



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΕΩΣ
ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ
ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΤΗΝ
ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ**

**ΜΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, 2009

**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΔΙΕΥΘΥΝΤΗΣ: ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

**ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΒΡΑΧΕΙΑΣ
ΚΑΙ ΜΑΚΡΑΣ ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ ΔΡΑΣΕΩΣ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ
ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΠΟΥ ΤΗΝ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ**

**ΜΑΛΛΙΩΤΑΚΗΣ ΠΟΛΥΧΡΟΝΗΣ
ΙΑΤΡΟΣ ΠΑΘΟΛΟΓΟΣ-ΕΝΤΑΤΙΚΟΛΟΓΟΣ
ΕΠΙΜΕΛΗΤΗΣ Β' ΕΣΥ
ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟΥ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟΥ ΗΡΑΚΛΕΙΟΥ**

**ΥΠΟΒΛΗΘΗΚΕ ΣΤΟ ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΤΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΚΡΗΤΗΣ**

ΗΡΑΚΛΕΙΟ ΚΡΗΤΗΣ, 2009

Στον πατέρα μου.

«Η γνώση μας δεν μπορεί παρά να είναι περιορισμένη, αλλά η άγνοιά μας είναι άπειρη.»

(Sir Karl Popper, 1902 - 1994)

“Some drink deeply from the river of knowledge, whereas others only gargle.”

(Woody Allen, 1935 -)

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

ΣΙΑΦΑΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Καθηγητής Πνευμονολογίας

ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΓΕΩΡΓΟΠΟΥΛΟΣ ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ

Καθηγητής Εντατικής Θεραπείας

ΑΣΚΗΤΟΠΟΥΛΟΥ ΕΛΕΝΗ

Καθηγήτρια Αναισθησιολογίας

ΣΙΑΦΑΚΑΣ ΝΙΚΟΛΑΟΣ

Καθηγητής Πνευμονολογίας

ΓΑΝΩΤΑΚΗΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας

ΡΩΜΑΝΟΣ ΙΩΑΝΝΗΣ

Επίκ. Καθηγητής Χειρουργ. Ογκολογίας

ΚΟΝΔΥΛΗ ΕΥΜΟΡΦΙΑ

Λέκτορας Εντατικής Θεραπείας

ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΑΛΕΞΙΑ

Λέκτορας Αναισθησιολογίας

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ	5
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	6
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
A. Εναπόθεση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών στο τραχειοβρογχικό δένδρο μηχανικά αεριζόμενων ασθενών	12
B. Εκτίμηση βρογχοδιασταλτικής απάντησης	18
Γ. Αποτελεσματικότητα εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς	26
ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	31
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	
Μελέτη 1.	
<i>Διάρκεια βρογχοδιασταλτικής δράσης της χορηγούμενης με ΔΣ και αεροθάλαμο σαλβουταμόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ</i>	32
Μέθοδος	35
Αποτελέσματα	38
Συζήτηση	42
Μελέτη 2.	
<i>Επίδραση των αναπνευστικών προσπαθειών στην προκαλούμενη από β2-αγωνιστές βρογχοδιαστολή σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ</i>	45
Μέθοδος	48
Αποτελέσματα	52
Συζήτηση	58
Μελέτη 3.	
<i>Διάρκεια βρογχοδιασταλτικής δράσης της χορηγούμενης με ΔΣ και αεροθάλαμο σαλμετερόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ</i>	62
Μέθοδος	64
Αποτελέσματα	68
Συζήτηση	72
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	77
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	78
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	86

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

$\Delta\Sigma$ = δοσιμετρική συσκευή

ΕΤΣ = ενδοτραχειακός σωλήνας, τραχειοσωλήνας

ΤΕΠ = τελικο-εισπνευστική παύση

ΧΑΠ = χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

$C_{st,rs}$ = στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος

f_r = αναπνευστική συχνότητα

FRC = λειτουργική υπολειπόμενη χωρητικότητα

HR = καρδιακή συχνότητα

MDI = δοσιμετρική συσκευή

P_{aCO_2} = μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα στο αρτηριακό αίμα

P_{aO_2} = μερική πίεση οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα

P_{aw} = πίεση αεραγωγών

PEEP = θετική τελικο-εκπνευστική πίεση

PEEPi = ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση

P_{es} = οισοφάγεια πίεση

P_1 = αρχική πίεση

P_{peak} , P_{pk} = μέγιστη δυναμική πίεση

$P_{plateau}$, P_{pl} = στατική πίεση

R_{max} = ολικές πνευμονικές αντιστάσεις αναπνευστικού συστήματος

R_{min} = αντιστάσεις αεραγωγών

$\Delta R = R_{max} - R_{min}$

SaO_2 = κορεσμός αιμοσφαιρίνης αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο

T_I = εισπνευστικός χρόνος

T_I/T_{TOT} = σχέση εισπνευστικού χρόνου προς ολικό χρόνο αναπνευστικού κύκλου

TLC = ολική πνευμονική χωρητικότητα

V_I' = εισπνευστική ροή

V_E = κατά λεπτό αερισμός

V_T = αναπνεόμενος όγκος

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, με κύριο εκπρόσωπο τους β2-αγωνιστές, σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μέσω δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ) έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια. Οι ΔΣ εμφανίζουν σημαντικά πλεονεκτήματα σε σύγκριση με τους νεφελοποιητές, οι οποίοι μέχρι πρόσφατα αποτελούσαν και εν μέρει εξακολουθούν να αποτελούν τη συνήθη οδό χορήγησης βρογχοδιασταλτικών σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Συγκεκριμένα, οι ΔΣ αποδίδουν σταθερή δόση φαρμάκου, είναι εύχρηστες, απαιτούν λιγότερο χρόνο απασχόλησης προσωπικού έχοντας συνεπώς χαμηλότερο κόστος ενώ επιπλέον σχετίζονται με χαμηλότερο κίνδυνο μεταφοράς παθογόνων μικροοργανισμών στο κατώτερο αναπνευστικό. Υπό την προϋπόθεση δε της τήρησης ορθής τεχνικής χορήγησης, ο συνδυασμός ΔΣ-αεροθαλάμου φαίνεται να είναι εξίσου αποτελεσματικός με τους νεφελοποιητές, παρά τη χορήγηση σημαντικά χαμηλότερης δόσης φαρμάκου. Ενώ λοιπόν έχει διερευνηθεί η επίδραση των διαφόρων παραμέτρων του αναπνευστήρα στην αποτελεσματικότητα των χορηγούμενων β2-αγωνιστών, η επίδραση της ύπαρξης αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς στο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα δεν έχει μελετηθεί. Πέραν τούτου, σε αντίθεση με μη διασωληνωμένους ασθενείς, όπου η διάρκεια δράσης τόσο των βραχείας όσο και των μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών είναι γνωστή, η διάρκεια δράσης του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος των φαρμάκων αυτών σε διασωληνωμένους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί. Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η μελέτη της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος των μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών καθώς και η μελέτη της επίδρασης των αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς επί του μεγέθους της προκαλούμενης βρογχοδιαστολής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Η εργασία αυτή περιλαμβάνει:

➤ Εισαγωγή, όπου γίνεται αναφορά στις ήδη υπάρχουσες γνώσεις αναφορικά με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω δοσιμετρικής συσκευής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.

- Μελέτες, οι οποίες προσπαθούν να απαντήσουν στα εξής ερωτήματα:
 - ✓ ποια είναι η διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος του βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλβουταμόλη
 - ✓ ποια είναι η διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος του μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλμετερόλη
 - ✓ ποια είναι η επίδραση των αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς επί του μεγέθους της προκαλούμενης βρογχοδιαστολής
- Συμπεράσματα.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους εκείνους οι οποίοι συνέβαλλαν στην ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Οφείλω όμως να τονίσω ιδιαίτερα την ευγνωμοσύνη μου προς τον Καθηγητή κ. Δημήτρη Γεωργόπουλο, όχι μόνο για την ανάθεση του συγκεκριμένου θέματος, αλλά και για την ουσιαστική και πολύτιμη συμβολή του καθ'όλη την πορεία εκπόνησης της παρούσας διατριβής.

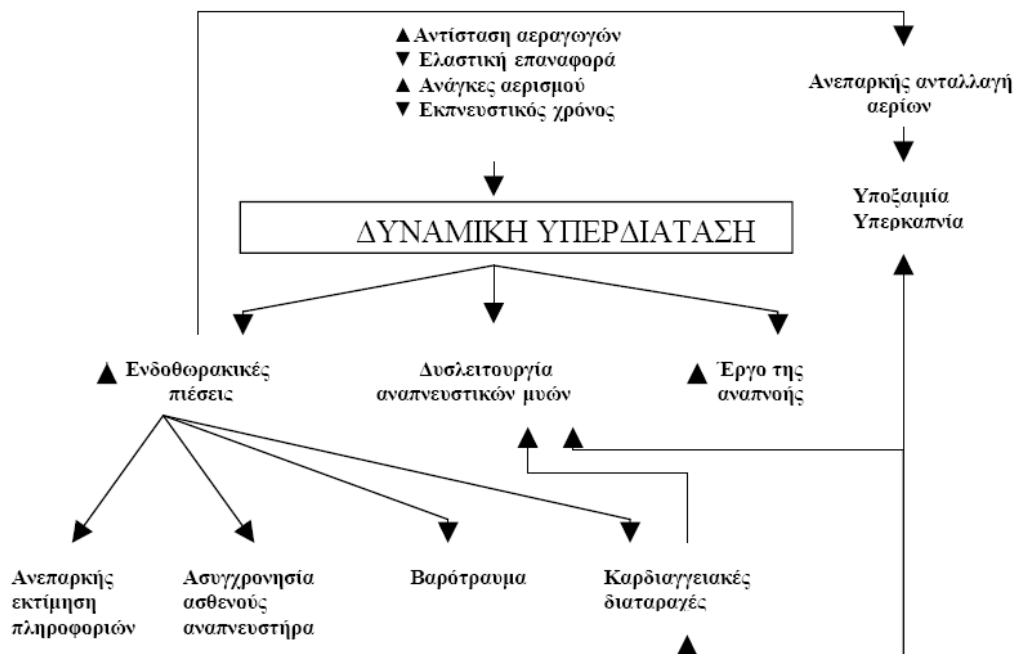
ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων (άσθμα ή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια) οι παρακάτω παράμετροι εμποδίζουν το αναπνευστικό σύστημα να επιστρέψει στη θέση ισορροπίας κατά το τέλος της εκπνοής:

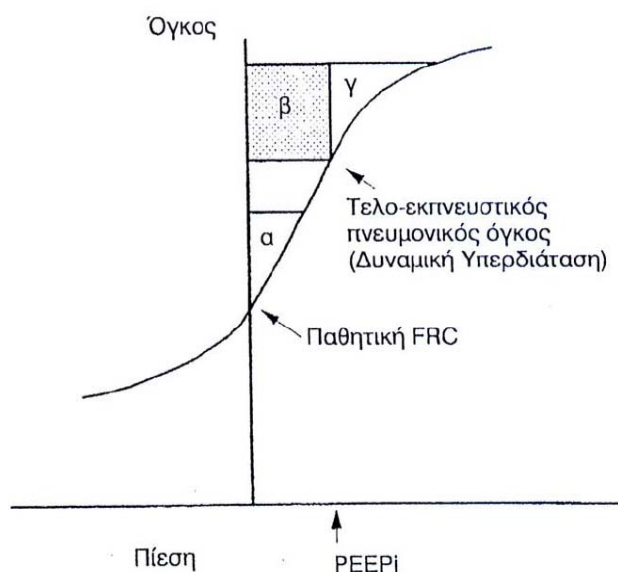
- οι υψηλές αντιστάσεις των αεραγωγών λόγω της απόφραξης
- η μειωμένη δύναμη ελαστικής επαναφοράς (στο εμφύσημα)
- οι αυξημένες ανάγκες αερισμού (π.χ. λόγω υποξυγοναιμίας, υπερκαπνίας, λοίμωξης)
- ο βραχύς εκπνευστικός χρόνος (λόγω ταχύπνοιας).

Ως εκ τούτου είναι δυνατό η εισπνοή να ξεκινάει από έναν όγκο όπου το αναπνευστικό σύστημα έχει θετική πίεση ελαστικής επαναφοράς, η οποία αναφέρεται ως ενδογενής PEEP (PEEPi) (Σχήμα 1)¹⁻⁶. Το φαινόμενο αυτό ονομάζεται *δυναμική υπερδιάταση* και αποτελεί συχνό εύρημα σε ασθενείς με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων⁵.

Σχήμα 1. Σχηματική παράσταση των αιτιών που οδηγούν σε δυναμική υπερδιάταση και των παθοφυσιολογικών διαταραχών που τη συνοδεύουν.



Η δυναμική υπερδιάταση αυξάνει την ενδοθωρακική πίεση καθώς και το έργο της αναπνοής^{2,6}, αναγκάζοντας έτσι τους αναπνευστικούς μύες να λειτουργούν σε υψηλούς όγκους (Σχήμα 2)⁷⁻⁹.



Σχήμα 2. Καμπύλη πίεσης-όγκου του αναπνευστικού συστήματος. Συγκρίνεται για δεδομένο αναπνεύσιμο όγκο το έργο της εισπνοής, όταν ο τελο-εκπνευστικός όγκος βρίσκεται στην παθητική FRC (α) και όταν υπάρχει δυναμική υπερδιάταση (β+γ).

Το αυξημένο έργο της αναπνοής οφείλεται: **α)** στην **PEEPi**, την οποία πρέπει πρώτα να υπερνικήσουν οι εισπνευστικοί μύες ώστε να μπορέσει εισέλθει αέρας στις κυψελίδες και **β)** στην **ελαττωμένη ενδοτικότητα**, καθότι το σύστημα λειτουργεί σε όγκους που πλησιάζουν την ολική πνευμονική χωρητικότητα (TLC) (Σχήμα 2)¹⁰. Η ελάττωση του μεγέθους της δυναμικής υπερδιάτασης κατέχει σημαίνουσα θέση στην αντιμετώπιση των μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με αποφρακτική νόσο των πνευμόνων. Για ασθενείς αεριζόμενους σε ελεγχόμενα μοντέλα μηχανικού αερισμού υπάρχουν τρεις συνιστώμενες στρατηγικές ελάττωσης της δυναμικής υπερδιάτασης (Πίνακας 1):

- ελάττωση του κατά λεπτό αερισμού
- αύξηση του εκπνευστικού χρόνου και
- ελάττωση της αντίστασης στην εκπνευστική ροή.

Η ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών επιτυγχάνεται κυρίως με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών^{11,12}. Η οδός χορήγησης των φαρμάκων αυτών στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς -όπως συμβαίνει και σε ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή- είναι είτε η συστηματική (δηλ. ενδοφλέβια) είτε η απευθείας χορήγησή τους στο τραχειοβρογχικό δένδρο μέσω εισπνοής.

Πίνακας 1. Σχεδιασμός στρατηγικής αερισμού σε ελεγχόμενα μοντέλα μηχανικού αερισμού¹⁰

1. Επίτευξη και διατήρηση ικανοποιητικής PaO₂ και επαρκούς παροχής O₂ στους ιστούς (καρδιακή παροχή, αιμοσφαιρίνη)
2. Διόρθωση απειλητικής για τη ζωή οξυαιμίας (pH <7.2)
3. Σταδιακή διόρθωση του pH και όχι της PaCO₂
4. Ανάλυση του συνολικού έργου της αναπνοής από τον αναπνευστήρα (καταστολή, αποφυγή μυοχάλασης)
5. Ελάττωση της δυναμικής υπερδιάτασης:
 - α) ελάττωση του κατά λεπτό αερισμού (↓ αναπν. όγκου, ↓ αναπν. συχνότητας, ελεγχόμενη υπερκαπνία)
 - β) αύξηση του εκπνευστικού χρόνου (υψηλή εισπνευστική ροή, κατάργηση τελικο-εισπνευστικής παύσης)
 - γ) ελάττωση της αντίστασης στη ροή (βρογχοδιασταλτικά, κορτικοειδή)
6. Παρακολούθηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και της αιμοδυναμικής κατάστασης
7. Μετάβαση σε μοντέλο υποβοηθούμενου αερισμού μόλις αυτό καταστεί δυνατό

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω εισπνοής θεωρείται προτιμητέα και στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, αφ' ενός διότι η αποτελεσματικότητά τους είναι συγκρίσιμη ή και μεγαλύτερη σε σχέση με την ενδοφλέβια χορήγησή τους και αφ' ετέρου διότι με το συγκεκριμένο τρόπο χορήγησης μειώνονται σημαντικά οι συστηματικές επιδράσεις των φαρμάκων αυτών ^{10,13,14}.

Μολονότι στο παρελθόν είχε επικρατήσει σε αυτή την ομάδα ασθενών η πρακτική χορήγησης των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών μέσω *συσκευών νεφελοποίησης*, μελέτες των τελευταίων ετών έδειξαν ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω *δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ)* σε συνδυασμό με κατάλληλο αεροθάλαμο είναι εξίσου αποτελεσματική ^{13,14}.

