

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια θεωρείται πολυσυστηματική νόσος



Όπως πρόσφατα τονίστηκε σε ένα δορυφορικό συμπόσιο του ACCP (American College of Chest Physicians), η ΧΑΠ αναγνωρίζεται εδώ και χρόνια ως μία πολυσυστηματική νόσος που επεκτείνεται πέρα από τους πνεύμονες. Η ΧΑΠ είναι μια συστηματική φλεγμονώδης διαταραχή. Τα συστήματα που κυρίως προσβάλλει είναι το καρδιαγγειακό και το μυοσκελετικό σύστημα. Σε ασθενείς με σοβαρή ΧΑΠ, μόνο το 1/4 των θανάτων οφείλεται στη ΧΑΠ. Στους ασθενείς με μέτρια ΧΑΠ, το ποσοστό αυτό φθάνει στο 5%. Η βασική αιτία θανάτου των ασθενών που πάσχουν από ΧΑΠ είναι η αθηρωματική καρδιαγγειακή νόσος.

Καρδιαγγειακός κίνδυνος

Ο Dr. Don D. Sin και οι συνεργάτες του παρουσίασαν, στο συγκεκριμένο συμπόσιο, μια μελέτη στην οποία καταδείχθηκε η συσχέτιση της ΧΑΠ με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο. Σε αυτή την επιδημιολογική μελέτη συμμετείχαν 1.861 ασθενείς. Ο μειωμένος βίαια εκπνεόμενος όγκος αέρα το πρώτο δευτερόλεπτο (FEV_1) ήταν σημαντικός παράγοντας κινδύνου για νοσηλεία λόγω καρδιαγγειακής νόσου ή και θάνατο, ανεξάρτητα από το ιστορικό καπνίσματος, το σκορ κινδύνου Framingham και άλλες δυνητικώς εμπλεκόμενες διαταραχές.

Οι ασθενείς με το χαμηλότερο FEV_1 είχαν κατά 5,6 φορές αυξημένο κίνδυνο για θανατηφόρο ισχαιμική καρδιακή νόσο, σε σχέση με τους ασθενείς που είχαν τον υψηλότερο FEV_1 . Αυτό παρατηρήθηκε ακόμη και σε περιπτώσεις με μικρή μείωση της τιμής του FEV_1 , όπως από μέσο όρο 109% σε 88% των προβλεπόμενων τιμών (Chest 2005; 127:1952-9). Μία μετα-ανάλυση που πραγματοποίησαν Καναδοί ερευνητές σε 12 μεγάλες δημοσιευμένες μελέτες που συσχέτιζαν την καρδιαγγειακή θνητότητα βάσει του FEV_1 σε σχεδόν 84.000 άτομα, κατέδειξε ότι αυτοί με τους χαμηλότερους FEV_1 είχαν κατά 75% αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής θνητότητας συγκρινόμενοι με τα άτομα με τους υψηλότερους FEV_1 .

Αφού, λοιπόν, ο FEV_1 αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για καρδιαγγειακή θνητότητα, ανεξάρτητα από το ιστορικό καπνίσματος του ασθενούς, όπως ακριβώς και η αρτηριακή πίεση, γιατί δεν υπάρχει τακτικότερη μέτρησή του στην πρωτοβάθμια περίθαλψη;

Μια μείζων διαφορά μεταξύ της αρτηριακής υπέρτασης και του χαμηλού FEV_1 , σε σχέση με τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, έγκειται στο ότι δεν υπάρχουν ακόμη στοιχεία από προοπτικές μελέτες

σχετικά με την αποτελεσματική αντιμετώπιση των ασθενών με ΧΑΠ ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αυτός. Ερευνητικό ενδιαφέρον ως πιθανοί στόχοι μελλοντικών θεραπειών παρουσιάζουν τα αυξημένα επίπεδα ινωδογόνου, καθώς και η αύξηση των πολυμορφοπύρηνων, των αιμοπεταλίων και της C αντιδρώσας πρωτεΐνης που ανευρίσκονται συχνά σε ασθενείς με ΧΑΠ σταδίου III και IV.



Διαταραχές ερειστικού συστήματος

Βρετανοί ερευνητές αναφέρουν ότι σε μελέτη μέτρησης οστικής μάζας, το 89% ασθενών με ΧΑΠ και $FEV_1 < 50%$ του προβλεπόμενου (σταδίου III ή IV κατά Gold) εμφανίζουν οστεοπόρωση ή οστεοπενία. Σε ασθενείς με ΧΑΠ και $FEV_1 > 50%$ του προβλεπόμενου, οστεοπόρωση ή οστεοπενία ήταν παρούσα στο 69% (Am J Respir Crit Care Med 2004; 170:1286-93).

