Postma DS, eds. *Long-Term Intervention in Chronic Obstructive Pulmonary Disease*. New York, Marcel Dekker, 2004; pp.165-200.
167. Yokohori A, Aoshiba K, Nagai A. Increased levels of cell death and proliferation in alveolar wall cells in patients with pulmonary emphysema. *Chest* 2004; 125:626-632.
168. Kasahara Y, Tudor RM, Taraseviciene-Stewart L, et al. Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. *J Clin Invest* 2000; 106:1311-1319.
169. Kanazawa H, Asai K, Hirata K, et al. Possible effects of vascular endothelial growth factor in the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 2003; 114:354-358.
170. Van der Geld YM, Van Straaten JFM, Postma DS, et al. Role of proteoglycans in development and pathogenesis of emphysema. In: Garg, HG, Roughley, PJ, Hales, CA, eds.



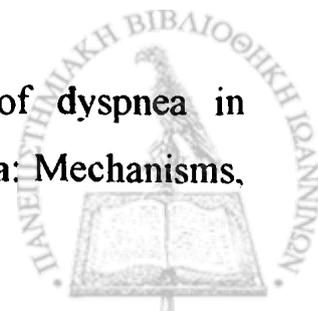
- Proteoglycans in Lung Disease. Marcel Dekker, Inc., New York, 2002; pp. 241-267.
171. Noordhoek J, Postma DS, Chong LL, et al. Different modulation of decorin production by lung fibroblasts from patients with mild and severe emphysema. *J COPD* 2005; 2:17-25.
172. Timens W, Coers W, Van Straaten JFM, et al. Extracellular matrix and inflammation: a role for fibroblast-mediated tissue repair in the pathogenesis of emphysema? *Eur Respir Rev* 1997; 7:119-123.
173. Bowler RP, Barnes PJ, Crapo JD. The role of oxidative stress in chronic obstructive pulmonary disease. *J COPD* 2004; 2:255-277.
174. MacNee W. Oxidants/antioxidants and COPD. *Chest* 2000; 117: Suppl.1, 303S-317S.
175. Montuschi P, Barnes PJ, Roberts LJ. Isoprostanes: markers and mediators of oxidative stress. *FASEB J* 2004; 18:1791-1800.
176. Evans MD, Pryor WA. Damage to human alpha-1-proteinase inhibitor by aqueous cigarette tar extracts and the formation of methionine sulfoxide. *Chem Res Toxicol* 1992; 5:654-660.
177. Rahman I, Li XY, Donaldson K, et al. Glutathione homeostasis in alveolar epithelial cells in vitro and lung in vivo under oxidative stress. *Am J Physiol Lung Cell Mol Biol* 1995; 269:L285-L292.
178. Wright DT, Fischer BM, Li C, et al. Oxidant stress stimulates mucin secretion and PLC in airway epithelium via a nitric oxide-dependent mechanism. *Am J Physiol* 1996; 271:L854-L861.
179. Shao MX, Nakanaga T, Nadel JA. Cigarette smoke induces MUC5AC mucin overproduction via tumor necrosis factor-alpha-converting enzyme in human airway epithelial (NCI-H292) cells. *Am J Physiol Lung Cell Mol Biol* 2004; 287:1420-1427.



180. Burgel PR, Nadel JA. Roles of epidermal growth factor receptor activation in epithelial cell repair and mucin production in airway epithelium. *Thorax* 2004; 59:992-996.
181. Szulakowski P, Crowther AJL, Jimenez LA, et al. The effect of smoking on the transcriptional regulation of lung inflammation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 41-50.
182. Rahman I. Oxidative stress, chromatin remodeling and gene transcription in inflammation and chronic lung diseases. *J Biochem Mol Biol* 2003; 36:95-109.
183. Forman HJ, Torres M. Reactive oxygen species and cell signaling: respiratory burst in macrophage signaling. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:S4-S8.
184. Culpitt SV, Rogers DF, Shah P, et al. Impaired inhibition by dexamethasone of cytokine release by alveolar macrophages from patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:24-31.
185. Ito K, Ito M, Elliott MM, et al. Decreased histone deacetylase activity in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2005; 352:1967-1976.
186. Ito K, Yamamura S, Essilfie-Quaye S, et al. Histone deacetylase 2-mediated deacetylation of the glucocorticoid receptor enables NF- κ B suppression. *J Exp Med* 2006; 203:7-13.
187. Rahman I, Antonicelli F, MacNee W. Molecular mechanisms of the regulation of glutathione synthesis by tumor necrosis factor- α and dexamethasone in human alveolar epithelial cells. *J Biol Chem* 1999; 274:5088-5096.
188. Tudor RM, Zhen L, Cho CY, et al. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial

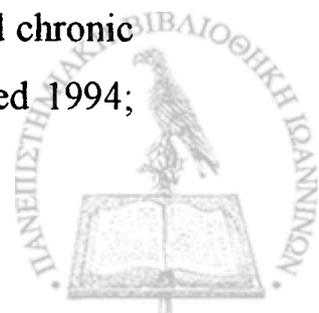


- growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003; 29:88-97.
189. Wang RD, Wright JL, Churg A. Transforming growth factor- β 1 drives airway remodeling in cigarette smoke-exposed tracheal explants. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2005; 33:387-393.
190. Jackson IL, Chen L, Batinic-Haberle I, et al. Superoxide dismutase mimetic reduces hypoxia-induced O₂^{*-}, TGF-beta, and VEGF production by macrophages. *Free Radic Res* 2007; 41:8-14.
191. Kranenburg AR, de Boer WI, Alagappan VKT, et al. Enhanced bronchial expression of vascular endothelial growth factor and receptors (Flk-1 and Flt-1) in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:106-113.
192. Langen RC, Korn SH, Wouters EF. ROS in the local and systemic pathogenesis of COPD. *Free Radic Biol Med* 2003; 35:226-235.
193. Agusti A, Morla M, Sauleda J, et al. NF-kappa B activation and iNOS upregulation in skeletal muscle of patients with COPD and low body weight. *Thorax* 2004; 59:483-487.
194. Langen RC, Van Der Velden JL, Schols AM, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibits myogenic differentiation through MyoD protein destabilization. *FASEB J* 2004; 18:227-237.
195. Andrade FH, Reid MB, Allen DG, et al. Effect of hydrogen peroxide and dithiothreitol on contractile function of single skeletal muscle fibres from the mouse. *J Physiol* 1998; 509:565-575.
196. Gosker HR, Bast A, Haenen GR, et al. Altered antioxidant status in peripheral skeletal muscle of patients with COPD. *Respir Med* 2005; 99:118-125.
197. O'Donnell DE, Webb KA. Mechanisms of dyspnea in COPD. In: Mahler DA, O'Donnell DE, eds. *Dyspnea: Mechanisms*.