Οι ΔΣ συγκρινόμενες με τους νεφελοποιητές έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα: Είναι πιο εύχρηστες, παρέχουν σταθερή δόση φαρμάκου, μειώνουν την πιθανότητα πρόκλησης λοίμωξης, ενώ απαιτώντας λιγότερο χρόνο απασχόλησης προσωπικού συμβάλλουν στην ελάττωση του κόστους νοσηλείας, παράμετρος στην οποία τα τελευταία χρόνια δίδεται ολοένα και μεγαλύτερη έμφαση¹⁵⁻¹⁸. Πράγματι, έχει

υπολογισθεί ότι σε ένα νοσοκομείο 700 κλινών η αντικατάσταση των νεφελοποιητών με ΔΣ συνεπάγεται ελάττωση του κόστους θεραπείας με εισπνεόμενους παράγοντες κατά 300.000 δολάρια ετησίως¹⁶.

Από την άλλη πλευρά, η χρήση νεφελοποιητών παρουσιάζει ορισμένα σημαντικά μειονεκτήματα: Σε ασθενείς αεριζόμενους σε υποβοηθούμενα μοντέλα αερισμού η χρήση νεφελοποιητή είναι δυνατόν υπό ορισμένες συνθήκες να οδηγήσει σε μη συγχρονισμό μεταξύ ασθενούς και αναπνευστήρα, καθώς έχει παρατηρηθεί το φαινόμενο της εμφάνισης αναποτελεσματικών προσπαθειών διέγερσης του αναπνευστήρα εκ μέρους του ασθενούς, το οποίο οφείλεται στην παρεχόμενη εκ μέρους του νεφελοποιητή προς το εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστήρα συνεχή ροή αέρα, η οποία υπερβαίνει την εισπνευστική ροή του ασθενούς. Το γεγονός αυτό μπορεί να οδηγήσει σε σχετικό υποαερισμό¹⁹ δύσκολα ανιχνεύσιμο από τους συναγερμούς του αναπνευστήρα, αφού η συνεχής ροή που εισέρχεται στο αναπνευστικό κύκλωμα εκλαμβάνεται εσφαλμένα από τον αναπνευστήρα ως αληθής κατά λεπτό αερισμός.

Ένα επιπλέον μειονέκτημα των νεφελοποιητών αποτελεί το γεγονός ότι η συνεχής ροή νεφελώματος μπορεί να αχρηστεύσει ανεπανόρθωτα τον ολοκληρωτή της εκπνευστικής ροής του αναπνευστήρα (π.χ. Servo 900) καθιστώντας προβληματική τη μέτρηση του εκπνευστικού όγκου. Η προταθείσα για την παράκαμψη του ανωτέρω προβλήματος τοποθέτηση φίλτρων στο εκπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος²⁰ ουσιαστικά επιφέρει νέες δυσκολίες, καθότι μία πιθανή απόφραξη των φίλτρων αυτών θα οδηγήσει σε παράταση εκπνοής, παγίδευση αέρα και συνεπώς επιδείνωση της δυναμικής υπερδιάτασης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΒΡΟΓΧΟΛΙΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΣΤΟ ΤΡΑΧΕΙΟΒΡΟΓΧΙΚΟ ΔΕΝΔΡΟ ΑΣΘΕΝΩΝ ΣΕ ΕΠΕΜΒΑΤΙΚΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

A.1. ΣΥΣΚΕΥΕΣ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΝΕΦΕΛΩΜΑΤΟΣ

Υγροί νεφελοποιητές μικρού όγκου (SVN, small volume wet nebulizers)

Κάθε νεφελοποιητής αποτελείται από το θάλαμο νεφελοποίησης και από μία πηγή διοχέτευσης αερίου (αέρα ή οξυγόνου). Το φάρμακο τοποθετείται στο θάλαμο νεφελοποίησης υπό τη μορφή υγρού διαλύματος και η νεφελοποίηση επιτυγχάνεται μέσω συνεχούς διοχέτευσης αερίου²¹.

Δοσιμετρικές συσκευές (MDI, metered-dose inhalers)

Η δοσιμετρική συσκευή περιέχει το φάρμακο υπό πίεση, σε μορφή εναιωρήματος ή διαλύματος, χρησιμοποιώντας ως προωθητικό αέριο χλωροφθοριάνθρακες (CFC) ή υδροφθοριοαλκάνια (HFA). Μετά τη συμπίεση του κανίστρου που περιέχει το φάρμακο στον προωθητήρα απελευθερώνεται υπό μορφή νεφελώματος μία καθορισμένη δόση φαρμάκου.

A.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΕΝΑΠΟΘΕΣΗ ΤΟΥ ΝΕΦΕΛΩΜΑΤΟΣ ΣΤΟ ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ

Οι κύριοι παράγοντες που επηρεάζουν την εναπόθεση του νεφελώματος στο κατώτερο αναπνευστικό in vitro είναι οι εξής:

- Μέγεθος σωματιδίων
- Χαρακτηριστικά αναπνευστικού κυκλώματος και ενδοτραχειακού σωλήνα
 - ◆ ύγρανση και θέρμανση
 - ◆ πυκνότητα εισπνεόμενου αερίου
 - ◆ διάμετρος ενδοτραχειακού σωλήνα
 - ◆ μέθοδος σύνδεσης της συσκευής νεφελοποίησης
- Είδος συσκευής νεφελοποίησης
- Μοντέλο αερισμού και παράμετροι αναπνευστήρα

A.2.1. Μέγεθος σωματιδίων

Η μέση αεροδυναμική διάμετρος (MMAD, mass median aerodynamic diameter) των σωματιδίων ενός νεφελώματος αποτελεί ίσως το σημαντικότερο παράγοντα που καθορίζει την εναπόθεση αυτών στο κατώτερο αναπνευστικό. Μέγιστο βαθμό εναπόθεσης στις κυνελίδες εμφανίζουν σωματίδια διαμέτρου μεταξύ 0.8 και 3 μm . Σωματίδια νεφελώματος με μέση αεροδυναμική διάμετρο μεγαλύτερη των 5 μm επικάθονται συνήθως στους ανώτερο αναπνευστικό, σωματίδια διαμέτρου μεταξύ 2 και 5 μm εναποτίθενται στους αεραγωγούς, ενώ σωματίδια διαμέτρου κάτω του 1 μm εκπνέονται.

Οι νεφελοποιητές παράγουν νεφέλωμα με μέση αεροδυναμική διάμετρο 1-3 μm . Παρόμοιας διαμέτρου (MMAD 1-3 μm) νεφέλωμα μπορεί να παραχθεί και μέσω ενεργοποίησης της ΔΣ σε αεροθάλαμο, ο οποίος τοποθετείται σε απόσταση από τον τραχειοσωλήνα²². Με την εξαέρωση του νεφελώματος στον αεροθάλαμο ελαττώνεται σημαντικά η αρχική ταχύτητα των παραγόμενων σωματιδίων, επιτρέποντας την εξάτμιση του προωθητικού αερίου και ελαττώνοντας έτσι τη μέση αεροδυναμική διάμετρο των σωματιδίων που εξέρχονται από τον τραχειοσωλήνα προς τους αεραγωγούς σε τιμές κάτω των 2 μm ²³.

A.2.2. Χαρακτηριστικά αναπνευστικού κυκλώματος και ενδοτραχειακού σωλήνα

α. Ύγρανση και θέρμανση

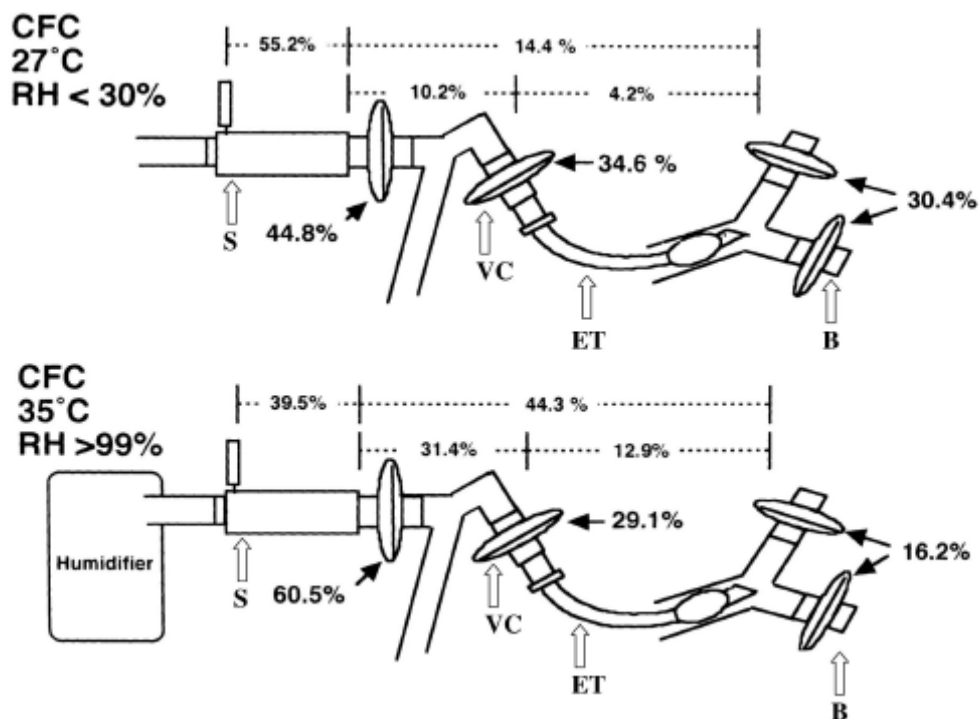
Ο αέρας που διοχετεύεται από τον αναπνευστήρα είναι κατά κανόνα υγρός και θερμός με στόχο την αποφυγή ξήρανσης του βλεννογόνου των αεραγωγών. Όμως σε *in vitro* μελέτες έχει διαπιστωθεί ότι η θέρμανση και ύγρανση του εισπνεόμενου αέρα με τη βοήθεια υγραντήρα ελαττώνει την εναπόθεση του νεφελώματος στο τραχειοβρογχικό δένδρο κατά περίπου 50%²⁴.

Ο Fink και οι συνεργάτες του σε ένα πειραματικό τους μοντέλο²⁵ (Σχήμα 3) διαπίστωσαν ότι ποσοστό 30% της χορηγούμενης μέσω ΔΣ δόσης κατανέμεται στους κατώτερους αεραγωγούς όταν το κύκλωμα δεν έχει ύγρανση, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό ελαττώνεται στο 16% παρουσία ύγρανσης. Τα ανωτέρω ποσοστά πέφτουν στο 25% και 11% αντίστοιχα, αν ληφθεί υπ' όψιν ότι ποσοστό 5% της χορηγούμενης δόσης εκπνέεται²⁶. Η παρουσία ύγρανσης επιβραδύνει το ρυθμό εξάτμισης των προωθητικών ουσιών, οδηγώντας έτσι σε αύξηση του μεγέθους των σωματιδίων που εγκαταλείπουν τον αεροθάλαμο κατά 15-20%, με αποτέλεσμα τις αυξημένες

απώλειες λόγω πρόσκρουσης και παγίδευσης των σωματιδίων στο αναπνευστικό κύκλωμα²⁷.

Σχήμα 3. Εναπόθεση φαρμάκου, ως ποσοστό της χορηγούμενης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου δόσης σαλβουταμόλης στο αναπνευστικό κύκλωμα, τον ενδοτραχειακό σωλήνα και σε φίλτρα βρόγχων κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού. Άνω τμήμα σχήματος: υπό ξηρές συνθήκες (σχετική υγρασία $RH < 30\%$), κάτω τμήμα σχήματος: υπό συνθήκες ύγρανσης (σχετική υγρασία $RH > 99\%$)²⁴.

CFC=χλωριοφθοριάνθρακες



β. Πυκνότητα εισπνεόμενου αερίου

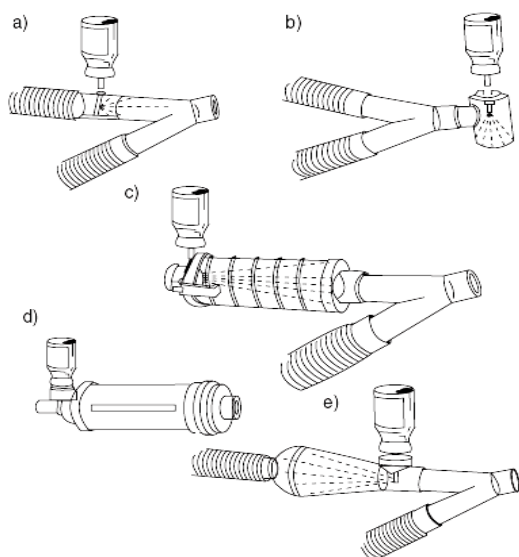
Οι υψηλές εισπνευστικές ροές κατά το μηχανικό αερισμό συνεπάγονται στροβιλώδη ροή του εισπνεόμενου αερίου με αποτέλεσμα την ελάττωση της εναπόθεσης του εισπνεόμενου νεφελώματος. Αντιθέτως, η εισπνοή αερίου χαμηλότερης πυκνότητας, όπως του μίγματος οξυγόνου-ηλίου, συμβάλλει στη διατήρηση γραμμικής ροής στους αεραγωγούς και κατά συνέπεια βελτιώνει την εναπόθεση του βρογχοδιασταλτικού²⁸. Σε πειραματικό μοντέλο μηχανικού αερισμού ενηλίκου, η εναπόθεση του βρογχοδιασταλτικού αυξήθηκε κατά 50% με τη χρήση μίγματος 80% ηλίου-20% οξυγόνου εν συγκρίσει με αμιγές οξυγόνο, ενώ ο βαθμός εναπόθεσης ήταν αντιστρόφως ανάλογος της πυκνότητας του χορηγούμενου μίγματος αερίων²⁹.

γ. Διάμετρος ενδοτραχειακού σωλήνα

Σε πειραματικό μοντέλο πνεύμονα η ποσότητα του νεφελώματος που εναποτίθεται ελαττώνεται όσο ελαττώνεται η εσωτερική διάμετρος του ενδοτραχειακού σωλήνα, ανεξαρτήτως εάν η χορήγηση γίνεται με νεφελοποιητή³⁰ ή με ΔΣ³¹.

δ. Μέθοδος σύνδεσης της συσκευής νεφελοποίησης

Η τοποθέτηση του νεφελοποιητή σε απόσταση 30 cm από τον ενδοτραχειακό σωλήνα είναι πιο αποτελεσματική σε σχέση με την τοποθέτησή του μεταξύ του συνδετικού Υ του ασθενούς και του τραχειοσωλήνα, επειδή οι σωληνώσεις του εισπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα λειτουργούν ως αεροθάλαμος συσσώρευσης του νεφελώματος μεταξύ των εισπνοών³². Έχει βρεθεί ότι η τοποθέτηση αεροθαλάμου μεταξύ νεφελοποιητή και τραχειοσωλήνα αυξάνει την εναπόθεση του νεφελώματος³³. Έχει διαπιστωθεί επίσης ότι η λειτουργία του νεφελοποιητή μόνο κατά την εισπνοή φαίνεται να είναι αποτελεσματικότερη της συνεχούς νεφελοποίησης³⁴. Όσον αφορά τις ΔΣ, έχουν προταθεί διάφοροι τρόποι σύνδεσης του κανίστρου της ΔΣ στο αναπνευστικό κύκλωμα (Σχήμα 4)¹⁴. Το υψηλότερο ποσοστό εναπόθεσης νεφελώματος επιτυγχάνεται μέσω συσκευής με αεροθάλαμο και το μικρότερο μέσω γωνιώδους συσκευής³⁵. Η δε χρήση ΔΣ και αεροθαλάμου βρέθηκε ότι συνεπάγεται 4 έως 6 φορές μεγαλύτερη εναπόθεση βρογχοδιασταλτικού σε σχέση με την μέσω ΔΣ απευθείας χορήγηση του βρογχοδιασταλτικού στον τραχειοσωλήνα ή μέσω ΔΣ και σε σειρά συνδεδεμένης συσκευής αλλά χωρίς αεροθάλαμο^{23,35,36}. Σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό με χρήση αναπνευστικού κυκλώματος χωρίς ύγραση, η εναπόθεση σαλβουταμόλης χορηγούμενης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου βρέθηκε να κυμαίνεται από 27% έως 35%^{24,25,37}.



Σχήμα 4. Συσκευές σύνδεσης του κανίστρου της ΔΣ στο αναπνευστικό κύκλωμα. α) κατά σειρά συσκευές, β) γωνιώδεις συσκευές, γ) πτυσσόμενος κυλινδρικός αεροθάλαμος στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος, δ) άκαμπτος αεροθάλαμος και ε) αεροθάλαμος όπου το νεφέλωμα κατευθύνεται μακριά από τον ασθενή.