Άλλες μελέτες έχουν καταδείξει ότι οι διαταραχές οστικής πυκνότητας στη ΧΑΠ δεν μπορούν να εξηγηθούν μόνο ως συνέπεια της παρατεταμένης χρήσης κορτικοστεροειδών και υπάρχουν στους περισσότερους ασθενείς με προχωρημένη ΧΑΠ που δεν έχουν εκτεθεί σε κορτικοστεροειδή.

Ατροφία σκελετικών μυών

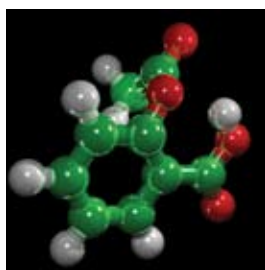
Η απώλεια μυϊκής μάζας σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι συχνή και συνεπάγεται μειωμένη αντοχή, κακή ποιότητα ζωής και μειωμένη ικανότητα άσκησης. Ολλανδοί ερευνητές ανέφεραν πρόσφατα ότι η επίπτωση της παθολογικής σύστασης του σώματος -χαμηλός δείκτης μάζας σώματος και/ή χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας σώματος- ήταν 43% στις γυναίκες και 21% στους άνδρες σε ομάδα 389 εξωτερικών ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ (Respir Med 2006; 100:1349-55).



Η χαμηλή δόση ασπιρίνης ενδέχεται να προφυλάσσει από την εμφάνιση άσθματος όψιμου έναρξης

Οι άνδρες που λαμβάνουν μικρή δόση ασπιρίνης εμφανίζουν κατά 22% μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης άσθματος ως ενήλικες, όπως φάνηκε από την Physicians' Health Study. Στους 11.023 ιατρούς που λάμβαναν 325mg κάθε δεύτερη ημέρα για μέσο διάστημα 4,5 έτη, οι 113 εμφάνισαν άσθμα, ενώ στους 11.017 ιατρούς που τυχαιοποιήθηκαν σε placebo, οι 145 εμφάνισαν άσθμα κατά την ίδια περίοδο (Am J Respir Crit Care Med 2007; 175:120-5). Τα ευρήματα της μελέτης αυτής συμφωνούν με αυτά παλαιότερης μελέτης που αφορούσε στη χρήση αναλγητικών και την ανάπτυξη άσθματος σε ενήλικες γυναίκες.

Η Physicians' Health Study δεν είχε σκοπό να ελέγξει τη λήψη ασπιρίνης και την εμφάνιση άσθματος, αλλά τη χρήση ασπιρίνης και την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων.



Τα αποτελέσματά της ήταν τόσο εμφανή ως προς την πρόληψη των καρδιαγγειακών νοσημάτων (μείωση κατά 44% στην εμφάνιση οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου), που η μελέτη διακόπηκε πρόωρα. Η σχέση χαμηλής δόσης ασπιρίνης και μείωσης της επίπτωσης του άσθματος σε ενήλικες ήταν ισχυρότερη στους άνδρες που ήταν μη καπνιστές, καθώς και σε άνδρες νεότερους των 46 ετών. Οι ερευνητές έχουν προτείνει κάποιους μηχανισμούς που επιχειρούν να εξηγήσουν τη μειωμένη επίπτωση άσθματος, συμπεριλαμβανομένης της αναστολής της κυκλοοξυγενάσης-1 (COX-1). Γνωρίζουμε πως σε αρκετούς ασθενείς με άσθμα η ασπιρίνη επιδεινώνει τα συμπτώματα της νόσου και γι' αυτό είναι σημαντικό μια μελέτη να σχεδιαστεί ώστε ο έλεγχος της επίδρασης της λήψης ασπιρίνης στην εμφάνιση άσθματος να είναι ο πρωταρχικός της στόχος και να εξαχθούν περισσότερο ασφαλή συμπεράσματα.

Το σπινθηρογράφημα ως μέσο διάγνωσης της θρομβοεμβολικής νόσου

Οι ασθενείς με ανεξήγητη πνευμονική υπέρταση ή με πνευμονική υπέρταση και ιστορικό πνευμονικής εμβολής πρέπει να ελέγχονται με σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης για πιθανή ανεύρεση σημείων χρόνιας θρομβοεμβολικής πνευμονικής υπέρτασης, όπως αναφέρθηκε σε συνέδριο του Εθνικού Συμβουλίου Υγείας των ΗΠΑ σχετικά με την πνευμονική υπέρταση.