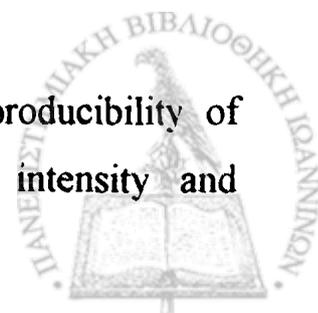


Measurement, and Management. 2nd Edn. New York, Taylor&Francis, 2005; pp.29-58.

198. Faling LJ. Controlled breathing techniques and chest physical therapy in chronic obstructive pulmonary disease and allied conditions. In Casaburi R, Petty TL (eds), Principles and Practice of Pulmonary Rehabilitation, Philadelphia, WB Saunders, 1993, pp.167-182.
199. McLean A, Warren PM, Gillooly M, et al. Microscopic and macroscopic measurements of emphysema: relation to carbon monoxide gas transfer. Thorax 1992; 47:144-149.
200. Pride NB, Macklem PT. Lung mechanics in disease. In: Fishman AP, ed. Handbook of Physiology, Section 3, Vol III, Part 2: The Respiratory System. Bethesda, American Physiological Society, 1986; pp.659-692.
201. Marthan R, Castaing Y, Manier G, et al. Gas exchange alterations in patients with chronic obstructive lung disease. Chest 1985; 87:470-475.
202. Barberà JA, Ramirez J, Roca J, et al. Lung structure and gas exchange in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am Rev Respir Dis 1990; 141:895-901.
203. Barberà JA, Roca J, Ferrer A, et al. Mechanisms of worsening gas exchange during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J 1997; 10:1285-1291.
204. Saetta M, Ghezzi H, Kim WD, et al. Loss of alveolar attachments in smokers. Am Rev Respir Dis 1985; 132:894-900.
205. Barberà JA, Riverola A, Roca J, et al. Pulmonary vascular abnormalities and ventilation-perfusion relationships in mild chronic obstructive pulmonary disease. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:423-429.



206. Magee F, Wright JL, Wiggs BR, et al. Pulmonary vascular structure and function in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1988; 43:183-189.
207. Barberà JA, Peinado VI, Rodriguez-Roisin R. Mechanisms of pulmonary vascular changes. In: Barnes PJ, ed. *COPD. Cellular and Molecular Mechanisms*. Taylor&Francis, Boca Raton, 2005; pp.463-492.
208. Pride NB. Ageing and changes in lung mechanics. *Eur Respir J* 2005; 26:563-565.
209. O'Donnell DE, Laveneziana P. Physiology and consequences of lung hyperinflation in COPD. *Eur Respir Rev* 2006;15:61-67.
210. Stevenson NJ, Walker PP, Costello RW, et al. Lung mechanics and dyspnea during exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1510-1516.
211. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:892-898.
212. Vogiatzis I, Georgiadou O, Golemati S, et al. Patterns of dynamic hyperinflation during exercise and recovery in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005; 60:723-729.
213. Casanova C, Cote C, de Torres JP, et al. Inspiratory-to-total lung capacity ratio predicts mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:591-597.
214. O'Donnell DE, He Z, Lam M, et al. Reproducibility of measurements in inspiratory capacity, dyspnea intensity and



- exercise endurance in multicentre trials in COPD. *Eur Respir J* 2004; 24:323s.
215. Vlahakis NE, Schroeder MA, Limper AH, et al. Stretch induces cytokine release by alveolar epithelial cells in vitro. *Am J Physiol* 1999; 277:L167-L173.
216. Davis MS, Freed AN. Repeated hyperventilation causes peripheral airways inflammation, hyperreactivity, and impaired bronchodilation in dogs. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:785-789.
217. Agusti A, Soriano JB. Dynamic hyperinflation and pulmonary inflammation: a potentially relevant relationship? *Eur Respir Rev* 2006;15:68-71.
218. Similowski T, Yan S, Gauthier AP, et al. Contractile properties of the human diaphragm during chronic hyperinflation. *N Engl J Med* 1991; 325:917-923.
219. Orozco-Levi M, Gea J, Lioreta JL, et al. Subcellular adaptation of the human diaphragm in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1999; 13:371-378.
220. O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LK, et al. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation: pathophysiologic mechanisms. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-115.
221. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Fitzpatrick M, et al. Exercise hypercapnia in advanced chronic obstructive pulmonary disease: the role of lung hyperinflation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:663-668.
222. Montes de Oca M, Rassulo J, Celli BR. Respiratory muscle and cardiopulmonary function during exercise in very severe COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:1284-1289.



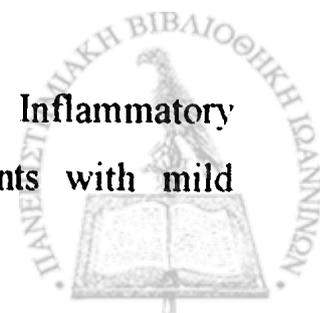
223. O'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high-intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101:1025-1035.
224. Reid MB. COPD as a muscle disease. *Am J Crit Care Med* 2001;164:1101-1102.
225. McCully KK, Faulkner JA. Length-tension relationships of mammalian diaphragm muscles. *J Appl Physiol* 1983; 54:1681-1686.
226. De Troyer A. Respiratory muscle function. In: Corrin B, Costabel U, Geddes DM, Gibson GS, Sterk PJ, (eds), *Respiratory Medicine*, W.B. Saunders Co, London 2003, pp. 119-129.
227. NHLBI workshop: Respiratory muscle fatigue. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142:474-480.
228. Ninane V, Yernault JC, De Troyer A. Intrinsic PEEP in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Role of expiratory muscles. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148:1037-1042.
229. Roussos C, Moxham J, Bellemare F. Respiratory muscle fatigue. In: Roussos C (ed), *The Thorax, Lung Biology in Health and Disease*, Vol 85, Marcel Dekker Inc, New York 1995, pp. 1405-1461.
230. Roussos CH, Zakyntinos S. Ventilatory failure and respiratory muscles. In: Roussos C (ed), *The Thorax, Lung Biology in Health and Disease*, Marcel Dekker, New York, 1995, pp. 2071-2099.
231. American Thoracic Society. Dyspnea. Mechanisms, assessment and management: A consensus statement. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:321-340.