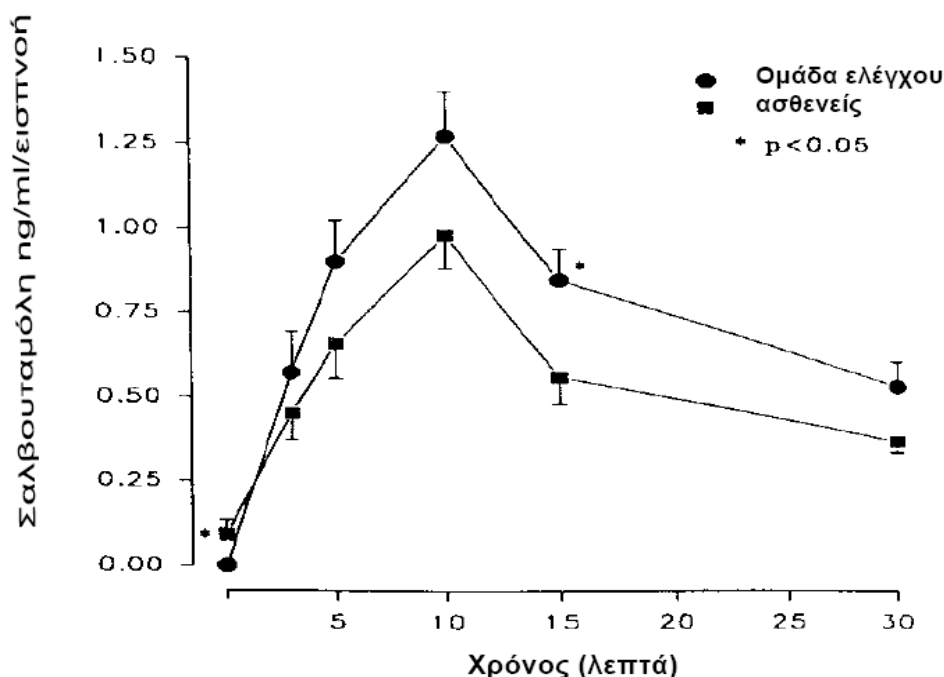
A.2.3. Είδος συσκευής νεφελοποίησης

Η εναπόθεση του νεφελώματος στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα μπορεί να μελετηθεί *in vivo* είτε με τη χρήση ραδιοσημασμένου φαρμάκου είτε με τη μέτρηση των συγκεντρώσεων των επιπέδων του δραστικού φαρμάκου του νεφελώματος στο πλάσμα ή στα ούρα. Μελέτες που χρησιμοποίησαν τις μεθόδους αυτές επιβεβαίωσαν τα ευρήματα των *in vitro* μελετών^{37,38,39}. Η εναπόθεση του φαρμάκου, όταν αυτό χορηγείται μέσω νεφελοποιητή, κυμαίνεται μεταξύ 2.2 και 15.3%, οφειλόμενη πιθανά στους διάφορους τύπους νεφελοποιητών, στην εφαρμογή ή μη ύγρανσης στο αναπνευστικό κύκλωμα και στη μέθοδο μέτρησης του όγκου του εναποτιθέμενου νεφελώματος^{32,40}.

Όσον αφορά τη χορήγηση μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου, η χορήγηση ραδιοσημασμένης φενοτερόλης με τη μέθοδο αυτή (ΔΣ και κυλινδρικός αεροθάλαμος τοποθετημένος στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος^{37,41}) είχε ως αποτέλεσμα εναπόθεση στο κατώτερο αναπνευστικό της τάξης του 6% της ονομαστικής δόσης, ποσοστό σημαντικά χαμηλότερο σε σχέση με το 24% που συνεπάγεται η ίδια μέθοδος σε περιπατητικούς ασθενείς⁴². Όμως αυτό το 6% της δόσης διορθούμενο για την οφειλόμενη στους ιστούς του θωρακικού τοιχώματος απόσβεση της ακτινοβολίας³⁷ ανέρχεται τελικά στο 11%, πολύ κοντά δηλαδή στις αντίστοιχες τιμές εναπόθεσης των *in vitro* μελετών^{25,26}.

Καθότι στους διασωληνωμένους ασθενείς δεν υφίσταται το φαινόμενο της εναπόθεσης μέρους του νεφελώματος στο στοματοφάρυγγα με τη συνεπακόλουθη εντερική του απορρόφηση, οι μετρούμενες συγκεντρώσεις στον ορό αντικατοπτρίζουν μεν την πραγματική εναπόθεση του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό, αν και η θέση εναπόθεσης δεν είναι δυνατό να προσδιορισθεί με ακρίβεια^{39,43}. Η χορήγηση σαλβουταμόλης με ΔΣ και αεροθάλαμο σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς βρέθηκε ότι προκαλεί μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος συγκρίσιμες με εκείνες υγιών εθελοντών, ενώ η επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου ήταν μικρότερη στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς εν συγκρίσει με τους εθελοντές, φαινόμενο το οποίο πιθανά οφείλεται στη βραχύτερη διάρκεια δράσης του φαρμάκου³⁹ (Σχήμα 5).

Σχήμα 5. Συγκεντρώσεις σαλβουταμόλης πλάσματος (μέση τιμή και σταθερό λάθος) σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς (■) και μη διασωληνωμένους υγιείς εθελοντές (●), διορθωμένα για τον αριθμό των εισπνοών του φαρμάκου. Οι διαφορές αφορούν τα επίπεδα αναφοράς και αυτά των 15 λεπτών μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης.



Βάσει των ανωτέρω συμπεραίνεται ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών με ΔΣ και αεροθάλαμο οδηγεί σε ικανοποιητική εναπόθεση των φαρμάκων αυτών στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα.

A.2.4. Μοντέλο αερισμού και παράμετροι αναπνευστήρα

Είναι γενικά αποδεκτό για τους περιπατητικούς ασθενείς ότι τα χαρακτηριστικά της αναπνοής επιδρούν σημαντικά στην εναπόθεση του νεφελώματος, αφού έχει αποδειχθεί ότι στους ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή η εναπόθεση του νεφελώματος επηρεάζεται από την εισπνευστική ροή, τον αναπνεόμενο όγκο και την εφαρμογή τελικο-εισπνευστικής παύσης⁴⁴.

Όσον αφορά τους διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, σε *in vitro* μελέτες διαπιστώθηκε ότι οι παρακάτω παράγοντες σχετίζονται με μεγαλύτερου βαθμού εναπόθεση του νεφελώματος στο κατώτερο αναπνευστικό^{24,25}: (1) ο συγχρονισμός παραγωγής του νεφελώματος με την έναρξη της εισπνευστικής ροής, (2) η εφαρμογή αναπνεόμενου όγκου άνω των 500 ml, (3) η εφαρμογή τελικο-εισπνευστικής παύσης και (4) η μεγαλύτερη σχέση εισπνευστικού προς ολικό χρόνο

αναπνευστικού κύκλου (T_I/T_{TOT}). Πέραν τούτου, σε πειραματικό μοντέλο πνεύμονα διαπιστώθηκε -υπό ξηρές συνθήκες- ελαττωμένη εναπόθεση σαλβουταμόλης σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό (CMV, controlled mechanical ventilation), σε υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό σταθερής ροής (ACV, assist control ventilation) και σε υποβοηθούμενο μηχανικό αερισμό σταθερής πίεσης (PSV, pressure support ventilation) εν συγκρίσει με αερισμό συνεχούς θετικής πίεσης αεραγωγών (CPAP, continuous positive airway pressure)²⁵ ενώ σε άλλη *in vitro* μελέτη δεν διαπιστώθηκε διαφορά ως προς την εναπόθεση του νεφελώματος μεταξύ ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού σταθερής πίεσης (PCV, pressure control ventilation) και ελεγχόμενου αερισμού σταθερού όγκου (VCV, volume control ventilation)⁴⁵.

Μέρος των ανωτέρω παρατηρήσεων αναφορικά με τις παραμέτρους του αναπνευστήρα ανατράπηκαν από μετέπειτα *in vivo* μελέτες, οι οποίες απέδειξαν ότι στην περίπτωση χορήγησης σαλβουταμόλης με ΔΣ και αεροθάλαμο ούτε η εφαρμογή τελικο-εισπνευστικής παύσης διάρκειας 5 sec⁴⁶, ούτε η αύξηση του αναπνεόμενου όγκου κατά 4 ml/kg⁴⁷ καθώς και ούτε η μορφή⁴⁸ ή η ταχύτητα⁴⁹ της εισπνευστικής ροής δεν επηρέασαν τη βρογχοδιασταλτική απάντηση στη σαλβουταμόλη, καθιστώντας έτσι περιττή την ανάγκη τροποποίησης των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα με στόχο τη βελτιστοποίηση χορήγησης του βρογχοδιασταλτικού.

B. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

Η εκτίμηση της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς είναι -σε αντίθεση με τους περιπατητικούς ασθενείς- αρκετά πιο περίπλοκη, καθότι οι σπιρομετρικοί δείκτες (FEV1, FVC) προϋποθέτουν τη συνεργασία του εξεταζόμενου και ως εκ τούτου δεν βρίσκουν εφαρμογή σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς.

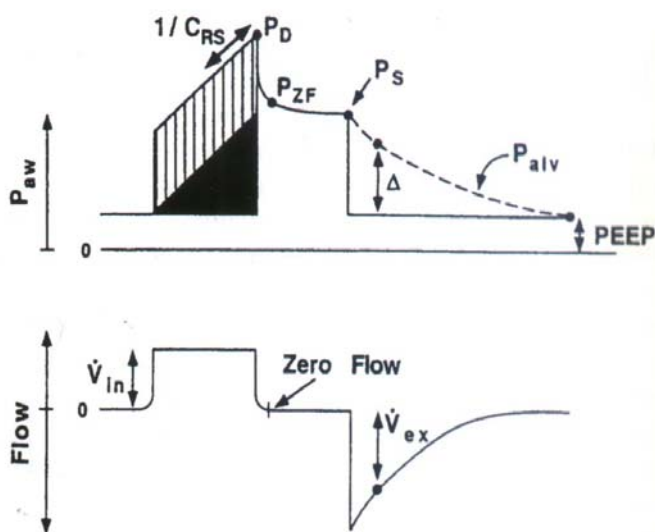
B.1. ΕΛΕΓΧΟΜΕΝΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Ως δείκτες της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε διασωληνωμένους ασθενείς ευρισκόμενους σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό έχουν προταθεί:

- η ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων των αεραγωγών
- η ελάττωση των εκπνευστικών αντιστάσεων των αεραγωγών
- η ελάττωση του βαθμού δυναμικής υπερδιάτασης

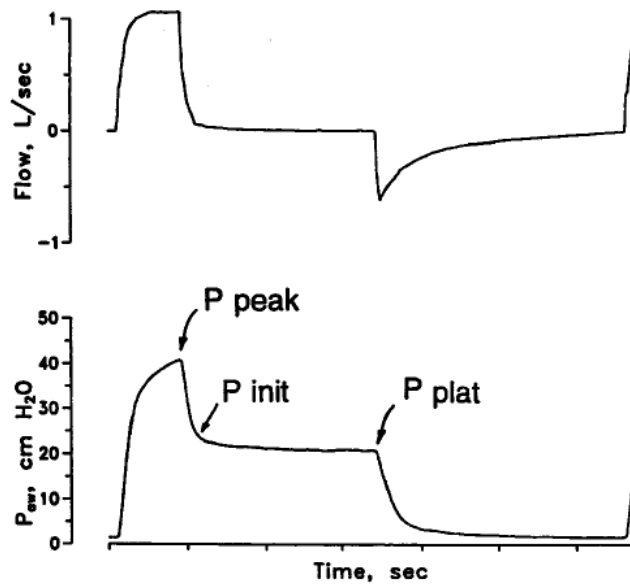
B.1.1. Εισπνευστικές αντιστάσεις αεραγωγών

Η ευκολία μέτρησης των εισπνευστικών αντιστάσεων των αεραγωγών στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς καθιστά το δείκτη αυτό ως τον πιο εύχρηστο για την εκτίμηση της βρογχοδιασταλτικής απάντησης^{50,51,52}. Οι εισπνευστικές αντιστάσεις εκτιμώνται εύκολα με τη μέθοδο της ταχείας απόφραξης των αεραγωγών σε συνθήκες αερισμού σταθερής ροής^{3,53,54}. Η εισπνευστική πίεση των αεραγωγών (P_{aw}) εκπύσσει το θώρακα ενός παθητικά αεριζόμενου ασθενή. Η κυματομορφή της P_{aw} , όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 6, εμφανίζει το χαρακτηριστικό της σχήμα λόγω της γραμμικής σχέσης πίεσης-όγκου του πνεύμονα και του θωρακικού τοιχώματος σε όλο το εύρος του αναπνεόμενου όγκου καθώς και λόγω του ότι σε συνθήκες σταθερής ροής η απαιτούμενη για τη ροή αέρα προς τις κυψελίδες αύξηση της P_{aw} παραμένει σχεδόν αμετάβλητη. Το σχήμα της κυματομορφής της P_{aw} αναλυόμενο αποτελείται από ένα τρίγωνο, που αντιστοιχεί στην πίεση για την υπερνίκηση των ελαστικών αντιστάσεων και ένα παραλληλόγραμμο, που αντιστοιχεί στην πίεση για την υπερνίκηση των αντιστάσεων ροής (Σχήμα 6).



Σχήμα 6. Ταυτόχρονες καταγραφές της πίεσης των αεραγωγών (P_{aw}) και της ροής (Flow) μετά από απόφραξη στο τέλος της εισπνοής σε ασθενή σε ελεγχόμενο αερισμό σταθερού όγκου.

Η απόφραξη των αεραγωγών στο τέλος της εισπνοής οδηγεί σε μια απότομη πτώση της P_{aw} από την μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) σε μια αρχική πίεση (P_1). Η πτώση αυτή αντανακλά την πίεση που καταναλώνεται για την υπερνίκηση των αντιστάσεων των αεραγωγών^{3,53,54}. Ακολούθως η P_{aw} εξακολουθεί να ελαττώνεται εκθετικά μέχρι τη σταθεροποίησή της σε μία καινούργια τιμή, την $P_{plateau}$, που αντανακλά την ελαστικότητα του συστήματος στο τέλος της εισπνοής (Σχήμα 7)^{3,53,54}.



Σχήμα 7. Ταυτόχρονη καταγραφή της ροής (V') και της πίεσης (P_{aw}) των αεραγωγών κατά τη διάρκεια εκτέλεσης τελικο-εισπνευστικής απόφραξης σε ασθενή σε ελεγχόμενο αερισμό σταθερού όγκου. Με τα βέλη σημειώνονται η P_{peak} , P_1 και $P_{plateau}$.

Οι αντιστάσεις των αεραγωγών ορίζονται ως ο λόγος της οδηγού πίεσης δια της αντίστοιχης ροής. Έτσι σε παθητικά αεριζόμενους ασθενείς, οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (R_{max}) ορίζονται ως ο λόγος της διαφοράς της $P_{plateau}$ από τη μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) δια της ροής του αέρα αμέσως πριν την απόφραξη (V'):

$$R_{max} = (P_{peak} - P_{plateau}) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

Οι αντιστάσεις των αεραγωγών (R_{min}) ορίζονται ως ο λόγος της διαφοράς της αρχικής πίεσης (P_1) από την μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) διά της ροής του αέρα αμέσως πριν την απόφραξη (V'):

$$R_{min} = (P_{peak} - P_1) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

Η διαφορά (ΔR) των R_{min} από τις R_{max} αντανακλά δύο φαινόμενα: την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος ή/και τις ελαστικές αντιστάσεις των ιστών^{3,53,54}.

B.1.2. Εκπνευστικές αντιστάσεις αεραγωγών

Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ τόσο η πολυφασική εκπνοή όσο και ο περιορισμός της εκπνευστικής ροής καθιστούν δυσχερή την εκτίμηση των εκπνευστικών αντιστάσεων μετά από χορήγηση βρογχοδιασταλτικών^{55,56}. Η

ελάττωση των εκπνευστικών αντιστάσεων μπορεί όμως να εκτιμηθεί έμμεσα με τη μέτρηση της εκπνευστικής ροής για δεδομένη ελαστική πίεση επαναφοράς, πριν και μετά τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών⁵⁷. Η τεχνική αυτή είναι χρονοβόρα και προϋποθέτει την κατά βήματα ελάττωση του όγκου του πνεύμονα για όγκους μεταξύ τελικο-εισπνευστικού και παθητικής λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας (FRC). Επίσης, ο χρόνος παύσης κατά τη διαδικασία μπορεί να επηρεάσει την ελαστική δύναμη επαναφοράς ανεξαρτήτως του όγκου, καθιστώντας έτσι τη σχέση μέτρησης της κυψελιδικής πίεσης-εκπνευστικής ροής περισσότερο πολύπλοκη⁵⁸. Ως εκ τούτου, οι εκπνευστικές αντιστάσεις έχουν ελάχιστα χρησιμοποιηθεί για εκτίμηση της βρογχοδιασταλτικής απάντησης παρά το ότι που αποτελούν ακριβέστερο δείκτη της δυναμικής υπερδιάτασης⁵⁹.