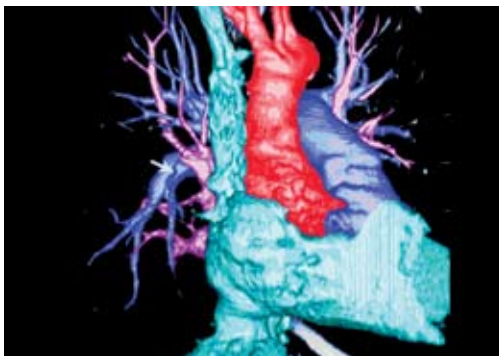
Οι ασθενείς με χρόνια θρομβοεμβολική πνευμονική υπέρταση (Chronic thromboembolic pulmonary hypertension - CTEPH) μπορεί να εμφανίζουν ή να μην εμφανίζουν συμπτώματα και πολλοί από αυτούς δεν έχουν ιστορικό οξείας πνευμονικής εμβολής -συνεπώς η συνολική επίπτωση του νοσήματος αυτού παραμένει άγνωστη, όπως ανέφερε ο Dr Marius M. Hoepfer, Διευθυντής της Μονάδας Εντατικής Θεραπείας πνευμονικών παθήσεων στο Πανεπιστήμιο του Αννόβερου (Γερμανία).

Οι περισσότεροι ειδικοί τοποθετούν την πραγματική επίπτωση της CTEPH στο 0,5-1% των ασθενών που επιβιώνουν μετά από επεισόδιο οξείας πνευμονικής εμβολής.

Σε διαγνωστικό αλγόριθμο για τη CTEPH, που προτάθηκε από την ομάδα του Dr Marius M. Hoepfer (Circulation 2006; 113:2011-20), το σπινθηρογράφημα αερισμού-αιμάτωσης συνιστάται σε περιπτώσεις ανεξήγητης πνευμονικής υπέρτασης ή σε ασθενείς που έχουν πνευμονική υπέρταση και ιστορικό πνευμονικής εμβολής. Το φυσιολογικό σπινθηρογράφημα αιμάτωσης αποκλείει την CTEPH.

Σε ασθενείς που εμφανίζουν πολλαπλά ελλείμματα ή ασαφές σπινθηρογράφημα πρέπει να εφαρμόζονται περαιτέρω απεικονιστικές δοκιμασίες, όπως CT αγγειογραφία, μαγνητική αγγειογραφία και πνευμονική αγγειογραφία. Στους ασθενείς που εμφανίζουν σημεία CTEPH στις εξετάσεις αυτές πρέπει να ακολουθείται συνδυασμένη προσέγγιση –από πνευμονολόγους, ακτινολόγους και χειρουργούς– για το σχεδιασμό της θεραπείας.

Η CT αγγειογραφία (CTA) μπορεί να διακρίνει μεταξύ των τυπικών ευρημάτων της οξείας και χρόνιας πνευμονικής θρομβοεμβολικής νόσου. Η CTA μπορεί, επίσης, να καταδείξει την παρουσία παράπλευρης κυκλοφορίας στις βρογχικές αρτηρίες, πράγμα



που αποτελεί τυπικό σημείο της CTEPH και σχεδόν ποτέ δεν ανευρίσκεται στην ιδιοπαθή πνευμονική αρτηριακή υπέρταση. Η CTA μπορεί, επίσης, να αναδείξει κατά τόπους ενίσχυση του πνευμονικού παρεγχύματος, δίκην «μωσαϊκού», που είναι ουσιαστικά παθογνωμονική για τη χρόνια θρομβοεμβολική νόσο. Η μαγνητική αγγειογραφία παρέχει, επίσης, λεπτομερή απεικόνιση του πνευμονικού αγγειακού συστήματος, αλλά είναι χρονοβόρα. Οι χειρουργοί, συνήθως, βασίζονται στα αποτελέσματα της πνευμονικής αγγειογραφίας.

Η CTEPH εμφανίζει πτωχή πρόγνωση εάν δε χορηγηθεί θεραπεία και οι περισσότεροι από τους ασθενείς πεθαίνουν εντός δύο ετών, ειδικά εάν οι πιέσεις του στελέχους της πνευμονικής αρτηρίας είναι υψηλότερες από 30mmHg.