232. Jagoe RT, Engelen MP. Muscle wasting and changes in muscle protein metabolism in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:Suppl.46, 52s-63s.
233. Gosker HR, Hesselink MKC, Duimel H, et al. Reduced mitochondrial density in the vastus lateralis muscle of patients with COPD. *Eur Respir J* 2007; 30:73-79.
234. Allaire J, Maltais F, Doyon JF, et al. Peripheral muscle endurance and the oxidative profile of the quadriceps in patients with COPD. *Thorax* 2004; 59:673-678.
235. Bernard S, Leblanc P, Whittom F, et al. Peripheral muscle weakness in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:629-634.
236. Sorli J, Grassino A, Lorange G, et al. Control of breathing in patients with chronic obstructive lung disease. *Clin Sci Mol Med* 1978; 54:295-304.
237. Whitelaw WA, Derenne JP. Airway occlusion pressure. *J Appl Physiol* 1993; 74:1475-1483.
238. Fleetham JA, Bradley CA, Kryger MH, et al. The effect of low flow oxygen therapy on the chemical control of ventilation in patients with hypoxemia COPD. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:833-840.
239. Gribbin HR, Gardiner IT, Heinz GJ, et al. Role of impaired inspiratory muscle function in limiting the ventilatory response to carbon dioxide in chronic airflow obstruction. *Clin Sci* 1983; 64:487-495.
240. Aubier M, Murciano D, Fournier M, et al. Central respiratory drive in acute respiratory failure of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1980; 122:191-199.



241. Fleetham JA, Arnup ME, Anthonisen NR. Familial aspects of ventilatory control in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1984; 129:3-7.
242. MacNee W. State of the art: pathophysiology of cor pulmonale in chronic obstructive pulmonary disease. Part two. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:1158-1168.
243. Peng W, Hoidal JR, Farrukh IS. Role of a novel Kca opener in regulating K^+ channels of hypoxic human pulmonary vascular cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20:737-745.
244. Dinh-Xuan AT, Higenbottam TW, Clelland CA, et al. Impairment of endothelium-dependent pulmonary artery relaxation in chronic obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1539-1547.
245. Jeremy JY, Rowe D, Emsley AM, et al. Nitric oxide and the proliferation of vascular smooth cells. *Cardiovasc Res* 1999; 43:580-594.
246. Cargill RI, Kiely DG, Klark RA, et al. Hypoxaemia and release of endothelin-1. *Thorax* 1995; 50:1308-1310.
247. Sato K, Morio Y, Morris KG, et al. Mechanism of hypoxic pulmonary vasoconstriction involves ET_A receptor-mediated inhibition of K_{ATP} channel. *Am J Physiol* 2000; 278:L432-L442.
248. Saadjian AY, Paganelli F, Gaubert MLR, et al. Adenosine plasma concentration in pulmonary hypertension. *Cardiovasc Res* 1999; 43:228-236.
249. Kubo K, Ge RL, Koizumi T, et al. Pulmonary artery remodeling modifies pulmonary hypertension during exercise in severe emphysema. *Respir Physiol* 2000; 120:71-79.
250. Peinado VI, Barberà JA, Abate P, et al. Inflammatory reaction in pulmonary muscular arteries of patients with mild



chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159:1605-1611.

251. Deem S, Swenson ER, Alberts MK, et al Red-blood-cell augmentation of hypoxic pulmonary vasoconstriction. Hematocrit dependence and the importance of nitric oxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1181-1186.
252. Wilkinson M, Langhorne CA, Heath D, et al. A pathophysiological study of 10 cases of hypoxic cor pulmonale. *Q J Med* 1988; 66:65-85.
253. Kessler R, Faller M, Weitzenblum E, et al. "Natural history" of pulmonary hypertension in a series of 131 patients with chronic obstructive lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:219-224.
254. Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Chest Med* 1990; 11:555-569.
255. Raff H, Levy SA. Renin-angiotensin-aldosterone and ACTH-cortisol control during hypoxemia and exercise in patients with chronic obstructive lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:369-399.
256. Skwarski K, Lee M, Turnbull L, et al. Atrial natriuretic peptide in stable and decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1993; 48:730-735.
257. Wouters EF. Local and systemic inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:26-33.
258. Rennard SI. Inflammation in COPD: a link to systemic comorbidities. *Eur Respir Rev* 2007; 16:91-97.
259. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease as a risk factor for cardiovascular morbidity and mortality. *Proc Am Thorac Soc* 2005; 2:8-11.



260. Søyseth V, Brekke PH, Smith P, et al. Statin use is associated with reduced mortality in COPD. *Eur Respir J* 2007; 29:279-283.
261. Norwood R. Prevalence and impact of depression in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Curr Opin Pulm Med* 2006; 12:113-117.
262. Kempainen RR, Savik K, Whelan TP, et al. High prevalence of proximal and distal gastroesophageal reflux disease in advanced COPD. *Chest* 2007; 131:1666-1671.
263. Ionescu A, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:Suppl.46, 64s-75s.
264. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2003; 22:Suppl.46, 76s-80s.
265. John M, Lange A, Hoernig S, et al. Prevalence of anemia in chronic obstructive pulmonary disease: comparison to other chronic diseases. *Int J Cardiol* 2006; 111:365-370.
266. Celli B, ZuWallack R, Wang S, et al. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-1748.
267. Gartlehner G, Hansen RA, Carson SS, et al. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis of health outcomes. *Ann Fam Med* 2006; 4:253-262.
268. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. *Ann Intern Med* 1980; 93:391-398.