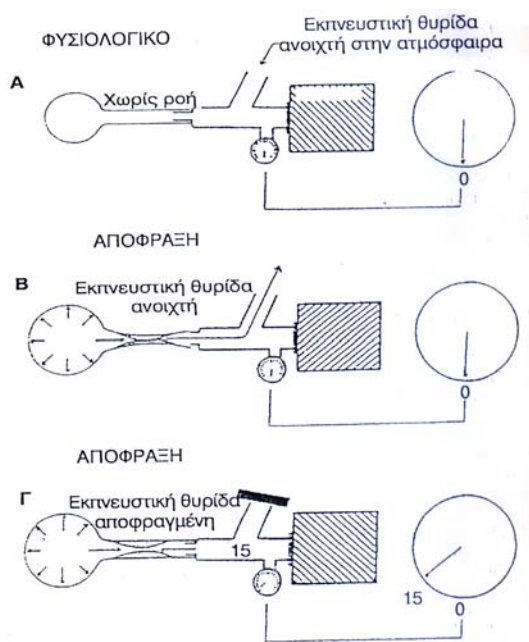
B.1.3. Ελάττωση δυναμικής υπερδιάτασης

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, σε ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ ή βαριά κρίση άσθματος ο όγκος του πνεύμονα στο τέλος της εκπνοής παραμένει υψηλότερος από τον όγκο ισορροπίας, φαινόμενο που ορίζεται ως *δυναμική υπερδιάταση*. Όταν οι ασθενείς αερίζονται μηχανικά με ελεγχόμενα μοντέλα αερισμού, το πρώτο ενδεικτικό σημείο δυναμικής υπερδιάτασης μπορεί να φανεί στο σχήμα της καμπύλης ροής-χρόνου ή/και ροής-όγκου. Εάν υπάρχει δυναμική υπερδιάταση, η εκπνευστική ροή θα παρατείνεται, χωρίς να μηδενίζεται, έως την αμέσως επόμενη εισπνοή που θα δώσει ο αναπνευστήρας. Η παρουσία εκπνευστικής ροής στο τέλος της εκπνοής δηλώνει ότι το σύστημα βρίσκεται πάνω από την παθητική FRC και συνεπώς η ροή δημιουργείται από την ελαστική δύναμη επαναφοράς (PEEPi). Η PEEPi αναπτύσσεται σε περιπτώσεις μεγάλου κατά λεπτό αερισμού, υψηλής αναπνευστικής συχνότητας και αυξημένης σχέσης εισπνευστικού/εκπνευστικού χρόνου. Η PEEPi παρουσιάζει σημαντική ανομοιογένεια μεταξύ των διαφόρων περιοχών ενός πνεύμονα με αποφρακτική νόσο, όντας μεγαλύτερη στις εξαρτώμενες περιοχές αυτού.

Η PEEPi και η δυναμική υπερδιάταση δεν είναι ταυτόσημες έννοιες. Αν ο τελικο-εκπνευστικός όγκος είναι μεγαλύτερος της λειτουργικής υπολειπόμενης χωρητικότητας, θα προκύψει δυναμική υπερδιάταση, αν όμως είναι ίσος ή μικρότερός της, η PEEPi οφείλεται στη σύσπαση των εκπνευστικών μυών στο τέλος της εκπνοής.

Σε ασθενείς που δεν εμφανίζουν αναπνευστικές προσπάθειες, η PEEPi μπορεί να μετρηθεί εύκολα με διάφορες μεθόδους. Υπό συνθήκες παθητικής εκπνοής, η

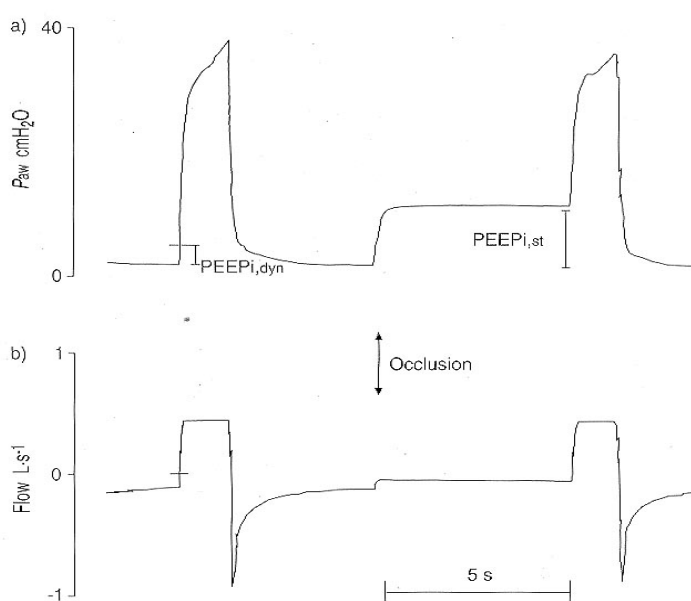
μέτρηση μπορεί να γίνει με τη διενέργεια μηχανικής απόφραξης της εκπνευστικής θυρίδας του κυκλώματος του αναπνευστήρα για 2 έως 5 δευτερόλεπτα ακριβώς πριν την έναρξη της εισπνευστικής ροής (Σχήματα 8 και 9)^{10,54}. Εάν υπάρχει PEEP_i, η P_{aw} μετά την απόφραξη αυξάνεται προοδευτικά και σταθεροποιείται σε μία τιμή, η οποία αντιστοιχεί στην *στατική PEEP_i* (PEEP_{i,st}), η οποία αντιπροσωπεύει την τελικο-εκπνευστική ελαστική πίεση επαναφοράς του αναπνευστικού συστήματος⁵⁴. Μερικοί δε αναπνευστήρες νέας τεχνολογίας επιτρέπουν την ασφαλή μέτρηση της PEEP_i με την ταυτόχρονη σύγκλιση των αεραγωγών και την παράταση της έναρξης της επόμενης εισπνοής.



Σχήμα 8. Μέτρηση της PEEP_i σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με τη μέθοδο της απόφραξης στο τέλος της εκπνοής.

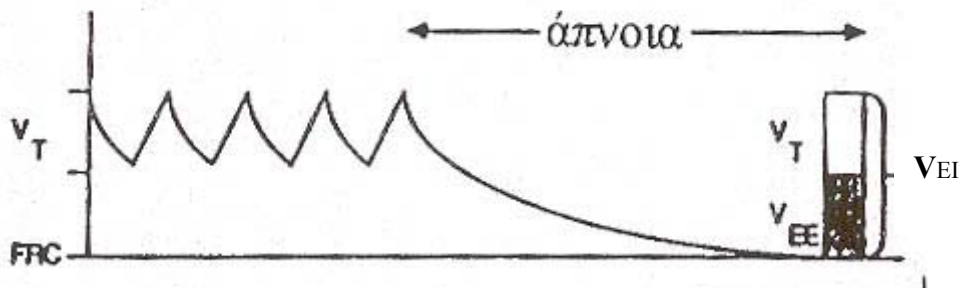
Προσοχή απαιτείται όμως στην περίπτωση ασθενών με σοβαρού βαθμού απόφραξη των αεραγωγών (π.χ. κρίση άσθματος), όπου η μέτρηση της PEEP_i με τη μέθοδο της τελο-εκπνευστικής απόφραξης υποεκτιμά το βαθμό δυναμικής υπερδιάτασης. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η μετρούμενη δια της συγκεκριμένης μεθόδου τιμή της PEEP_i αντιπροσωπεύει μία μέση τιμή και αφορά μόνο εκείνες τις πνευμονικές μονάδες που διατηρούν επικοινωνία με το στόμιο των αεραγωγών. Έτσι, ενώ η PEEP_i που μετράται στο στόμιο των αεραγωγών είναι χαμηλή, η PEEP_i που αναπτύσσεται περιφερικότερα πλήρως αποφραγμένων αεραγωγών μπορεί να είναι υπέρμετρα αυξημένη⁶⁰.

Η PEEPi μπορεί να προσδιορισθεί επίσης στο αρχικό τμήμα της εισπνοής με την ταυτόχρονη παρατήρηση και καταγραφή των κυματομορφών της πίεσης των αεραγωγών και της ροής (δυναμική PEEPi, PEEPi,dyn, Σχήμα 9)⁶¹. Ως PEEPi,dyn ορίζεται η πίεση των αεραγωγών κατά τη χρονική στιγμή έναρξης της εισπνευστικής ροής, αντικατοπτρίζοντας την πίεση που απαιτείται για την αντιστάθμιση της PEEPi. Σε συνθήκες ανομοιογένειας του πνευμονικού παρεγχύματος -και ιδιαίτερα σε ασθενείς με ΧΑΠ- η PEEPi,dyn είναι μικρότερη της PEEPi,st λόγω των σημαντικών διαφορών χρονικής σταθεράς μεταξύ των διαφόρων βρογχοπνευμονικών μονάδων του ασθενούς⁶².



Σχήμα 9. Ταυτόχρονη καταγραφή των κυματομορφών της πίεσης των αεραγωγών (Paw) και της ροής (V') κατά τη διάρκεια εκτέλεσης τελικο-εκπνευστικής απόφραξης για τη μέτρηση της στατικής (PEEPi,st) και της δυναμικής (PEEPi,dyn) PEEPi.

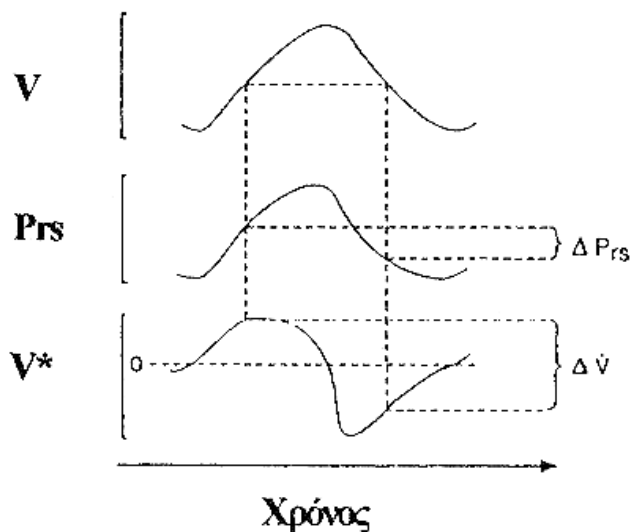
Πέραν της PEEPi, ως δείκτης του βαθμού δυναμικής υπερδιάτασης μπορεί να χρησιμοποιηθεί και ο προσδιορισμός του τελικο-εκπνευστικού όγκου πάνω από τη παθητική FRC. Ο προσδιορισμός αυτός μπορεί να γίνει με τη μέτρηση του συνολικού εκπνεόμενου όγκου κατά τη διάρκεια περιόδου άπνοιας ικανού χρόνου, ώστε ο ασθενής να φτάσει σε παθητική FRC. Ο όγκος αυτός αντιπροσωπεύει τον συνολικό όγκο πάνω από την παθητική FRC στο τέλος της εισπνοής (V_{EI}). Η διαφορά μεταξύ V_{EI} και αναπνεόμενου όγκου (V_T) αντιπροσωπεύει τον τελικο-εκπνευστικό όγκο πάνω από τον όγκο ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος (V_{EE}) (Σχήμα 10).



Σχήμα 10. Σχηματική παράσταση της μεθόδου μέτρησης του τελικο-εκπνευστικού όγκου πάνω από την FRC (V_{EE}) μετά την εφαρμογή παρατεταμένης άπνοιας. Η διαφορά μεταξύ του τελικο-εισπνευστικού (V_{EI}) και του αναπνεόμενου (V_T) όγκου αντιπροσωπεύει τον τελικο-εκπνευστικό όγκο πάνω από τον όγκο ισορροπίας του αναπνευστικού συστήματος (V_{EE}).

B.2. ΥΠΟΒΟΗΘΟΥΜΕΝΑ ΜΟΝΤΕΛΑ ΜΗΧΑΝΙΚΟΥ ΑΕΡΙΣΜΟΥ

Η εκτίμηση της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε ασθενείς αεριζόμενους σε υποβοηθούμενα μοντέλα μηχανικού αερισμού δεν αποτελεί εύκολη υπόθεση. Σε ασθενείς με αναπνευστικές προσπάθειες, η εκτίμηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος καθώς και ο προσδιορισμός του έργου της αναπνοής¹² (που αποτελεί εξίσου χρήσιμο δείκτη της βρογχοδιασταλτικής απάντησης) προϋποθέτουν την τοποθέτηση οισοφάγειου καθετήρα, με σκοπό την καταγραφή της οισοφάγιας πίεσης (P_{es})⁶³. Με την καταγραφή της κυματομορφής της διαπνευμονικής πίεσης (P_{tp} , transpulmonary pressure), που αντιπροσωπεύει τη διαφορά μεταξύ πίεσης αεραγωγών και οισοφάγιας πίεσης, ταυτόχρονα με την καταγραφή του αναπνεόμενου όγκου και της ροής, οι εισπνευστικές και εκπνευστικές πνευμονικές αντιστάσεις μπορούν να εκτιμηθούν ως ο λόγος της μεταβολής της διαπνευμονικής πίεσης προς την αντίστοιχη μεταβολή της ροής μεταξύ δύο σημείων ίσου πνευμονικού όγκου⁶³ (Σχήμα 11).



Σχήμα 11. Ταυτόχρονη καταγραφή του όγκου (V), της ροής (V') και της διαπνευμονικής πίεσης (Prs). Οι αντιστάσεις υπολογίζονται από το λόγο της μεταβολής της διαπνευμονικής πίεσης (ΔPrs) προς την αντίστοιχη μεταβολή της ροής ($\Delta V'$) μεταξύ δύο σημείων ίσου πνευμονικού όγκου.

Όσον αφορά τον προσδιορισμό της PEEP_i σε ασθενείς με αναπνευστικές προσπάθειες, αυτή μπορεί να μετρηθεί ως το ποσοστό μεταβολής της οισοφάγιας πίεσης αμέσως πριν την έναρξη της εισπνευστικής ροής⁶³, υπό την προϋπόθεση ότι δεν υφίσταται σύσπαση των εκπνευστικών μυών. Ειδικά απαιτείται ταυτόχρονη καταγραφή και της γαστρικής πίεσης ως μέτρου δραστηριότητας των εκπνευστικών μυών, με τη βοήθεια πρόσθετου καθετήρα.

Από τα παραπάνω γίνεται εύκολα κατανοητό ότι η εφαρμογή των τεχνικών αυτών στην καθημερινή πρακτική δεν είναι εύχρηστη. Ως εκ τούτου, η κλινική εκτίμηση των ασθενών με αυτόματες αναπνευστικές προσπάθειες μπορεί να αποτελέσει ένα έμμεσο μεν, αλλά ιδιαίτερα χρήσιμο μέτρο αξιολόγησης της απάντησης στα βρογχοδιασταλτικά. Πιο συγκεκριμένα, η ελάττωση των αναποτελεσματικών εισπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς, η ταχύτερη ανταπόκριση του αναπνευστήρα στις εισπνευστικές προσπάθειες του ασθενούς καθώς και η αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (σε υποβοηθούμενο μοντέλο σταθερής πίεσης) υποδηλώνουν έμμεσα την ελάττωση του βαθμού δυναμικής υπερδιάτασης^{10,59}.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ ΤΩΝ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΩΝ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στο παρελθόν, η χρήση νεφελοποιητή θεωρείτο προτιμητέα μέθοδος χορήγησης βρογχοδιασταλτικών σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, καθότι η χορήγηση σαλβουταμόλης μέσω ΔΣ απευθείας στον τραχειοσωλήνα είχε αποδειχθεί αναποτελεσματική⁵⁰. Μετέπειτα μελέτες χορήγησης βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ εφαρμόζοντας διάφορες τεχνικές οδήγησαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα (Πίνακας 2)¹⁴.

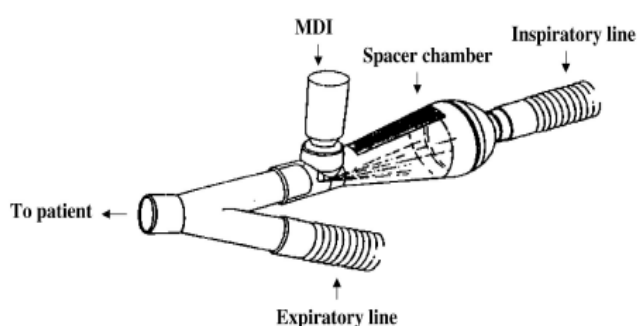
Πίνακας 2. Τεχνική χορήγησης και αποτελεσματικότητα βρογχοδιασταλτικών χορηγούμενων μέσω ΔΣ σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς

Συγγραφείς	Φάρμακο/δόση	Αποτελέσματα
FERNANDEZ και συν. ⁶⁴	Σαλβουταμόλη (0.2 mg)*	σημαντική ελάττωση P _{peak} , PEEP _i
GAY και συν. ⁵⁷	Σαλβουταμόλη (0.3 mg)#	μη σημαντική αύξηση εκπνευστικής ροής
FULLER και συν. ⁴¹	Φενοτερόλη (0.8 mg)§	σημαντική ελάττωση P _{peak}
MANCEBO και συν. ¹²	Σαλβουταμόλη (1.0 mg)§	σημαντική μεταβολή αντιστάσεων
MANTHOUS και συν. ⁵⁰	Σαλβουταμόλη (10.0 mg) #	καμία μεταβολή αντιστάσεων
DHAND και συν. ⁵¹	Σαλβουταμόλη (1.0 mg)§	σημαντική μεταβολή αντιστάσεων
MANTHOUS και συν. ⁶⁵	Σαλβουταμόλη (0.5, 1.5, 3.0 mg)§	σημαντική μεταβολή αντιστάσεων με 15 ή 30 εισπνοές
DHAND και συν. ⁵²	Σαλβουταμόλη (0.4, 1.2, 2.8 mg)§	σημαντική μεταβολή αντιστάσεων με 4, 12 ή 30 εισπνοές

*: χορήγηση μέσω ΔΣ και μικρού καθετήρα τοποθετημένου εντός του τραχειοσωλήνα
#: χορήγηση μέσω ΔΣ και συσκευής συνδεδεμένης απευθείας στον τραχειοσωλήνα
§: χορήγηση μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου

Μερικές εκ των παραπάνω^{12,41,51,52}, αλλά και μετέπειτα μελέτες⁴⁶⁻⁴⁹ κατέληξαν στο κοινό συμπέρασμα ότι η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου συνεπάγεται σημαντικό βαθμού ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών. Κατά συνέπεια, η χρήση αεροθαλάμου θεωρείται θεμελιώδους σημασίας όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της χορήγησης βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου αποτελεί πλέον κανόνα στην

κλινική μας. Ο δε αεροθάλαμος που χρησιμοποιούμε (Σχήμα 12) παραμένει διαρκώς συνδεδεμένος με το κύκλωμα του αναπνευστήρα, ώστε να αποφεύγεται η διακοπή της συνέχειας του αναπνευστικού κυκλώματος ενόψει χορήγησης βρογχοδιασταλτικών.