Σε ασθενείς υποψήφιους για χειρουργική θεραπεία, η θεραπεία εκλογής είναι η ενδαρτηρεκτομή της πνευμονικής αρτηρίας. Η μακροπρόθεσμη επιβίωση μετά από τη χειρουργική επέμβαση είναι ικανοποιητική και κυμαίνεται από 50% έως 75% στα 5 έτη. Η κύρια αιτία θανάτου (σχετιζόμενη με τη χειρουργική επέμβαση) είναι η επίμονη πνευμονική υπέρταση.

Σε κάποιες υπο-ομάδες ασθενών, όπως στους αιμοδυναμικά ασταθείς, σε αυτούς με υποκείμενα νοσήματα που δυσχεραίνουν τη χειρουργική επέμβαση και αυτούς με περιφερική, κυρίως, προσβολή ή επίμονη πνευμονική υπέρταση μετά από ενδαρτηρεκτομή, έχει προταθεί φαρμακευτική θεραπεία.

Σε μη ελεγχόμενες μελέτες, η εποπροστενόλη (προσταγλανδίνη), η σιλντεναφίλη (αναστολέας 5-φωσφοδιεστεράσης) και το bosentan (ανταγωνιστής υποδοχέως ενδοθηλίνης) έχουν δείξει ενθαρρυντικά στοιχεία για τη θεραπεία της CTEPH.

Η αιτιολογία της CTEPH δεν είναι πλήρως κατανοητή. Έως και το 50% των ασθενών

με το νόσημα αυτό δεν έχει ιστορικό κλινικά εμφανούς οξείας πνευμονικής εμβολής. Εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση ανιχνεύεται μόνο στο 30-60% των ασθενών. Οι κλασικές αιτίες θρομβοφιλίας είναι αρκετά σπάνιες στους ασθενείς αυτούς, εκτός από το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο. Επιπλέον, δεν φαίνεται ότι η ινωδόλυση είναι μειωμένη σε αυτή την ομάδα. Έχουν, όμως, προσδιορισθεί τυπικοί και σαφείς παράγοντες κινδύνου, όπως σπληνεκτομή, μυελοϋπερπλαστικές διαταραχές και χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Εντούτοις, η μεγάλη πλειονότητα των ασθενών που διαγιγνώσκονται με CTEPH δεν παρουσιάζουν κάποια από τις προαναφερθείσες καταστάσεις.

Η κλασική υπόθεση για την παθογένεση της νόσου είναι ότι οι ασθενείς παρουσιάζουν εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, είτε οξεία, είτε, συχνότερα, υποτροπιάζουσα πνευμονική εμβολή και ότι για άγνωστους λόγους δεν επιτυγχάνεται πλήρης λύση της θρόμβωσης. Αυτό οδηγεί σε αγγειακή απόφραξη η οποία προκαλεί μία ακολουθία γεγονότων που καταλήγουν σε αναδιαμόρφωση (remodelling) των πνευμονικών αγγείων και προθρομβωτική νόσο.

Εντούτοις, αυτή η θεώρηση έχει αμφισβητηθεί από κάποιους ειδικούς που αναφέρουν ότι τουλάχιστον μια μερίδα των ασθενών αυτών πάσχουν από πνευμονική αρτηριοπάθεια που προκαλεί απόφραξη αεραγωγών και, πιθανώς, προκαλείται από in situ θρόμβωση των μεγάλων πνευμονικών αγγείων.

Η θεωρία του διμερούς πνευμονικού αγγειακού στρώματος έχει, επίσης, χρησιμοποιηθεί για την περιγραφή της νόσου. Στο μοντέλο αυτό, μέρος των πνευμονικών αγγείων εμφανίζει κεντρικώς αποφραγμένα αγγεία, ενώ τα περιφερικά αγγεία των περιοχών αυτών δεν εμφανίζουν διαταραχές πνευμονικής υπέρτασης (δηλαδή είναι φυσιολογικά).

Αντίθετα, τα αγγεία, σε περιοχές που δεν προστατεύονται από κεντρικότερη απόφραξη, εκτίθενται σε αυξημένη ροή, υψηλή πίεση και μεγάλη τάση ρήξης, πράγμα που οδηγεί σε προοδευτική περιφερική αναδιαμόρφωση των πνευμονικών αγγείων. Συνεπώς, οι βλάβες των περιφερικών αγγείων των ασθενών αυτών τελικά ομοιάζουν με αυτές που ανευρίσκονται στις υπόλοιπες μορφές πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης. 