269. Nici L, Donner C, Wouters E, et al. American Thoracic Society/European Respiratory Society statement on pulmonary rehabilitation. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1390-1413.
270. 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; 348:2059-2073.
271. Mulloy E, McNicholas WT. Ventilation and gas exchange during sleep and exercise in patients with severe COPD. *Chest* 1996; 109:387-394.
272. Medical guidelines for air travel. Aerospace Medical Association, Air Transport Medicine Committee, Alexandria, VA. *Aviat Space Environ Med* 1996; 67:Suppl.10, B1-B16.
273. Ιστική οξυγόνωση. Δ. Ρίγγος, Μονογραφία, Θεσσαλονίκη 1997.
274. Winslow RM, Monge CC, et al. Variability of oxygen affinity of blood: Human subjects native to high altitude. *J Appl Physiol* 1981; 51:1411-1416.
275. Gutierrez G. Tissue oxygenation and high-energy phosphate metabolism. In: *Textbook of Critical Care Medicine*, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds), Philadelphia, Saunders Co, 1995, pp 300-305.
276. Bryan-Brown CW, Gutierrez G. Pulmonary gas exchange, transport and delivery. In: *Textbook of Critical Care Medicine*, Ayres SM, Grenvik A, Holbrook PR, Shoemaker WC (eds), Philadelphia, Saunders Co, 1995, pp776-783.
277. Kellum J. Lactate and pHi: Our continued search for markers of tissue distress. *Crit Care Med* 1998; 26:1783-1784.
278. Priestley J. *Experimental observations on different kinds of Air*. Vol.2, London, J. Johnson, 1775, pp 101-102.



279. Flenley DC. Long-term home oxygen therapy. *Chest* 1985; 87:99-103.
280. Tiep BL. Long-term home oxygen therapy. *Clin Chest Med* 1990; 11:505-521.
281. Cotes J, Gilson JC. Effect of oxygen on exercise ability in chronic respiratory insufficiency. *Lancet* 1956; 1:872.
282. Chamberlain D, Millard FJC. The treatment of polycythemia secondary to hypoxic lung disease by continuous oxygen administration. *Q J Med.* 1963; 32:341.
283. Petty TL. Historical highlights of long-term oxygen therapy. *Respir Care* 2000; 45:29-36.
284. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Report of the Medical Research Council Working Party. *Lancet* 1981; 1:681-686.
285. Cooper CB, Waterhouse J, Howard P. Twelve year clinical study of patients with hypoxic cor pulmonale given long term domiciliary oxygen therapy. *Thorax* 1987; 42:105-110.
286. Tardy SP, Celli BR. Long-term oxygen therapy. *N Engl J Med* 1995; 333:710-714.
287. Weitzenblum E, Sautegeau A, Ehrhart M, et al. Long-term oxygen therapy can reverse the progression of pulmonary hypertension in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1985; 131:493-498.
288. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60mmHg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101:649-655.



289. Georgopoulos D, Anthonisen NR. Continuous oxygen therapy for the chronically hypoxemic patient. *Annu Rev Med* 1990; 41:223-230.
290. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al. Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296-1303.
291. Anthonisen NR. Hypoxemia and O₂ therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:729-733.
292. Bryan CL, Jenkinson SG. Oxygen toxicity. *Clin Chest Med* 1988; 9:141-152.
293. Sassoan CS, Hassell KT, Mahutte CK. Hyperoxic-induced hypercapnia in stable chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:907-911.
294. Stradling JR. Hypercapnia during oxygen therapy in airways obstruction: a reappraisal. *Thorax* 1986; 41:897-902.
295. Robinson TD, Freiberg DB, Regnis JA, et al. The role of hypoventilation and ventilation-perfusion redistribution in oxygen-induced hypercapnia during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:1524-1529.
296. Oakes D. Therapeutic modalities. In *Clinical Practitioners' Guide to Respiratory Care*. Rockville, MD, Health Educator Publications, 1988, pp 143-159.
297. Gomersall CD, Joynt GM, Freebairn RC, et al. Oxygen therapy for hypercapnic patients with chronic obstructive pulmonary disease and acute respiratory failure: a randomized controlled pilot study. *Crit Care Med* 2002; 30:113-116.



298. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 2001; 18:909-913.
299. Andersson I, Johansson K, Larsson S, et al. Long-term oxygen therapy and quality of life in elderly patients hospitalised due to severe exacerbation of COPD. A 1 year follow-up study. *Respir Med* 2002; 96:944-949.
300. Garcia-Aymerich J, Monso E, Marrades RM, et al. Risk factors for hospitalization for a chronic obstructive pulmonary disease exacerbation. EFRAM study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1002-1007.
301. Petty TL. Supportive therapy in COPD. *Chest* 1998; 113:Suppl.4, 256S-262S.
302. Lock SH, Paul EA, Rudd RM, et al. Portable oxygen therapy: assessment and usage. *Respir Med* 1991; 85:407-412.
303. Kacmarek RM. Delivery systems for long-term oxygen therapy. *Respir Care* 2000; 45:84-92.
304. Weill D, Make B. Oxygen-conserving devices. In O'Donohue WJ (ed): *Long-Term Oxygen Therapy: Scientific Basis and Application*. New York, Marcel Dekker, 1995, pp 235-256.
305. Hoffman LA, Wesmiller SW, Sciruba FC, et al. Nasal cannula and transtracheal oxygen delivery. A comparison of patient response after 6 months of each technique. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:827-831.
306. Arlati S, Solo J, Micaloff E, et al. A reservoir nasal cannula improves protection given by oxygen during exercise in COPD. *Chest* 1988; 93:1165-1169.