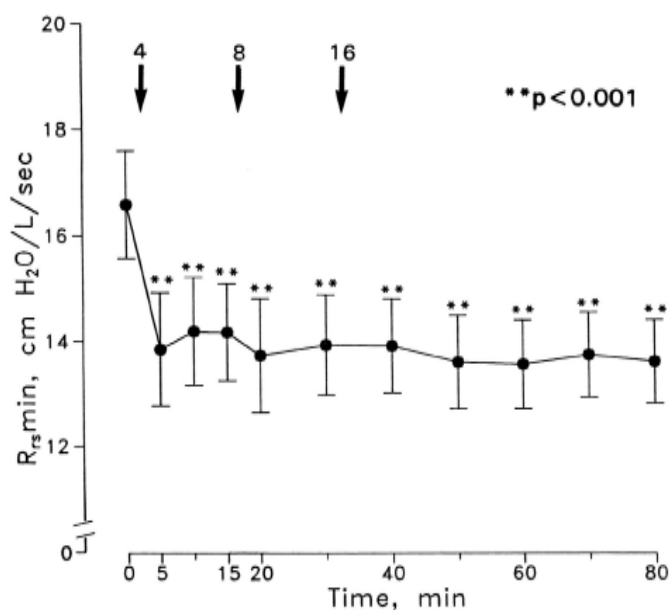
Σχήμα 12. Σχηματική παρουσίαση της ΔΣ (MDI) συνδεδεμένης με αεροθάλαμο (*spacer chamber*) στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών με ΔΣ και αεροθάλαμο οδηγεί σε ελάττωση των R_{min} και R_{max} κατά 18-25% και κατά 8-15% αντιστοίχως^{46-49,51,52,64}. Η ελάττωση αυτή είναι συγκρίσιμη με την αντίστοιχη ελάττωση των αντιστάσεων που επιτυγχάνεται με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω νεφελοποίησης, παρά τη σημαντικά μικρότερη δόση χορηγούμενου φαρμάκου⁶⁷. Η ανάγκη χορήγησης μεγαλύτερης δόσης νεφελοποιημένου φαρμάκου οφείλεται πιθανώς στην ανάγκη αναπλήρωσης του όγκου του φαρμάκου που κατακρατείται στο νεκρό χώρο του νεφελοποιητή, καθώς και εκείνου του μέρους που χάνεται κατά την εκπνευστική φάση του αναπνευστικού κύκλου, δεδομένου ότι οι περισσότεροι νεφελοποιητές λειτουργούν με συνεχή ροή.

Η ελάττωση των ολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος (R_{max}) με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου οφείλεται κυρίως στην ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών (R_{min}) ενώ η διαφορά τους (ΔR) παραμένει αμετάβλητη^{46-49,51,52,66}. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η δράση των βρογχοδιασταλτικών -όταν αυτά χορηγούνται μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου- αφορά κυρίως τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των μεγάλων αεραγωγών. Αντιθέτως, η χορήγηση των φαρμάκων αυτών μέσω νεφελοποιητή οδηγεί μεν σε ιδίου βαθμού ελάττωση της R_{max} , η οποία όμως οφείλεται κυρίως σε ελάττωση της ΔR , που -όπως προαναφέρθηκε- αντιπροσωπεύει τις οφειλόμενες στην ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος αντιστάσεις. Αυτή η προεξάρχουσα «παρεγχυματική» δράση των χορηγούμενων με νεφελοποίηση βρογχοδιασταλτικών αποδίδεται στην

μεγαλύτερη εναπόθεση φαρμάκου στις κυψελίδες, όταν αυτό χορηγείται μέσω νεφελοποιητή⁶⁶.

Η βέλτιστη δόση των βρογχοδιασταλτικών, όταν αυτά χορηγούνται με ΔΣ και αεροθάλαμο σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Η χορήγηση 4 εισπνοών σαλβουταμόλης (100μg/εισπνοή) με ΔΣ και αεροθάλαμο σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ προκάλεσε σημαντικό βαθμού ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών κατά 17.1%, χωρίς να επέλθει περαιτέρω μείωση αυτών μετά από αθροιστική δόση έως και 28 εισπνοών (Σχήμα 13)⁵².



Σχήμα 13. Αντιστάσεις αεραγωγών ($R_{rs,min}$) σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ μετά από 4, 8 και 16 εισπνοές σαλβουταμόλης (συνολική δόση 28 εισπνοές). Προσθήκη 8 και 16 εισπνοών δεν προκάλεσε περαιτέρω βρογχοδιαστολή. $**P < 0.001$ έναντι αρχικής (baseline) τιμής.

Μία άλλη μελέτη κατέδειξε ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ η χορήγηση με ΔΣ και αεροθάλαμο είτε 200 μg είτε 600 μg σαλβουταμόλης οδήγησε σε συγκρίσιμο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα⁴⁸.

Από τα παραπάνω συμπεραίνεται λοιπόν ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ, ευρισκόμενους σε σταθερή κατάσταση, η χορήγηση 2 έως 6 εισπνοών σαλβουταμόλης μπορεί να προκαλέσει μέγιστη ή σχεδόν μέγιστη βρογχοδιαστολή. Σε περίπτωση όμως οξέος βρογχόσπασμου (π.χ. παρόξυνση ΧΑΠ, κρίση βρογχικού άσθματος) είναι προτιμότερο η δόση να εξατομικεύεται¹⁰, καθότι δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα αναφορικά με τη σχέση δόσης-ανταπόκρισης σε συνθήκες αυξημένου τόνου των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Αναφορικά δε με τη βέλτιστη δόση άλλων βρογχοδιασταλτικών, όπως αντιχολινεργικών ή μακράς διάρκειας β2-

αγωνιστών, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία ικανά να οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα.

Σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς -εν αντιθέσει με ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή- λόγω της ύπαρξης του τραχειοσωλήνα δεν υφίσταται απορρόφηση του βρογχοδιασταλτικού μέσω του βλεννογόνου του στοματοφάρυγγα. Έχει προταθεί λοιπόν ότι η απουσία του φαινομένου αυτού οδηγεί σε ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, με αποτέλεσμα τη βραχύτερη διάρκεια δράσης αυτού³⁹. Έτσι, ενώ σε ασθενείς με ΧΑΠ σε αυτόματη αναπνοή η χορήγηση 4 εισπνοών σαλβουταμόλης συνεπάγεται βρογχοδιασταλτική απάντηση διάρκειας 3 έως 5 ωρών⁶⁷, σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς αυτή η διάρκεια δράσης φαίνεται να περιορίζεται περίπου στις 2-3 ώρες^{68,69}.

Όσον αφορά δε τους μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστές, ενώ υπάρχουν μελέτες αναφορικά με τη διάρκεια δράσης των φαρμάκων αυτών σε ασθενείς με ΧΑΠ σε αυτόματη αναπνοή⁷⁰⁻⁷³, αντίστοιχα στοιχεία για τη δράση των φαρμάκων αυτών σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς δεν υπάρχουν καθόλου.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι απαραίτητη προϋπόθεση για την εξασφάλιση του βέλτιστου θεραπευτικού αποτελέσματος αποτελεί η σωστή τεχνική χορήγησης του βρογχοδιασταλτικού μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου. Στο παρελθόν διατυπώθηκε μία σειρά από κατευθυντήριες οδηγίες αναφορικά με τη χορήγηση εισπνεόμενων μέσω ΔΣ βρογχοδιασταλτικών. Στις οδηγίες αυτές προτεινόταν μία σειρά χειρισμών, όπως η εφαρμογή σχετικά μεγάλου αναπνεόμενου όγκου, χαμηλής εισπνευστικής ροής καθώς και η προσθήκη τελικο-εισπνευστικής παύσης ως μέτρα αύξησης της εναπόθεσης των βρογχοδιασταλτικών στο κατώτερο αναπνευστικό και κατά συνέπεια της αποτελεσματικότητας αυτών^{13,14}. Όπως έχει ήδη προαναφερθεί, οι παραπάνω οδηγίες ήταν αποτέλεσμα *in vitro* μελετών και κατά μεγάλο μέρος τους ανατράπηκαν από μετέπειτα *in vivo* μελέτες⁴⁶⁻⁴⁹, οι οποίες απέδειξαν ότι δεν απαιτείται τροποποίηση των ρυθμίσεων του αναπνευστήρα με στόχο τη βελτιστοποίηση του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος, γεγονός που οδήγησε στη διατύπωση μιας αναθεωρημένης προτεινόμενης στρατηγικής (Πίνακας 3)⁷⁴, την οποία εφαρμόζουμε στην κλινική μας.

Πίνακας 3. Στρατηγική χορήγησης βρογχοδιασταλτικής θεραπείας με σαλβουταμόλη μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου (όπως εφαρμόζεται στην κλινική μας)

1. Τοποθέτηση του αεροθαλάμου στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος* (Σχήμα 12)
2. Βίαιη ανακίνηση ΔΣ
3. Προσαρμογή ΔΣ στον αεροθάλαμο
4. Απομάκρυνση φίλτρου ύγρανσης και θέρμανσης[#] (εάν χρησιμοποιείται)
5. Καμία αλλαγή στις παραμέτρους του αναπνευστήρα^{§46-49}
6. Ενεργοποίηση ΔΣ συγχρονισμένα με την έναρξη της εισπνευστικής ροής
7. Επανάληψη χορήγησης μετά από 20-30 sec μέχρι την ολική δόση
8. Έναρξη με 4-6 εισπνοές και εκτίμηση της απάντησης
9. Επανάληψη βρογχοδιασταλτικής θεραπείας μετά από 3-4 ώρες^{¶68,69}

* Ο αεροθάλαμος παραμένει συνδεδεμένος με το κύκλωμα με στόχο την ελαχιστοποίηση των αποσυνδέσεων και λοιπών παρεμβάσεων στο αναπνευστικό κύκλωμα

Η επίδραση του φίλτρου ύγρανσης και θέρμανσης στην αποτελεσματικότητα της βρογχοδιασταλτικής θεραπείας δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Σε περίπτωση χρήσης υγραντήρα δεν συνιστάται η παράκαμψή του, αλλά ενδεχομένως να απαιτείται αύξηση της χορηγούμενης δόσης.

§ Εάν ο αναπνεόμενος όγκος είναι μικρότερος των 400 ml πιθανόν να απαιτείται μεγαλύτερη δόση. Δεν έχει μελετηθεί έως τώρα.

¶ Πιθανά να απαιτείται μικρότερο μεσοδιάστημα σε μερικούς ασθενείς, ιδίως αυτούς με κρίση άσθματος.

Θα πρέπει να τονισθεί σε αυτό το σημείο ότι σχεδόν όλες οι προαναφερθείσες in vivo και in vitro μελέτες αναφορικά με τις παραμέτρους που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα των βρογχοδιασταλτικών διενεργήθηκαν σε συνθήκες ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού, με τον ασθενή (ή το πειραματικό μοντέλο) να αποτελεί μία παθητική οντότητα χωρίς καμία αναπνευστική προσπάθεια. Υπάρχουν μόλις δύο μελέτες -μία σε πειραματικό μοντέλο πνεύμονα²⁵ και μία σε πειραματόζωα⁷⁵- οι οποίες έδειξαν ότι η ύπαρξη αναπνευστικών προσπαθειών συνεπάγεται αυξημένη εναπόθεση βρογχοδιασταλτικού στο κατώτερο αναπνευστικό. Θεωρήθηκε λοιπόν σκόπιμο να μελετηθεί in vivo εάν το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης διαφέρει μεταξύ ελεγχόμενου και υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού.

ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος των μακράς και βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών καθώς και η μελέτη της επίδρασης των αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς επί του μεγέθους της προκαλούμενης βρογχοδιαστολής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

Πιο συγκεκριμένα μελετήθηκαν:

- η διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος του βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλβουταμόλη χορηγούμενου με ΔΣ και αεροθάλαμο σε ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ (Μελέτη 1)

- η επίδραση των αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς επί του μεγέθους της προκαλούμενης από σαλβουταμόλη βρογχοδιαστολής (Μελέτη 2)

- η διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος του μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλμετερόλη χορηγούμενου με ΔΣ και αεροθάλαμο σε ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με παρόξυνση ΧΑΠ (Μελέτη 3).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΜΕΛΕΤΗ 1. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΜΕ ΔΣ ΚΑΙ ΑΕΡΟΘΑΛΑΜΟ ΣΑΛΒΟΥΤΑΜΟΛΗΣ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών -με κύριο εκπρόσωπο τους β2-αγωνιστές- μέσω δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ) και αεροθαλάμου σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς έχει καταστεί πλέον κοινή πρακτική. Εντούτοις, η διάρκεια δράσης των χορηγουμένων δια αυτής της μεθόδου βρογχοδιασταλτικών δεν έχει αποσαφηνισθεί. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της διάρκειας της προκαλούμενης από τον βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή *σαλβουταμόλη* βρογχοδιαστολής σε μία ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με έξαρση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Μέθοδος. Δέκα ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, υποβαλλόμενοι σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό σταθερού όγκου, έλαβαν 6 εισπνοές *σαλβουταμόλης* (100μg/εισπνοή). Η *σαλβουταμόλη* χορηγήθηκε με ΔΣ συνδεδεμένη σε αεροθάλαμο τοποθετημένο στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος. Μετρήθηκαν οι στατικές και δυναμικές πιέσεις των αεραγωγών, η ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEPi) και η καρδιακή συχνότητα (HR), ενώ προσδιορίστηκαν επίσης οι εισπνευστικές αντιστάσεις των αεραγωγών (Rmin), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (Rmax), η μεταξύ τους διαφορά (ΔR), καθώς και η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (Cst,rs) πριν τη χορήγηση *σαλβουταμόλης* καθώς και 15, 30, 60, 120, 180, 240, 300 και 360 λεπτά μετά τη χορήγησή της.

Αποτελέσματα. Η *σαλβουταμόλη* προκάλεσε σημαντική ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών, της PEEPi καθώς και των Rmin και Rmax. Οι μεταβολές αυτές ήταν ήδη εμφανείς στα 15 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου και παρέμειναν στατιστικά σημαντικές για 2 ώρες. Η διάρκεια δε της προκληθείσας βρογχοδιαστολής εμφάνιζε μεγάλη και μη προβλέψιμη διακύμανση μεταξύ των

ασθενών, αφού κυμαίνονταν από τιμές μικρότερες των 2 ωρών έως και τιμές άνω των 4 ωρών.

Συμπεράσματα. Συμπεραίνεται ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ η χορήγηση με ΔΣ και αεροθάλαμο 600 μg σαλβουταμόλης προκαλεί σημαντικού βαθμού βρογχοδιαστολή, η διάρκεια της οποίας εμφανίζει υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μέσω δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ) έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, καθότι έχει αποδειχθεί ότι η χρήση ΔΣ τοποθετημένης στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα με τη βοήθεια αεροθαλάμου είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση νεφελοποιητή, παρά τη χορήγηση σημαντικά χαμηλότερης δόσης φαρμάκου^{13,14,51,52,64}. Η χρήση δε αεροθαλάμου θεωρείται θεμελιώδους σημασίας για την εξασφάλιση του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος^{13,14,51,52,64}, καθότι μελέτες στις οποίες το βρογχοδιασταλτικό φάρμακο -ακόμη και σε υψηλές δόσεις- χορηγήθηκε μέσω ΔΣ απευθείας στον ενδοτραχειακό σωλήνα απέτυχαν να αποδείξουν σημαντικό όφελος^{23,35,36,50}. Οι ΔΣ συγκρινόμενες με τους νεφελοποιητές έχουν σημαντικά πλεονεκτήματα: Είναι πιο εύχρηστες, παρέχουν σταθερή δόση φαρμάκου, μειώνουν την πιθανότητα πρόκλησης λοίμωξης, ενώ απαιτώντας λιγότερο χρόνο απασχόλησης προσωπικού συμβάλλουν στην ελάττωση του κόστους νοσηλείας, παράμετρος στην οποία τα τελευταία χρόνια δίδεται ολοένα και μεγαλύτερη έμφαση¹⁵⁻¹⁸.