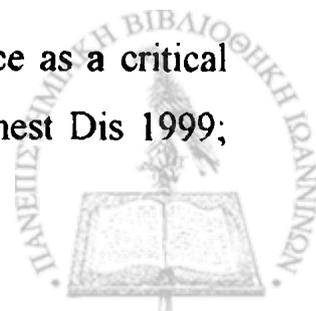


307. Petty TL, Stanford RE, Neff TA. Continuous oxygen therapy in chronic airway obstruction. Observations on possible oxygen toxicity and survival. *Ann Intern Med* 1971; 75:361-367.
308. Bearden SE, Chevront SN, Ring TA, et al. Oxidative stress during a 3.5-hour exposure to 120 kPa PaO₂ in human divers. *Undersea Hyperb Med* 1999;26:159-164.
309. McColm JR, Cunningham S, Wade J, et al. Hypoxic oxygen fluctuations produce less severe retinopathy than hyperoxic fluctuations in a rat model of retinopathy of prematurity. *Pediatr Res* 2004;55:107-113.
310. Phillips M, Cataneo RN, Greenberg J, et al. Effect of oxygen on breath markers of oxidative stress. *Eur Respir J* 2003;21:48-51.
311. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, et al. Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004;59:1016-1019.
312. Loiseaux-Meunier MN, Bedu M, Gentou C, et al. Oxygen toxicity: simultaneous measurement of pentane and malondialdehyde in humans exposed to hyperoxia. *Biomed Pharmacother* 2001;55:163-169.
313. Eaton T, Lewis C, Young P, et al. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004; 98:285-293.
314. West GA, Primeau P. Nonmedical hazards of long-term oxygen therapy. *Respir Care* 1983; 28:906-912.
315. Muehlberger T, Smith MA, Wong L. Domiciliary oxygen and smoking: an explosive combination. *Burns* 1998; 24:658-660.

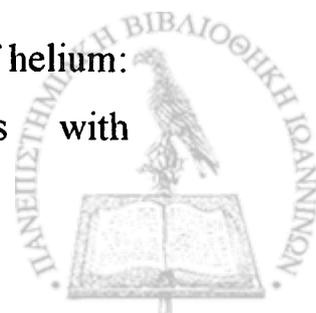


8.2. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ ΕΙΔΙΚΟΥ ΜΕΡΟΥΣ

1. Mitrouska I, Tzanakis N, Siafakas NM. Oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease. In: Management of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, edited by Siafakas NM. Eur Respir Mon 2006, 38, pp 302-312.
2. Nocturnal Oxygen Therapy Trial Group. Continuous or nocturnal oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive lung disease: a clinical trial. Ann Intern Med 1980;93:391-398.
3. Medical Research Council Working Party. Long term domiciliary oxygen therapy in chronic hypoxic cor pulmonale complicating chronic bronchitis and emphysema. Lancet 1981;1:681-686.
4. Zielinski J, Tobiasz M, Hawrylkiewicz I, et al. Effects of long-term oxygen therapy on pulmonary hemodynamics in COPD patients: a 6-year prospective study. Chest 1998;113:65-70.
5. Oswald-Mammosser M, Weitzenblum E, Quoix E, et al. Prognostic factors in COPD patients receiving long-term oxygen therapy. Importance of pulmonary artery pressure. Chest 1995;107:1193-1198.
6. Zielinski J. Indications for long term oxygen therapy: a reappraisal. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:178-182.
7. Πατάκας Δ, Τσάρα Β. Οξυγονοθεραπεία: ενδείξεις, εφαρμογή, τρόποι χορήγησης. ΕΠΕ, Πνευμονολογικά Θέματα 3, Ιούνιος 1995.
8. Avdeev SN, Aisanov ZR, Chuchalin AG. Compliance as a critical issue in long-term oxygen therapy. Monaldi Arch Chest Dis 1999; 54:61-66.



9. Peckham DG, McGibbon K, Tonkinson J, et al. Improvement in patient compliance with long-term oxygen therapy following formal assessment with training. *Respir Med* 1998; 92:1203-1206.
10. Morrison D, Skwarski K, MacNee W. Review of the prescription of domiciliary long term oxygen therapy in Scotland. *Thorax* 1995; 50:1103-1105.
11. Bellone A, Venanzi D, De Angelis G, et al. Who should prescribe long-term oxygen therapy in patients affected by chronic arterial hypoxaemia? *Monaldi Arch Chest Dis* 1994; 49:396-398.
12. Morrison D, Skwarski K, MacNee W. The adequacy of oxygenation in patients with hypoxic chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term domiciliary oxygen. *Respir Med* 1997; 91:287-291.
13. Plywaczewski R, Sliwinski P, Nowinski A, et al. Incidence of nocturnal desaturation while breathing oxygen in COPD patients undergoing long-term oxygen therapy. *Chest* 2000; 117:679-682.
14. Fauroux B, Howard P, Muir JF. Home treatment for chronic respiratory insufficiency: the situation in Europe in 1992. The European Working Group on Home Treatment for Chronic Respiratory Insufficiency. *Eur Respir J* 1994; 7:1721-1726.
15. Germann P, Ziesche R, Leitner C, et al. Addition of Nitric Oxide to oxygen improves cardiopulmonary function in patients with severe COPD. *Chest* 1998; 114:29-35.
16. Jolliet P, Tassaux D, Thouret JM, et al. Beneficial effects of helium: oxygen noninvasive pressure support in patients with



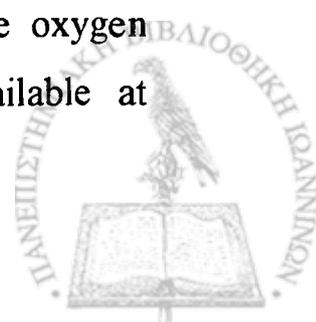
decompensated chronic obstructive pulmonary disease. *Crit Care Med* 1999; 27:2422-2429.

17. Dubois P, Jamart J, Machiels J, et al. Prognosis of severe hypoxemic patients receiving long-term oxygen therapy. *Chest* 1994; 105:469-474.
18. Clini E, Sturani C, Scarduelli C, et al. Outcome of COPD patients performing nocturnal non-invasive mechanical ventilation. *Respir Med* 1998; 92:1215-1222.
19. Pro/Con Editorials: Noninvasive Ventilation has not been shown to be ineffective in stable COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:688-691.
20. Turkington PM, Elliott MW. Rationale for the use of non-invasive ventilation in chronic ventilatory failure. *Thorax* 2000; 55:417-423.
21. Ringbaek T, Lange P, Viskum K. Compliance with LTOT and consumption of mobile oxygen. *Respir Med* 1999; 93:333-337.
22. Granados A, Escarrabill J, Borrás JM, et al. The importance of process variables analysis in the assessment of long-term oxygen therapy by concentrator. *Respir Med* 1997; 91:89-93.
23. Pepin JL, Barjhoux CE, Deschaux C, et al. Long-term oxygen therapy at home. Compliance with medical prescription and effective use of therapy. ANTADIR Working Group on Oxygen Therapy. Association Nationale de Traitement à Domicile des Insuffisants Respiratoires. *Chest* 1996; 109:1144-1150.
24. Kampelmacher MJ, Van Kesteren RG, Alsbach GP, et al. Prescription and usage of long-term oxygen therapy in patients with



chronic obstructive pulmonary disease in The Netherlands. *Respir Med* 1999; 93:46-51.