Σε ασθενείς υποβαλλόμενους σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό έχουν μελετηθεί τόσο η τεχνική χορήγησης, όσο και η σχέση δόσης-ανταπόκρισης των βρογχοδιασταλτικών που χορηγούνται με ΔΣ και αεροθάλαμο^{46-49,51,52,64,65}. Αντιθέτως, δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία αναφορικά με τη διάρκεια του επιτευχθέντος βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος. Οι Duarte και συνεργάτες³⁹ παρατήρησαν ότι η χορήγηση σαλβουταμόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου προκάλεσε μέγιστες συγκεντρώσεις πλάσματος συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες συγκεντρώσεις υγιών εθελοντών, πλην όμως η επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης συγκέντρωσης-χρόνου ήταν μικρότερη στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς σε σύγκριση με τους εθελοντές. Τα ευρήματα της μελέτης αυτής υποδεικνύουν πιθανότατα ότι μολονότι η χορήγηση σαλβουταμόλης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου οδηγεί σε ικανοποιητική εναπόθεση του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό, η βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι ελαττωμένη στο διασωληνωμένο, μηχανικά αεριζόμενο ασθενή. Η ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα ωστόσο δεν συνεπάγεται υποχρεωτικά κλινικά σημαντική ελάττωση της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος μετά από χορήγηση του βραχείας

διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλβουταμόλη σε μία ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με έξαρση ΧΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 10 ασθενείς (9 άνδρες και 1 γυναίκα) με ΧΑΠ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό λόγω έξαρσης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειάς τους. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως διαγνωσθείσα ΧΑΠ βάσει συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων⁷⁶. Πιο συγκεκριμένα, οι σπυρομετρικοί δείκτες των ασθενών αυτών -σε σταθερή κατάσταση- ήταν συμβατοί με αποφρακτική νόσο των αεραγωγών, με μέσες τιμές FEV1 37±9%, FVC 55±15%, RV 180±58% και TLC 110±20% των προβλεπόμενων τιμών (mean±SD). Αποκλείστηκαν από την μελέτη ασθενείς με ιστορικό βρογχικού άσθματος.

Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε ημικαθιστή θέση, σε χρονική περίοδο κλινικής σταθερότητας, 2 έως 3 μέρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι με τραχειοσωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 8-9 mm, υπό καταστολή με προποφόλη και φεντανύλη, σε μηχανικό αερισμό ελεγχόμενου όγκου με αναπνευστήρα EVITA 2 (Draeger, Luebeck, Germany) ή Servo 300 (Siemens, Solna, Sweden).

Η επιβεβαίωση της απουσίας δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών βασίστηκε σε ειδικά κριτήρια, όπως η έλλειψη αρνητικής εκτροπής της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών (Paw), η σταθεροποίηση της κυματομορφής της Paw στην αρχή της εισπνοής, η σταθερότητα της P_{peak} από αναπνοή σε αναπνοή και η εκθετική κλίση της καμπύλης της εκπνευστικής ροής⁷⁷. Ο αναπνευστήρας ρυθμίστηκε ώστε να χορηγεί συγκεκριμένο αναπνεόμενο όγκο (7-8 ml/kg) με τετράγωνο σχήμα εισπνευστικής ροής, χωρίς τελικο-εισπνευστική παύση.

Ο κατά λεπτό αερισμός ρυθμίστηκε σε κάθε ασθενή με στόχο ώστε το pH του αρτηριακού αίματος να είναι φυσιολογικό και να παραμένει σταθερό καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Η θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEP) ρυθμίστηκε στο μηδέν. Τα φυσικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι αρχικές παράμετροι του αναπνευστήρα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4.

Πίνακας 4: Χαρακτηριστικά ασθενών και αρχικές παράμετροι αναπνευστήρα

Ηλικία (έτη)	FiO ₂	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	VT (L)	Fr (αν./min)	V _I (L/sec)	T _I /T _{TOT}	V _E (L/min)
71	0.38	75.3	53.4	0.55	10.7	0.60	0.22	5.9
±6.6	±0.07	±3.8	±6.3	±0.06	±0.9	±0.02	±0.02	±0.6

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. FiO₂: ποσοστιαία συγκέντρωση εισπνεόμενου O₂, VT: αναπνεόμενος όγκος, Fr: αναπνευστική συχνότητα, V_I: εισπνευστική ροή, T_I/T_{TOT}: εισπνευστικός προς ολικό χρόνο αναπνευστικού κύκλου, V_E: κατά λεπτό αερισμός.

Η ροή κατά τη διάνοιξη των αεραγωγών μετρήθηκε με τη βοήθεια ενός θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου (Hans-Rudolf 3700, KS, USA) και ενός μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) τοποθετημένου μεταξύ του τραχειοσωλήνα και του αναπνευστήρα. Ο όγκος υπολογίζονταν αυτόματα σε κάθε χρονική στιγμή από την ολοκλήρωση της κυματομορφής της ροής. Οι πιέσεις των αεραγωγών (Paw) καταγράφονταν συνεχώς με τη βοήθεια μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από πλάγιο σημείο μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του τραχειοσωλήνα. Όλα τα σήματα ελήφθησαν ως δείγματα στα 50 Hz (Windaq Instruments Inc., Akron, OH, USA) και αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονικό δίσκο για περαιτέρω ανάλυση.

Σε κάθε ασθενή χορηγήθηκαν έξι εισπνοές σαλβουταμόλης. Οι εισπνοές χορηγήθηκαν χωρίς τελικο-εισπνευστική παύση και με τιμές εισπνευστικής ροής και αναπνεόμενου όγκου παρόμοιες με τις αρχικές παραμέτρους του αναπνευστήρα. Κάθε εισπνοή περιείχε 100 μg σαλβουταμόλης και χορηγήθηκε με ΔΣ (Aerolin inhaler, Glaxo Wellcome, Nottingham, UK). Το κάνιστρο της ΔΣ προσαρμόζονταν σε αεροθάλαμο (ACE, Diemolding Healthcare Division, NY, USA) τοποθετημένο στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος, μόλις πριν το Y-συνδετικό του αναπνευστικού κυκλώματος. Το κάνιστρο προσαρμόζονταν στο εγγύς προς τον ασθενή άκρο του αεροθαλάμου και παρά την αντίθετη φορά του νεφελώματος, η εισπνευστική ροή το κατηύθυνε προς τον τραχειοσωλήνα [βλ. περίπτωση (ε) του

Σχήματος 4 καθώς και Σχήμα 12]. Το κάνιστρο της ΔΣ ανακινούνταν πριν από κάθε χρήση, ενώ κάθε εισπνοή χορηγούνταν ανά 20-30 δευτερόλεπτα, αμέσως πριν την έναρξη της εισπνευστικής ροής του αναπνευστήρα. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών είχε διακοπεί τουλάχιστον 6 ώρες πριν την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (μεθυλπρεδνιζολόνη, 180 mg/ημέρα), αγωγή που δεν τροποποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Κανένας από τους ασθενείς δεν ελάμβανε θεοφυλλίνη. Ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος διενεργήθηκε πριν καθώς και 6 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ εφαρμόζονταν επίσης συνεχής μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) με τη βοήθεια σφυγμικού οξύμετρου (Critikon, Tampa, Fla, USA).

Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και η καρδιακή συχνότητα (HR) προσδιορίστηκαν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (αρχικές τιμές), καθώς επίσης στα 15, 30, 60 λεπτά και στις 2, 3, 4, 5 και 6 ώρες μετά τη χορήγηση των 6 εισπνοών. Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν σε κάθε ασθενή υπό τις συνθήκες αερισμού του Πίνακα 4, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της απόφραξης των αεραγωγών^{53,54}. Περιληπτικά, η τελικο-εισπνευστική απόφραξη των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7) προκαλεί μία απότομη πτώση της P_{aw} από τη μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) σε μία αρχική πίεση (P₁), ακολουθούμενη από εκθετική ελάττωση μέχρι τη σταθεροποίησή της σε μία καινούργια τιμή, την πίεση P_{plateau} (P_{pl}). Σε κάθε ασθενή αναλύθηκαν 5 τουλάχιστον αναπνευστικοί κύκλοι με ικανοποιητική P_{pl} και καταγράφηκαν οι μέσες τιμές. Η ενδογενής PEEP (PEEP_i) μετρήθηκε με τη μέθοδο της τελικο-εκπνευστικής απόφραξης των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 9). Όπως και προηγουμένως, αναλύθηκαν 5 αναπνευστικοί κύκλοι.

Η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (C_{st,rs}), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (R_{max}) καθώς και οι αντιστάσεις των αεραγωγών (R_{min}) υπολογίστηκαν με τη βοήθεια των εξής τύπων^{3,53,54}:

$$R_{max} = (P_{peak} - P_{plateau}) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$R_{min} = (P_{peak} - P_1) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$C_{st,rs} = VT / (P_{plateau} - PEEP_i) \text{ (ml/cm H}_2\text{O)}$$

Υπολογίστηκε επίσης η διαφορά μεταξύ R_{max} και R_{min} (ΔR), η οποία αντιπροσωπεύει δύο φαινόμενα: την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος ή/και τις ελαστικές αντιστάσεις των ιστών του αναπνευστικού συστήματος. Οι τιμές των R_{max} και R_{min} διορθώθηκαν λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο σύγκλισης της

βαλβίδας απόφραξης του αναπνευστήρα⁷⁸. Η αντίσταση του τραχειοσωλήνα δεν συνυπολογίστηκε γιατί κάθε ασθενής είχε ως control τον εαυτό του.

Ως δείκτης της διάρκειας της επιτευχθείσας βρογχοδιαστολής προσδιορίστηκε το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η Rmin παρέμεινε χαμηλότερη του 90% της αρχικής της τιμής. Πέραν τούτου, η υπολογισθείσα επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης της ποσοστιαίας μεταβολής της Rmin σε σχέση με την αρχική της τιμή επί τη διάρκεια της μεταβολής αυτής, χρησιμοποιήθηκε ως επιπρόσθετος δείκτης του μεγέθους της επιτευχθείσας βρογχοδιαστολής. Στο συγκεκριμένο υπολογισμό, η ποσοστιαία ελάττωση και αύξηση της Rmin σε σχέση με την αρχική της τιμή έλαβαν θετικό και αρνητικό πρόσημο αντίστοιχα.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με paired t-test, μονής κατεύθυνσης ανάλυση μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) καθώς και ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου ενδείκνυτο. Επί στατιστικά σημαντικής τιμής F ακολουθήθηκε η δοκιμασία Tukey για αναγνώριση σημαντικών διαφορών. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

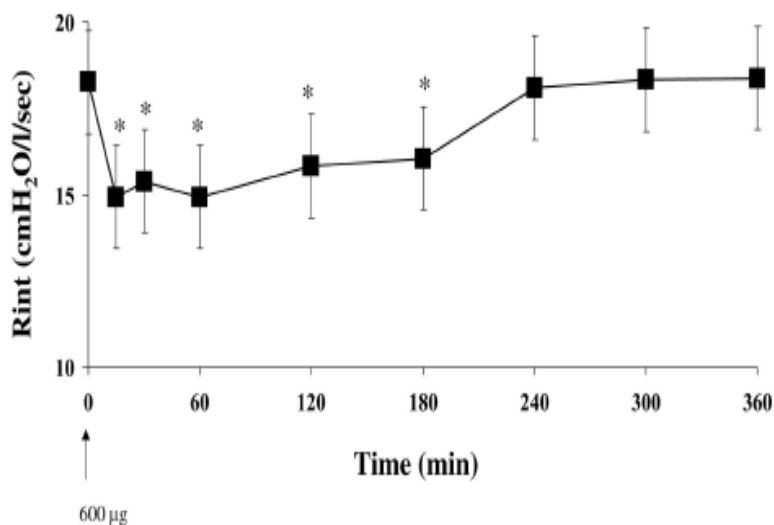
Οι στατικές και δυναμικές πιέσεις των αεραγωγών, οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος καθώς και η καρδιακή συχνότητα πριν (baseline) και μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης παρατίθενται στον Πίνακα 5, ενώ στο Σχήμα 14 απεικονίζεται ειδικότερα η μεταβολή της μέσης τιμής των αντιστάσεων των αεραγωγών (Rmin) στον πληθυσμό μελέτης προϊόντος του χρόνου. Η χορήγηση 600 μg σαλβουταμόλης προκάλεσε σημαντικό βαθμού ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών, όπως και των ολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος (Rmax). Η ελάττωση δε της Rmax οφείλονταν κυρίως στην ελάττωση της Rmin, ενώ η διαφορά τους ΔR παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη κατά τη διάρκεια της μελέτης.

Σε έναν ασθενή δεν παρατηρήθηκε καμία βρογχοδιασταλτική απάντηση στη χορήγηση σαλβουταμόλης, ενώ στους εναπομείναντες 9 ασθενείς στα 15 λεπτά μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης διαπιστώθηκε πτώση της Rmin μεγαλύτερη του 10% της αρχικής της τιμής (μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση $22.0 \pm 8.8\%$, εύρος 11.6-39.9%).

Πίνακας 5. Πιέσεις αεραγωγών, μηχανικές ιδιότητες αναπνευστικού συστήματος και καρδιακή συχνότητα πριν (baseline) και μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης

	Baseline	15 min	30 min	1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	5 hours	6 hours
Ppk	33.5±6.0	29.8±4.9*	30.3±4.9*	29.7±5.0*	30.0±4.9*	31.1±4.9	33.5±4.8	33.5±4.6	33.5±4.9
P1	23.5±5.1	21.6±4.9*	21.8±4.5*	21.6±4.8*	22.5±4.4*	23.9±4.9	23.7±4.6	23.7±4.7	23.5±4.6
Ppl	20.0±3.9	18.3±3.7*	18.7±3.8*	18.3±3.6*	18.2±3.3*	19.0±3.3	19.5±3.6	19.9±2.9	19.9±2.9
PEEPi	8.1±2.4	5.9±1.9*	6.1±2.6*	5.7±2.3*	5.7±2.0*	6.4±2.2	7.7±2.3	7.8±2.3	7.9±2.3
Rmax	23.0±4.0	19.6±3.2*	19.9±2.9*	19.9±3.0*	20.3±3.0*	20.8±3.6	22.8±2.9	23.3±3.5	23.3±3.0
Rmin	18.2±3.4	14.9±3.5*	15.3±3.2*	14.9±3.4*	15.8±3.3*	16.0±3.7	18.1±2.6	18.3±3.1	18.3±3.2
ΔR	4.7±1.6	4.5±1.8	4.7±1.9	5.0±2.0	4.7±1.9	4.7±1.9	4.8±2.0	4.9±1.7	4.9±1.7
Cst,rs	53.3±17.6	51.3±20.5	50.0±18.2	51.7±20.1	50.5±19.8	50.4±16.0	49.0±14.0	49.3±11.9	49.0±12.4
HR	89.1±16.5	90.9±17.1	91.6±17.1	92.5±17.8	90.4±17.4	88.4±17.0	87.6±18.0	88.0±18.0	87.2±18.1

Οι τιμές αποτελούν μέση τιμή±σταθερή απόκλιση. *Ppk*, *P1*, *Ppl*: δυναμικές και στατικές πιέσεις αεραγωγών κατά το τέλος της εισπνοής (cm H₂O). *Rmin*, *Rmax*: αντιστάσεις αεραγωγών και ολικές αντιστάσεις αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα (cm H₂O/L/sec). *ΔR*: διαφορά μεταξύ *Rmax* και *Rmin* (cm H₂O/L/sec). *Cst,rs*: στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (ml/cm H₂O). *PEEPi*: ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (cm H₂O). *HR*: καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό). *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχική τιμή.



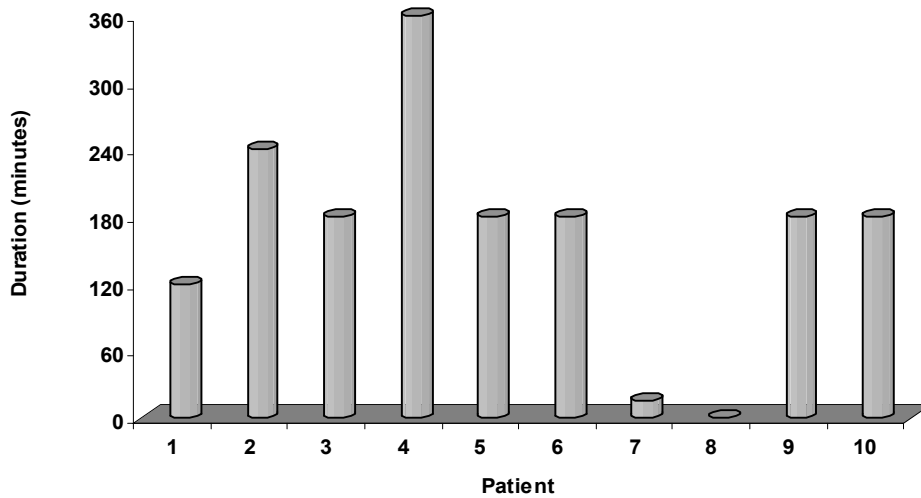
Σχήμα 14. Μεταβολή των αντιστάσεων των αεραγωγών R_{min} (εδώ R_{int}) προϊόντος του χρόνου, μετά από χορήγηση 600μg σαλβουταμόλης.

*: $p < 0.05$ σε σχέση με την αρχική (στιγμή 0) τιμή.

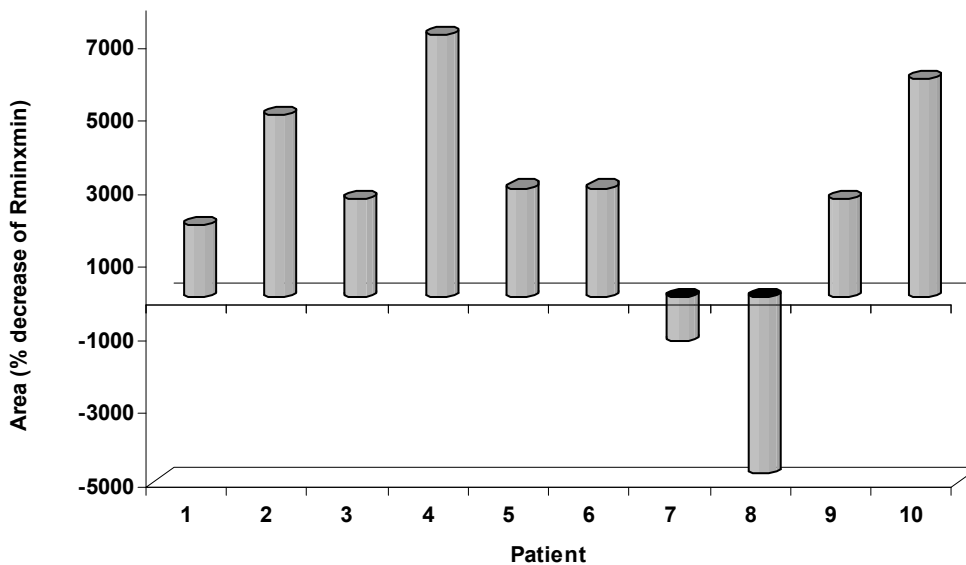
Ορίζοντας ως σημαντικό βαθμό βρογχοδιασταλτική απάντηση την πτώση της τιμής της R_{min} κατά τουλάχιστον 10% από την αρχική της τιμή, παρατηρήσαμε τα εξής: Στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης μόλις ένας ασθενής εξακολουθούσε παρουσιάζει σημαντικό βαθμό βρογχοδιασταλτική απάντηση, ενώ σε έναν ασθενή η διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης ανήλθε στις 4 ώρες. Σε τέσσερις ασθενείς παρατηρήθηκε βρογχοδιασταλτική απάντηση διάρκειας 3 ωρών, σε έναν ασθενή η πτώση της R_{min} διήρκεσε 2 ώρες, ενώ σε άλλον έναν ασθενή μόλις 30 λεπτά. Τα παραπάνω ευρήματα αναφορικά με τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης για κάθε ασθενή ξεχωριστά απεικονίζονται στο Σχήμα 15.

Αξίζει να σημειωθεί ότι σε κάθε ασθενή οι τιμές τόσο της R_{max} όσο και της $PEEP_i$ ακολουθούσαν την πτώση της R_{min} . Η διάρκεια παραμονής της R_{min} σε τιμές μικρότερες του 90% της αρχικής τιμής ήταν δε ανεξάρτητη τόσο του ύψους της αρχικής τιμής αλλά και της επιτευχθείσας τιμής στα 15 λεπτά από τη χορήγηση σαλβουταμόλης (ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, $p > 0.05$). Πέραν τούτου, ούτε βάσει των βασικών δημογραφικών χαρακτηριστικών των ασθενών (ηλικία, PaO_2 , $PaCO_2$) ούτε των σπυρομετρικών τους δεικτών δεν ήταν δυνατό να προβλεφθεί το μέγεθος και η διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης (ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, $p > 0.05$).

Σχήμα 15. Διάρκεια βρογχοδιασταλτικής απάντησης (δηλ. $R_{min} < 90\%$ της αρχικής της τιμής) για κάθε ασθενή ξεχωριστά.



Στο Σχήμα 16 απεικονίζεται -για κάθε ασθενή ξεχωριστά- η επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης της ποσοστιαίας μεταβολής της R_{min} προϊόντος του χρόνου (γινόμενο $\% \Delta R_{min} \times \text{χρόνος}$). Σε οκτώ εκ των δέκα ασθενών το γινόμενο αυτό είχε θετική τιμή. Σε έναν ασθενή, που δεν ανταποκρίθηκε καθόλου στη σαλβουταμόλη (ασθενής #8), καθώς και σε έναν άλλο, του οποίου η βρογχοδιασταλτική απάντηση διήρκεσε μόλις 30 λεπτά (ασθενής #7), το γινόμενο $\% \Delta R_{min} \times \text{χρόνος}$ είχε αρνητική τιμή.



Σχήμα 16. Επιφάνεια κάτωθεν της καμπύλης της ποσοστιαίας μεταβολής της R_{min} προϊόντος του χρόνου (γινόμενο $\% \Delta R_{min} \times \text{χρόνος}$) για κάθε ασθενή. Όσο υψηλότερη η τιμή, τόσο εντονότερο το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

Δεν παρατηρήθηκαν καθόλη τη διάρκεια της περιόδου μελέτης στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ενδοτικότητας του αναπνευστικού συστήματος (Cst,rs, βλ. Πίνακα 5), ενώ σημειώθηκε μία μικρή -πλην όμως στατιστικά ασήμαντη- αύξηση της καρδιακής συχνότητας (HR, βλ. Πίνακα 5). Ο κορεσμός αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος (SaO₂) παρέμεινε σταθερός κατά τη διάρκεια της μελέτης, υποδηλώνοντας ότι δεν υπήρξαν κλινικά σημαντικές μεταβολές της οξυγόνωσης συνεπεία χορήγησης σαλβουταμόλης, ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στα αέρια αρτηριακού αίματος πριν και 6 ώρες μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης, εύρημα ενδεικτικό της σταθερότητας των ασθενών (δοκιμασία paired t-test). Πιο συγκεκριμένα, η τιμή της PaO₂ κατά το πέρας της περιόδου μελέτης διέφερε από την αρχική της τιμή κατά 1.5±4%, ενώ αντίστοιχα η τιμή της PaCO₂ κατά 1.1±6%.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες αποδεικνύοντας ότι σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, οι β2-αγωνιστές -χορηγούμενοι με ΔΣ και αεροθάλαμο- οδηγούν σε σημαντική ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων (R_{min} και R_{max})^{46-49,51,52,64,65}. Όσον αφορά δε τις εκπνευστικές αντιστάσεις, αν και δεν προσδιορίστηκαν στην παρούσα μελέτη, αυτές πιθανά ελαττώθηκαν μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης, όπως υποδεικνύεται από τη σημαντική ελάττωση της PEEP_i και της P_{plateau}, που αποτελούν έμμεσους δείκτες της δυναμικής υπερδιάτασης. Πέραν τούτου, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης εμφάνισε υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ασθενών, αφού κυμάνθηκε από κάτω των 2 ωρών έως και άνω των 4 ωρών.

Η δόση σαλβουταμόλης που χρησιμοποιήθηκε (6 εισπνοές, 100μg/εισπνοή), επιλέχθηκε βάσει προηγούμενων μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η συγκεκριμένη δόση εμφανίζει την καλύτερη συσχέτιση μεταξύ βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος και ασφάλειας σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ⁵², καθότι μεγαλύτερες δόσεις φάνηκε απλά να αυξάνουν τις παρενέργειες του φαρμάκου (αύξηση της καρδιακής συχνότητας), χωρίς πρόσθετη βρογχοδιασταλτική δράση⁵². Το γεγονός αυτό ωστόσο δεν αποκλείει την πιθανότητα σε ατομικό επίπεδο να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις για την επίτευξη μέγιστης βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Για παράδειγμα, δεν είναι γνωστό αν ο ασθενής #8 απαντούσε σε δόση σαλβουταμόλης

μεγαλύτερη των 600 μg, όπως επίσης δεν είναι γνωστό εάν μία υψηλότερη δόση θα επηρέαζε πέραν του μεγέθους και τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Θα πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναφέρονται αποκλειστικά σε έναν βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή. Δεν γνωρίζουμε εάν η χορήγηση ενός μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή θα μπορούσε να εξασφαλίσει μία μεγαλύτερης διάρκειας κλινικά σημαντική βρογχοδιασταλτική απάντηση, ερώτημα το οποίο κατά την άποψή μας αξίζει να μελετηθεί περαιτέρω.

Σε ασθενείς με ΧΑΠ ευρισκόμενους σε αυτόματη αναπνοή έχει βρεθεί ότι η χορήγηση 4 εισπνοών σαλβουταμόλης συνεπάγεται βρογχοδιασταλτική απάντηση διάρκειας 3-5 ωρών^{79,80}. Στην πλειονότητα των δικών μας ασθενών παρατηρήθηκε επάνοδος των αντιστάσεων των αεραγωγών στις αρχικές τους τιμές στις 3 περίπου ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, υποδηλώνοντας ελαττωμένη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης στους μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς, φαινόμενο το οποίο παρατηρήθηκε επίσης από τον Duarte³⁹ και αποδόθηκε στην ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου. Η ελαττωμένη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό θα μπορούσε εν μέρει να εξηγηθεί ως εξής: Σε ασθενείς σε αυτόματη αναπνοή το μεγαλύτερο μέρος της χορηγούμενης δόσης του βρογχοδιασταλτικού εναποτίθεται στο στοματοφάρυγγα, για να επακολουθήσει σε δεύτερο χρόνο κατάποσή του και συστηματική απορρόφησή του μέσω του πεπτικού συστήματος, γεγονός το οποίο σαφέστατα συμβάλλει στην παράταση της βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Στον διασωληνωμένο ασθενή όμως η παρουσία του ενδοτραχειακού σωλήνα καθιστά αδύνατη την εναπόθεση του φαρμάκου στο ανώτερο πεπτικό, άρα και τη συστηματική απορρόφησή του μέσω αυτού.

Η διάρκεια της προκληθείσας βρογχοδιασταλτικής απάντησης παρουσίασε μεγάλο βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, αφού σε μερικούς εξ αυτών η βρογχοδιασταλτική απάντηση υποστράφηκε σχετικά σύντομα, ενώ μόλις σε έναν ασθενή σημειώθηκε εμμένουσα βρογχοδιασταλτική απάντηση στις 6 ώρες μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης. Πέραν τούτου, δεν κατέστη δυνατή η πρόβλεψη της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος ούτε βάσει των αρχικών μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος ούτε βάσει της «οξείας» βρογχοδιασταλτικής ανταπόκρισης (δηλ. στα 15 λεπτά από τη χορήγηση σαλβουταμόλης). Η προσπάθεια πρόβλεψης της διάρκειας της βρογχοδιασταλτικής απάντησης βάσει των δημογραφικών χαρακτηριστικών ή βάσει των σπυρομετρικών

δεικτών των ασθενών απέβη εξίσου άκαρπη. Από τα παραπάνω συνάγεται το συμπέρασμα ότι σε διασωληνωμένους ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ, αεριζόμενους σε μοντέλα ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού, το μεσοδιάστημα χορήγησης της σαλβουταμόλης θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει ορισμένων αντικειμενικών δεικτών βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

Στην παρούσα μελέτη ορίστηκε ως σημαντική βρογχοδιασταλτική απάντηση μία ελάττωση της R_{min} κατά 10% σε σχέση με την αρχική της τιμή. Οι Dhand και συνεργάτες⁵² μελέτησαν τη μεταβλητότητα της R_{min} σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ για διάστημα 1 ώρας και διαπίστωσαν ότι ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών κυμάνθηκε από 1.6 έως 3.9%. Μολονότι ο αντίστοιχος συντελεστής για διάστημα 6 ωρών δεν είναι γνωστός, μία πτώση της R_{min} κατά τουλάχιστον 10% σε σχέση με την αρχική της τιμή μάλλον αποτελεί δείκτη βρογχοδιασταλτικής απάντησης, αφού μεταβολή τέτοιας τάξης μεγέθους δύσκολα μπορεί να αποδοθεί στη φυσιολογική μεταβλητότητα του εύρους των αεραγωγών.

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, οι 6 εισπνοές σαλβουταμόλης -χορηγούμενες με ΔΣ και αεροθάλαμο- προκαλούν σημαντικό βαθμού βρογχοδιασταλτική απάντηση. Όσον αφορά δε τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης, παρατηρήθηκε μη προβλέψιμη, υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα. Αντ'αυτού, το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει συγκεκριμένων δεικτών βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

ΜΕΛΕΤΗ 2. ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΣΠΑΘΕΙΩΝ ΣΤΗΝ ΠΡΟΚΑΛΟΥΜΕΝΗ ΑΠΟ Β2-ΑΓΩΝΙΣΤΕΣ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΟΛΗ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Αρκετές *in vitro* μελέτες έδειξαν ότι για παρόμοιο αναπνεόμενο όγκο (tidal volume, VT) η εναπόθεση βρογχοδιασταλτικών στο κατώτερο αναπνευστικό είναι σημαντικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού (controlled mechanical ventilation, CMV) εν συγκρίσει με προσομοιούμενη αυτόματη αναπνοή. Εντούτοις, η επίδραση των αναπνευστικών προσπαθειών στο μέγεθος της προκαλούμενης από β2-αγωνιστές βρογχοδιαστολής σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς δεν έχει μελετηθεί. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της επίδρασης των μοντέλων ελεγχόμενου και υποβοηθούμενου μηχανικού αερισμού στο μέγεθος της προκαλούμενης από β2-αγωνιστές βρογχοδιασταλτικής απάντησης -όταν αυτοί χορηγούνται με δοσιμετρική συσκευή (ΔΣ) και αεροθάλαμο- σε μία ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με έξαρση ΧΑΠ.

Μέθοδος. Δέκα μηχανικά αεριζόμενοι ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ τυχαιοποιήθηκαν προοπτικά να λάβουν 4 εισπνοές σαλβουταμόλης (100 μg/εισπνοή), αεριζόμενοι είτε σε ελεγχόμενο αερισμό σταθερού όγκου (volume-controlled ventilation, VC) είτε σε υποβοηθούμενο αερισμό με πίεση υποστήριξης (pressure-support ventilation, PS). Κατά τον αερισμό με μοντέλο PS, το επίπεδο της πίεση υποστήριξης επιλέγονταν με τέτοιο τρόπο ώστε ο επιτευχθείς αναπνεόμενος όγκος ήταν συγκρίσιμος του αναπνεόμενου όγκου σε μοντέλο VC. Μετά από περίοδο έκπλυσης 6 ωρών, οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο αεριζόμενοι στο εναλλακτικό του αρχικά επιλεγθέντος μοντέλο μηχανικού αερισμού. Μετρήθηκαν οι στατικές και δυναμικές πιέσεις των αεραγωγών, η ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEPi) και η καρδιακή συχνότητα (HR), ενώ προσδιορίστηκαν επίσης οι εισπνευστικές αντιστάσεις των αεραγωγών (Rmin), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (Rmax), η μεταξύ τους διαφορά (ΔR), καθώς και η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (Cst,rs) πριν τη χορήγηση σαλβουταμόλης καθώς και 15, 30, 60, 120, 180 και 240 λεπτά μετά τη χορήγησή της.

Αποτελέσματα. Η σαλβουταμόλη προκάλεσε σημαντικό βαθμού ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών, της PEEPi καθώς και των Rmin και Rmax. Οι μεταβολές αυτές παρατηρήθηκαν στα 15 λεπτά από τη χορήγηση

σαλβουταμόλης, παραμένοντας σταθερές για 2 περίπου ώρες και δεν επηρεάστηκαν από το μοντέλο αερισμού.

Συμπεράσματα. Λαμβάνοντας υπόψη ως πιθανό μειονέκτημα της μελέτης τη χρήση προποφόλης (λόγω των εγγενών βρογχοδιασταλτικών ιδιοτήτων της), συμπεραίνεται ότι το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης μετά από χορήγηση σαλβουταμόλης -με ΔΣ και αεροθάλαμο- σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ δεν επηρεάζεται από την ύπαρξη ή μη αναπνευστικών προσπαθειών.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Πρόσφατες κλινικές μελέτες έχουν αποδείξει ότι -εν αντιθέσει με παλαιότερες in vitro μελέτες- σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, αεριζόμενους σε μοντέλα ελεγχόμενου αερισμού είτε σταθερού όγκου είτε σταθερής πίεσης, η μεταβολή των παραμέτρων του αναπνευστήρα δεν επηρεάζει το μέγεθος της προκληθείσας από β2-αγωνιστές βρογχοδιασταλτικής απάντησης⁴⁶⁻⁴⁹. Ούτε η προσθήκη τελικο-εισπνευστικής παύσης⁴⁶, αλλά ούτε η μεταβολή παραμέτρων όπως ο αναπνεόμενος όγκος (8 έναντι 12 ml/kg)⁴⁷, το σχήμα της εισπνευστικής ροής (τετράγωνο έναντι επιβραδυνόμενου)⁴⁸ και ο ρυθμός της εισπνευστικής ροής (0.6 έναντι 1.2 L/sec)⁴⁹ δεν μπόρεσαν να επηρεάσουν το μέγεθος της προκληθείσας βρογχοδιαστολής, αφού η χορήγηση σαλβουταμόλης (μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου) οδήγησε σε σημαντικό βαθμό ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων και της PEEPi.