25. Tzanakis N, Bouros D, Mamatzakis P, et al. Long-term oxygen therapy on the island of Crete, Greece. *Monaldi Arch Chest Dis* 1998; 53:533-536.
26. Vergeret J, Brambilla C, Mounier L. Portable oxygen therapy: use and benefit in hypoxaemic COPD patients on long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 1989; 2:20-25.
27. Walshaw MJ, Lim R, Evans CC, et al. Factors influencing the compliance of patients using oxygen concentrators for long-term home oxygen therapy. *Respir Med* 1990; 84:331-333.
28. Kampelmacher MJ, van Kestern RG, Alsbach GP, et al. Characteristics and complaints of patients prescribed long-term oxygen therapy in The Netherlands. *Respir Med* 1998; 92:70-75.
29. Williams BT, Nicholl JP. Prevalence of hypoxaemic chronic obstructive lung disease with reference to long-term oxygen therapy. *Lancet* 1985; 2: 369-372.
30. Cornette A, Petitdemange I, Briancon S, et al. Assessment of smoking in patients with severe chronic respiratory failure treated with oxygen for long periods at home (in French). *Rev Mal Respir* 1996;13: 405-411.
31. Lacasse Y, LaForge J, Maltais F. Got a match? Home oxygen therapy in current smokers. *Thorax* 2006; 61:374-375.
32. British Thoracic Society. Information on the new home oxygen service. London: British Thoracic Society, 2006. Available at <http://www.brit-thoracic.org.uk>.



33. Royal College of Physicians. Domiciliary oxygen therapy services: clinical guidelines and advice for prescribers. London: Royal College of Physicians, 1999.
34. Calverley PM, Leggett RJ, McElderry L, et al. Cigarette smoking and secondary polycythemia in hypoxemic cor pulmonale. *Am Rev Respir Dis* 1982; 125:507-510.
35. Wijkstra PJ, Guyatt GH, Ambrosino N, et al. International approaches to the prescription of long-term oxygen therapy. *Eur Respir J* 2001; 18:909-913.
36. Guyatt GH, McKim DA, Austin P, et al. Appropriateness of domiciliary oxygen delivery. *Chest* 2000; 118:1303-1308.
37. Lacasse Y, Ferreira IM, Brooks D, et al. Critical appraisal of clinical practice guidelines targeting chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 2001; 161:69-74.
38. Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Pedinielli JL, et al. Three-month follow-up of arterial blood gas determinations in candidates for long-term oxygen therapy: a multicentric study. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:547-551.
39. Simmons MS, Nides MA, Rand CS, et al. Unpredictability of deception in compliance with physician-prescribed bronchodilator inhaler use in a clinical trial. *Chest* 2000; 118: 290–295.
40. Report of a European Society of Pneumology Task Group. Recommendations for long term oxygen therapy (LTOT). *Eur Respir J* 1989; 2:160-164.
41. British Thoracic Society. Recommendations for oxygen concentrators for long term domiciliary oxygen treatment with adults. *BTS News* 1993; 11.



42. Restrick LJ, Paul EA, Braid GM, et al. Assessment and follow up of patients prescribed long term oxygen treatment. *Thorax* 1993; 48:708-713.
43. Ringbaek TJ, Lange P, Viskum K. Geographic variation in long-term oxygen therapy in Denmark: factors related to adherence to guidelines for long-term oxygen therapy. *Chest* 2001; 119:1711-1716.
44. Williams B T. Geographical variations in the supply of domiciliary oxygen. *BMJ (Clin Res Ed)* 1981; 282: 1941–1943.
45. O'Donohue WJ. Effect of oxygen therapy on increasing arterial oxygen tension in hypoxemic patients with stable chronic obstructive pulmonary disease while breathing ambient air. *Chest* 1991; 100:968-972.
46. León Jiménez A, López-Campos JL, Casas F, et al. Factors related to variability in long-term oxygen therapy prevalence. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10:110–114.
47. Dilworth JP, Higgs CM, Jones PA, et al . Prescription of oxygen concentrators: adherence to published guidelines. *Thorax* 1989; 44: 576-578.
48. Pelletier-Fleury N, Lanoe J L, Fleury B, et al. The cost of treating COPD patients with long-term oxygen therapy in a French population. *Chest* 1996; 110: 411–416.
49. Strom K, Boe J. A national register for long-term oxygen therapy in chronic hypoxia: preliminary results. *Eur Respir J* 1988;1: 952–958.
50. Katsenos S, Froudarakis ME, Charisis A, et al. Long-term oxygen therapy in Ioannina. *Respiration* 2004; 71:619-624.



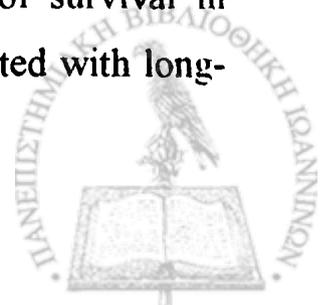
51. Wilson RC, Jones PW. Long-term reproducibility of Borg scale estimates for breathlessness during exercise. *Clin Sci* 1991; 80:309-312.
52. Iriberry M, Galdiz JB, Gorostiza A, et al. Comparison of the distances covered during 3 and 6 min walking test. *Respir Med* 2002; 96:812-816.
53. Quirk FH, Baveystock CM, Wilson RC, et al. Influence of demographic and disease related factors on the degree of distress associated with symptoms and restrictions on daily living due to asthma in six countries. *Eur Respir J* 1991; 4:167-171.
54. Tzanakis N, Samiou M, Lambiri I, et al. Evaluation of health-related quality of life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *Eur J Intern Med* 2005;16:105-112.
55. Keller RR. Long-term oxygen therapy: advances and perspectives in technical devices. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:75-78.
56. Ström K, Herala M, Boman G, et al. Assessment of two oxygen treatment alternatives in the home. *Int J Technol Assess Health Care* 1990; 6:489-497.
57. Σέρασλη Ε, Μαγγίνα Ν. Συσκευές παροχής οξυγόνου. *Ελλην. Ιατρική* 1997; 63:413-418.
58. Wedzicha J. Ambulatory oxygen in chronic obstructive pulmonary disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:243-246.
59. Howard P, de Haller R. Working Group on Oxygen Therapy of IUALD. Domiciliary oxygen-by liquid or concentrator? *Eur Respir J* 1991; 4:1284-1287.



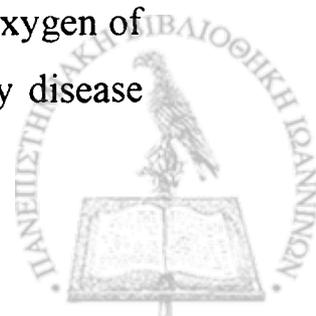
60. Andersson A, Ström K, Brodin H, et al. Domiciliary liquid oxygen versus concentrator treatment in chronic hypoxaemia: a cost-utility analysis. *Eur Respir J* 1998; 12:1284-1289.
61. Heaton RK, Grant I, McSweeney AJ, et al. Psychologic effects of continuous and nocturnal oxygen therapy in hypoxemic chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1983; 143:1941-1947.
62. Okubadejo AA, Paul EA, Jones PW, et al. Does long-term oxygen therapy affect quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia? *Eur Respir J* 1996; 9:2335-2339.
63. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, et al. Effects of long-term oxygen therapy on quality of life and survival in chronic airflow limitation. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:193-196.
64. Eaton T, Lewis C, Young P, et al. Long-term oxygen therapy improves health-related quality of life. *Respir Med* 2004; 98:285-293.
65. Weitzenblum E, Oswald M, Apprill M, et al. Evolution of physiological variables in patients with chronic obstructive pulmonary disease before and during long-term oxygen therapy. *Respiration* 1991; 58:126-131.
66. Borak J, Sliwinski P, Tobiasz M, et al. Psychological status of COPD patients before and after one year of long-term oxygen therapy. *Monaldi Arch Chest Dis* 1996; 51:7-11.
67. Ringbaek TJ, Viskum K, Lange P. Does long-term oxygen therapy reduce hospitalisation in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease? *Eur Respir J* 2002; 20:38-42.



68. Clini E, Vitacca M, Foglio K, et al. Long-term home care programmes may reduce hospital admissions in COPD with chronic hypercapnia. *Eur Respir J* 1996; 9:1605-1610.
69. Tanni SE, Vale SA, Lopes PS, et al. Influence of the oxygen delivery system on the quality of life of patients with chronic hypoxemia. *J Bras Pneumol* 2007; 33:161-167.
70. Hoang Thi TH, Guillemin F, Cornette A, et al. Health-related quality of life in long-term oxygen treated chronic obstructive pulmonary disease patients. *Lung* 1997; 175:63-71.
71. Schaanning J, Ström K, Boe J. Do patients using long-term liquid oxygen differ from those on traditional treatment with oxygen concentrators and/or compressed gas cylinders? A comparison of two national registers. *Respir Med* 1998; 92:84-87.
72. Petty TL, Bliss PL. Ambulatory oxygen therapy, exercise, and survival with advanced chronic obstructive pulmonary disease (the Nocturnal Oxygen Therapy Trial revisited). *Respir Care* 2000; 45:204-211.
73. Zielinski J. Effects of long-term oxygen therapy in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Curr Opin Pulm Med* 1999; 5:81-87.
74. Ström K. Survival of patients with chronic obstructive pulmonary disease receiving long-term domiciliary oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:585-591.
75. Dallari R, Barozzi G, Pinelli G, et al. Predictors of survival in subjects with chronic obstructive pulmonary disease treated with long-term oxygen therapy. *Respiration* 1994;61:8-13.



76. Aida A, Miyamoto K, Nishimura M, et al. Respiratory Failure Research Group in Japan. Prognostic value of hypercapnia in patients with chronic respiratory failure during long-term oxygen therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:188-193.
77. Buyse B, Demedts M. Long-term oxygen therapy with concentrators and liquid oxygen. *Acta Clin Belg* 1995; 50:149-157.
78. Haidl P, Clement C, Wiese C, et al. Long-term oxygen therapy stops the natural decline of endurance in COPD patients with reversible hypercapnia. *Respiration* 2004;71:342-347.
79. Payen JF, Wuyam B, Levy P, et al. Muscular metabolism during oxygen supplementation in patients with chronic hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1993; 147:592-598.
80. Raj U, Shimoda L. Oxygen-dependent signaling in pulmonary vascular smooth muscle. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 283:L671-L677.
81. Garrod R, Paul ER, Wedzicha JA. Supplemental oxygen during pulmonary rehabilitation in patients with COPD with exercise hypoxaemia. *Thorax* 2000; 55:539-543.
82. Kramer MR, Springer C, Berkman N, et al. Rehabilitation of hypoxemic patients with COPD at low altitude at the Dead Sea, the lowest place on earth. *Chest* 1998; 113:571-575.
83. Dean NC, Brown JK, Himelman RB, et al. Oxygen may improve dyspnea and endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease and only mild hypoxemia. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146:941-945.
84. McDonald CF, Blyth CM, Lazarus MD, et al. Exertional oxygen of limited benefit in patients with chronic obstructive pulmonary disease



and mild hypoxemia. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1616-1619.

85. Evans TW, Waterhouse JC, Carter A, et al. Short burst oxygen treatment for breathlessness in chronic obstructive airways disease. *Thorax* 1986; 41:611-615.

86. Killen JW, Corris PA. A pragmatic assessment of the placement of oxygen when given for exercise induced dyspnea.

87. Calverley PMA. Supplementary oxygen therapy in COPD: is it really useful? *Thorax* 2000; 55:537-538.

88. Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, et al. Prognostic value of desaturation during a 6-minute walk test in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1084-1090.

89. O'Donnell DE, D'Arsigny C, Webb KA. Effects of hyperoxia on ventilatory limitation during exercise in advanced chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:892-898.

90. Soguel Schenkel N, Burdet L, de Muralt B, et al. Oxygen saturation during daily activities in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1996; 9:2584-2589.

91. Brown SE, Casciri RJ, Light RW. Arterial oxygen saturation during meals in patients with severe chronic obstructive pulmonary disease. *South Med J* 1983; 76:194-198.

92. Schols A, Mostert R, Cobben N, et al. Transcutaneous oxygen saturation and carbon dioxide tension during meals in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1991; 100:1287-1292.

93. Janssens JP, Rochat T, Frey JG, et al. Health-related quality of life in patients under long-term oxygen therapy: a home-based descriptive study. *Respir Med* 1997; 91:592-602.



94. Saint'Anna CA, Stelmach R, Zanetti Feltrin MI, et al. Evaluation of health-related quality of life in low-income patients with COPD receiving long-term oxygen therapy. *Chest*. 2003; 123:136-141.
95. Lacasse Y, Lecours R, Pelletier C, et al. Randomised trial of ambulatory oxygen in oxygen-dependent COPD. *Eur Respir J* 2005; 25:1032-1038.
96. Eaton T, Garrett JE, Young P, et al. Ambulatory oxygen improves quality of life of COPD patients: a randomized controlled study. *Eur Respir J* 2002; 20:306-312.
97. Lahdensuo A, Ojanen M, Ahonen A, et al. Psychosocial effects of continuous oxygen therapy in hypoxaemic chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1989; 2:977-980.
98. Eaton T, Grey C, Garrett JE. An evaluation of short-term oxygen therapy: the prescription of oxygen to patients with chronic lung disease hypoxic at discharge from hospital. *Respir Med* 2001; 95:582-587.
99. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993; 46:1417-1432.
100. Monso E, Fiz JM, Izquierdo J, et al. Quality of life in severe chronic obstructive pulmonary disease: correlation with lung and muscle function. *Respir Med* 1998; 92:221-227.
101. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxemia. *Thorax* 1996; 51:44-47.



102. Calverley PMA, Brezinova V, Douglas NJ, et al. The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:206-210.
103. Fleetham J, West P, Mezon B, et al. Sleep, arousals and oxygen desaturation in chronic obstructive pulmonary disease: the effect of oxygen therapy. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126:429-433.
104. Kingshott RN, Venelle M, Hoy CJ, et al. Predictors of improvements in daytime function outcomes with CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:866-871.
105. Fletcher EC, Miller J, Divine GW, et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tension above 60mmHg. *Chest* 1987; 92:604-608.
106. Fletcher EC, Levin DC. Cardiopulmonary hemodynamics during sleep in subjects with chronic obstructive pulmonary disease: the effect of short- and long-term oxygen. *Chest* 1984;85:6-14.
107. Fletcher EC, Donner CF, Midgren B, et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ >60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992;101:649-655.
108. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, et al. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14:1002-1005.
109. Fletcher EC. Non conventional indications for LTOT. Isolated nocturnal oxygen therapy in chronic lung disease. *Monaldi Arch Chest Dis* 1999; 54:67-71.
110. Zielinski J. Long-term oxygen therapy in COPD patients with moderate hypoxaemia: does it add years to life? *Eur Respir J* 1998; 12:756-758.



111. Zielinski J, Sliwinski P. Indications for and methods of long-term oxygen therapy (LTOT). *Eur Respir Rev* 1991; 1:536-540.
112. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, et al. Long-term oxygen therapy in stable COPD. In Similowski T, Whitelaw WA, Dereene JP eds. *Clinical management of chronic obstructive pulmonary disease*. Marcel Dekker, Inc, 2002: 781-812.
113. Hanania NA, Ambrosino N, Calverley P, et al. Treatments for COPD. *Respir Med* 2006; 99: S28-S40.
114. Crockett AJ, Cranston JM, Moss JR, et al. A review of the long-term oxygen therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2001; 95: 437-443.
115. Wedzicha JA. Effects of LTOT on neuropsychiatric function and quality of life. *Respir Care* 2000; 45: 119-124.
116. Mitchell GS, Baker TL, Nanda SA, et al. Invited review: intermittent hypoxia and respiratory plasticity. *J Appl Physiol* 2001; 90:2466–2475.
117. Górecka D, Gorselak K, Śliwiński P, et al. Effect of long term oxygen therapy on survival in patients with chronic obstructive pulmonary disease with moderate hypoxaemia. *Thorax* 1997; 52:674–679.
118. Neri M, Melani AS, Miorelli AM, et al, for the Educational Study Group of the Italian Association of Hospital Pulmonologists (AIPO). Long-term oxygen therapy in chronic respiratory failure: a Multicenter Italian Study on Oxygen Therapy Adherence (MISOTA). *Respir Med* 2006;100:795–806.
119. Cullen DL. Long term oxygen therapy adherence and COPD: what we don't know. *Chron Respir Dis* 2006; 3:217-222.



120. Ringbaek TJ. Continuous oxygen therapy for hypoxic pulmonary disease. *Treatments in Respiratory Medicine* 2005; 4: 397-408.
121. Gibson PG. Long-term oxygen therapy for chronic respiratory failure in chronic obstructive pulmonary disease. In P. Gibson ed. *Evidence-based respiratory medicine*. Blackwell, 2006: 463-471.
122. Cornford CS. Lay beliefs of patients using domiciliary oxygen: a qualitative study from general practice. *Br J of General Practice* 2000; 50:791-793.
123. Jones P. Health status, quality of life and compliance. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 243-246.
124. Marinker M. The current status of compliance. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 235-238.
125. Evans TW, Waterhouse JC, Howard P. Clinical experience with the oxygen concentrator. *BMJ* 1983; 287: 459-461.
126. Oliver SM. Living with failing lungs: the doctor-patient relationship. *Family Practice* 2001; 18: 430-439.
127. Caplin DAL. Compliance and respiratory disorders. In Kaptein A. ed. *Respiratory disorders and behavioral medicine*. Martin Dunitz, 2002.
128. Earnest MA. Explaining adherence to supplemental oxygen therapy. *J Gen Intern Med* 2002; 17: 749-755.
129. Jarvis MJ. Psychological profile of complier vs non-complier. *Eur Respir Rev* 1998; 8: 250-254.
130. Doi Y. Psychosocial impact of the progress of chronic respiratory disease and long-term domiciliary oxygen therapy. *Disabil and Rehab* 2003; 25: 992-999.



131. Croxton TL, Bailey WC. Long-term oxygen treatment in chronic obstructive pulmonary disease: recommendations for future research. An NHLBI Workshop Report. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:373-378.