Κατά κανόνα, οι ασθενείς που υποβάλλονται σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε έξαρση ΧΑΠ συνιστάται αρχικά να αεριζονται σε μοντέλα ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού για περίπου 24 έως 36 ώρες, ενώ προτείνεται για τη συνέχεια η όσο το δυνατόν συντομότερη μετάβασή τους σε μοντέλα υποστηριζόμενου μηχανικού αερισμού με στόχο την έναρξη της διαδικασίας αποδέσμευσης από το μηχανικό αερισμό^{81,82} καθώς και την αποφυγή των γνωστών πλέον επιπλοκών που σχετίζονται με τον παρατεταμένο επεμβατικό μηχανικό αερισμό αλλά και την ελαχιστοποίηση του πρόσφατα περιγραφέντος φαινομένου της προκαλούμενης από τον αναπνευστήρα δυσλειτουργίας του διαφράγματος⁸³. Κατά συνέπεια, θα είχε ιδιαίτερο ενδιαφέρον να εξετασθεί εάν η ύπαρξη δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών θα μπορούσε να επηρεάσει την αποτελεσματικότητα των β2-αγωνιστών, όταν αυτοί χορηγούνται με ΔΣ και αεροθάλαμο. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι για παρόμοιο αναπνεόμενο όγκο (tidal volume, VT) η εναπόθεση βρογχοδιασταλτικών στο κατώτερο αναπνευστικό είναι σημαντικά χαμηλότερη κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού (controlled mechanical ventilation, CMV) εν συγκρίσει με προσομοιούμενη αυτόματη αναπνοή²⁵. Οι Fok και συνεργάτες μελετώντας τη χορήγηση σαλβουταμόλης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου σε μηχανικά αεριζόμενα κουνέλια διαπίστωσαν μεγαλύτερου βαθμού πνευμονική εναπόθεση του φαρμάκου σε κουνέλια μη μυοχαλαρωμένα με αναπνευστικές προσπάθειες εν συγκρίσει με κουνέλια υπό μυοχάλαση⁷⁵. Αυτή η διαφορά στο βαθμό εναπόθεσης του φαρμάκου, ωστόσο, δεν συνεπάγεται

υποχρεωτικά και διαφορά στο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα, όπως απέδειξαν μελέτες σε ελεγχόμενο μηχανικό αερισμό⁶⁶. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εξετάσει την επίδραση δύο διαφορετικών μοντέλων μηχανικού αερισμού -ενός μοντέλου ελεγχόμενου και ενός μοντέλου υποστηριζόμενου αερισμού- στο μέγεθος της προκαλούμενης από β2-αγωνιστές βρογχοδιαστολής σε μία ομάδα ασθενών με έξαρση ΧΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν 10 ασθενείς (9 άνδρες και 1 γυναίκα, ηλικία 67.4 ± 8.1 έτη) με ΧΑΠ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειάς τους. Ασθενείς με διάγνωση βρογχικού άσθματος, καθώς και ασθενείς με πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, ανθεκτική υποξαιμία, πνευμοθώρακα ή υπέρμετρες εκκρίσεις αεραγωγών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως διαγνωσθείσα ΧΑΠ βάσει συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων⁷⁶.

Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε χρονική περίοδο κλινικής σταθερότητας, 24 έως 36 ώρες μετά την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι με τραχειοσωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 8 ± 0.5 mm, υπό καταστολή με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη και αερίζονταν σε μοντέλο ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού σταθερού όγκου (volume control, VC) με αναπνευστήρα EVITA 2 (Draeger, Luebeck, Germany) με ρυθμίσεις παραμέτρων αναπνευστήρα τέτοιες ώστε να ελαχιστοποιείται η δυναμική υπερδιάταση (VT 7-8 ml/kg, τετραγωνικό σχήμα εισπνευστικής ροής, απουσία τελικο-εισπνευστικής παύσης, μηδέν PEEP) και συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου τέτοια ώστε να επιτυγχάνεται κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης > 89%. Μετά την περίοδο αυτή, οι ασθενείς τίθονταν σε μοντέλο υποστηριζόμενου μηχανικού αερισμού (pressure support, PS), με το επίπεδο της πίεσης υποστήριξης να ρυθμίζεται κατά τέτοιον τρόπο ώστε να επιτυγχάνεται αναπνεόμενος όγκος (VT) συγκρίσιμος με τον αντίστοιχο VT σε ελεγχόμενο αερισμό σταθερού όγκου. Κατά τη διάρκεια του αερισμού σε μοντέλο PS εφαρμόζονταν εξωγενής PEEP σε τιμές περίπου 1-2 cm H₂O χαμηλότερες της ενδογενούς PEEP (PEEPi), όπως αυτή είχε προσδιορισθεί κατά τη διάρκεια αερισμού σε μοντέλο volume control. Ο ουδός διέγερσης (trigger threshold) τίθονταν σε τιμή ροής 2 L/min. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι αρχικές παράμετροι του αναπνευστήρα παρουσιάζονται στον Πίνακα 6.

Πίνακας 6. Χαρακτηριστικά ασθενών και αρχικές παράμετροι αναπνευστήρα

Ηλικία (έτη)	FiO ₂	VT (VC) (L)	Fr (VC) (αν/λεπτό)	V _I (L/sec)	T _I /T _{TOT}	V _E (L/min)	VT (PS) (L)	Fr (PS) (αν/λεπτό)	IPAP (cm H ₂ O)	PEEPe (cm H ₂ O)
67.4	0.40	0.49	14.4	0.69	0.23	7.18	0.48	16.1	14.5	5.9
±8.1	±0.07	±0.02	±1.74	±0.02	±0.03	±0.95	±0.03	±2.02	±4.3	±1.1

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. FiO₂: ποσοστιαία συγκέντρωση εισπνεόμενου O₂, VT (VC), VT (PS): αναπνεόμενος όγκος σε volume control και pressure support αντιστοίχως, Fr (VC), Fr (PS): αναπνευστική συχνότητα σε volume control και pressure support αντιστοίχως, V_I: εισπνευστική ροή, T_I/T_{TOT}: εισπνευστικός προς ολικό χρόνο αναπνευστικού κύκλου, V_E: κατά λεπτό αερισμός, PEEPe: εξωγενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση, IPAP: πίεση υποστήριξης (άνωθεν της PEEPe).

Οι ενδοφλέβιες εγχύσεις προποφόλης και ρεμιφεντανύλης κατά τη διάρκεια των μοντέλων αερισμού VC και PS τιτλοποιήθηκαν με στόχο να επιτευχθούν επίπεδα βάθους καταστολής 6 και 3 της κλίμακας Ramsay αντιστοίχως⁸⁴. Εφόσον οι ασθενείς κατά τη διάρκεια αερισμού σε μοντέλο PS ήταν σταθεροί, με επαρκή ανταλλαγή αερίων, αναπνευστική συχνότητα χαμηλότερη από 30 ανά λεπτό και χωρίς κλινικές ενδείξεις υπερβολικού έργου αναπνοής, ακολουθούσε παρακράτηση όλων των βρογχοδιασταλτικών για 6 ώρες. Μετά το πέρας αυτής της περιόδου παρακολούθησης ακολουθούσε επανεκτίμηση των ασθενών βάσει συγκεκριμένων κριτηρίων: έτσι, επί παρουσίας αναπνευστικής συχνότητας κάτω των 30 αναπνοών ανά λεπτό, διακύμανσης εκπνεόμενου όγκου μικρότερης του 15%, επαρκούς ανταλλαγής αερίων με παράλληλη απουσία κλινικών ενδείξεων υπερβολικού έργου αναπνοής, οι ασθενείς τυχαιοποιούνταν να λάβουν 4 εισπνοές σαλβουταμόλης, αεριζόμενοι είτε σε μοντέλο VC είτε σε μοντέλο PS. Κάθε εισπνοή περιείχε 100 μg σαλβουταμόλης και χορηγείτο με ΔΣ (Aerolin inhaler, Glaxo Wellcome, Nottingham, UK). Στο μοντέλο αερισμού VC επιλέγονταν τιμές αναπνεόμενου όγκου και αναπνευστικής συχνότητας όμοιες προς τις αντίστοιχες τιμές σε μοντέλο PS, με εφαρμογή τετραγωνικού σχήματος εισπνευστικής ροής και απουσία τελικο-εισπνευστικής παύσης. Κατά τη διάρκεια αερισμού σε μοντέλο PS δεν γινόταν καμία παρέμβαση στις παραμέτρους του αναπνευστήρα. Μετά από περίοδο έκπλυσης 6 ωρών οι ασθενείς έλαβαν το φάρμακο αεριζόμενοι με το εναλλακτικό του αρχικά επιλεγέντος μοντέλο αερισμού. Το κάνιστρο της ΔΣ προσαρμόζονταν σε αεροθάλαμο (ACE, Diemolding Healthcare Division, NY, USA) τοποθετημένο στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος, μόλις πριν το Y-συνδετικό του αναπνευστικού κυκλώματος. Το κάνιστρο προσαρμόζονταν στο εγγύς προς τον ασθενή άκρο του αεροθαλάμου και παρά την αντίθετη φορά του νεφελώματος, η εισπνευστική ροή το κατηύθυνε προς τον τραχειοσωλήνα [βλ. περίπτωση (ε) του Σχήματος 4 καθώς και Σχήμα 12]. Το κάνιστρο της ΔΣ ανακινούνταν πριν από κάθε χρήση, ενώ κάθε εισπνοή χορηγούνταν ανά 20-30 δευτερόλεπτα, αμέσως πριν την έναρξη της εισπνευστικής ροής του αναπνευστήρα στο μοντέλο VC ή αμέσως πριν την απότομη πτώση της πίεσης των αεραγωγών, που στο μοντέλο PS σηματοδοτεί την έναρξη της διαδικασίας διέγερσης του αναπνευστήρα από τον ασθενή. Ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος διενεργείτο πριν καθώς και 4 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ εφαρμόζονταν επίσης συνεχής μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) με τη βοήθεια σφυγμικού

οξύμετρου (Critikon, Tampa, Fla, USA). Όλοι οι ασθενείς μελετήθηκαν σε ημικαθιστή θέση, στην οποία παρέμειναν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ ταυτόχρονα ορισμένες νοσηλευτικές παρεμβάσεις (όπως φυσιοθεραπεία αναπνευστικού, βρογχοαναρροφήσεις) περιορίστηκαν στο ελάχιστο δυνατό.

Κατά τη διάρκεια αερισμού σε μοντέλο VC η επιβεβαίωση της απουσίας δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών βασίστηκε σε ειδικά κριτήρια, όπως η έλλειψη αρνητικής εκτροπής της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών (Paw), η σταθεροποίηση της κυματομορφής της Paw στην αρχή της εισπνοής, η σταθερότητα της P_{peak} από αναπνοή σε αναπνοή και η εκθετική κλίση της καμπύλης της εκπνευστικής ροής⁷⁷.

Η ροή κατά τη διάνοιξη των αεραγωγών μετρήθηκε με τη βοήθεια ενός θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου (Hans-Rudolf 3700, KS, USA) και ενός μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) τοποθετημένου μεταξύ του τραχειοσωλήνα και του αναπνευστήρα. Ο όγκος υπολογίζονταν αυτόματα σε κάθε χρονική στιγμή από την ολοκλήρωση της κυματομορφής της ροής. Οι πιέσεις των αεραγωγών (Paw) καταγράφονταν συνεχώς με τη βοήθεια μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από πλάγιο σημείο μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του τραχειοσωλήνα. Όλα τα σήματα ελήφθησαν ως δείγματα στα 50 Hz (Windaq Instruments Inc., Akron, OH, USA) και αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονικό δίσκο για περαιτέρω ανάλυση.

Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και η καρδιακή συχνότητα (HR) προσδιορίστηκαν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (αρχικές τιμές), καθώς επίσης στα 15, 30, 60, 120, 180 και 240 λεπτά μετά τη χορήγηση των 4 εισπνοών. Ο προσδιορισμός των μηχανικών ιδιοτήτων σε ασθενείς αεριζόμενους σε μοντέλο VC διεξάγονταν υπό τις συνθήκες αερισμού του Πίνακα 6. Σε ασθενείς τυχαιοποιηθέντες σε μοντέλο αερισμού PS, ο προσδιορισμός των μηχανικών ιδιοτήτων τους διεξάγονταν κατόπιν υπαγωγής τους σε μοντέλο αερισμού VC. Αυτό επιτυγχάνονταν με ενδοφλέβια bolus χορήγηση προποφόλης σε δόση 1.0-2.0 mg/kg Β.Σ. Η συγκεκριμένη δόση επιτύγχανε πλήρη καταστολή κάθε αναπνευστικής προσπάθειας για μία σύντομη χρονική περίοδο διάρκειας 3 έως 5 λεπτών. Για τον προσδιορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της απόφραξης των αεραγωγών^{53,54}. Περιληπτικά, η τελικο-εισπνευστική απόφραξη των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 7) προκαλεί μία απότομη πτώση της Paw από τη

μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) σε μία αρχική πίεση (P_1), ακολουθούμενη από εκθετική ελάττωση μέχρι τη σταθεροποίησή της σε μία καινούργια τιμή, την πίεση $P_{plateau}$ (P_{pl}). Σε κάθε ασθενή αναλύθηκαν 3 τουλάχιστον αναπνευστικοί κύκλοι με ικανοποιητική P_{pl} και καταγράφηκαν οι μέσες τιμές. Η ενδογενής PEEP ($PEEP_i$) μετρήθηκε με τη μέθοδο της τελικο-εκπνευστικής απόφραξης των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 9). Όπως και προηγουμένως, αναλύθηκαν 3 αναπνευστικοί κύκλοι. Η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ($C_{st,rs}$), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (R_{max}) καθώς και οι αντιστάσεις των αεραγωγών (R_{min}) υπολογίστηκαν με τη βοήθεια των εξής τύπων^{3,53,54}:

$$R_{max} = (P_{peak} - P_{plateau}) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$R_{min} = (P_{peak} - P_1) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$C_{st,rs} = VT / (P_{plateau} - PEEP_i) \text{ (ml/cm H}_2\text{O)}$$

Υπολογίστηκε επίσης η διαφορά μεταξύ R_{max} και R_{min} (ΔR), η οποία αντιπροσωπεύει δύο φαινόμενα: την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος ή/και τις ελαστικές αντιστάσεις των ιστών του αναπνευστικού συστήματος. Οι τιμές των R_{max} και R_{min} διορθώθηκαν λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο σύγκλεισης της βαλβίδας απόφραξης του αναπνευστήρα⁷⁸. Η αντίσταση του τραχειοσωλήνα δεν συνυπολογίστηκε γιατί κάθε ασθενής είχε ως control τον εαυτό του.

Τα δεδομένα αναλύθηκαν με paired t-test και πολυπαραγοντική ανάλυση μεταβλητότητας για επαναλαμβανόμενες μετρήσεις (ANOVA) καθώς και ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης, όπου ενδείκνυτο. Επί στατιστικά σημαντικής τιμής F ακολουθήθηκε η δοκιμασία Tukey για αναγνώριση σημαντικών διαφορών. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές. Τα δεδομένα εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι αρχικές (baseline) μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος πριν τη χορήγηση σαλβουταμόλης σε κάθε ένα εκ των δύο μοντέλων αερισμού παρατίθενται στον Πίνακα 7. Όπως φαίνεται στον πίνακα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά σε καμία εκ των παραμέτρων αυτών υπό τα δύο διαφορετικά μοντέλα αερισμού (ANOVA). Πέραν τούτου, οι αρχικές τιμές των αερίων αρτηριακού αίματος δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού (δοκιμασία paired t-test). Όταν η σαλβουταμόλη χορηγείτο σε μοντέλο VC, οι αρχικές τιμές pH, PaO₂ και PaCO₂ ήταν 7.37 ± 0.04 , 76.6 ± 8 και 60.9 ± 5.2 mm Hg αντίστοιχα, ενώ οι αντίστοιχες

αρχικές τιμές σε μοντέλο αερισμού PS ήταν 7.38 ± 0.04 , 74.3 ± 7.3 και 61.9 ± 8.2 mm Hg. Παρομοίως, οι αρχικές (baseline) τιμές των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος καθώς και οι αρχικές τιμές των αερίων αρτηριακού αίματος δεν διέφεραν κατά την εξάωρη περίοδο παρακολούθησης (δοκιμασία t-test, $p > 0.05$). Πιο συγκεκριμένα, οι αρχικές τιμές Rmin και Rmax ήταν 18 ± 4 και 26.3 ± 4.4 cm H₂O/L/sec αντιστοίχως, ενώ οι αντίστοιχες τιμές μετά από 6 ώρες ήταν 18.3 ± 3.8 και 26.7 ± 3.8 cm H₂O/L/sec, υποδηλώνοντας ότι κανένας άλλος παράγοντας πέραν της σαλβουταμόλης δεν επηρέασε την αναπνευστική λειτουργία. Όπως φαίνεται στον Πίνακα 7, οι αρχικές τιμές καρδιακής συχνότητας (HR) διέφεραν μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού (83.2 ± 2.2 σε VC έναντι 99.2 ± 10.7 σε PS), γεγονός που οφείλονταν στο διαφορετικό βάθος καταστολής.

Η προποφόλη χορηγείτο υπό τη μορφή συνεχούς ενδοφλέβιας έγχυσης, με ροή 310 ± 42 mg/hr στο μοντέλο VC και αντίστοιχη ροή 160 ± 30 mg/hr στο μοντέλο PS. Οι αντίστοιχες τιμές για τη ρεμιφεντανύλη ήταν 465 ± 45 μg/hr σε συνθήκες VC και 155 ± 42 μg/hr σε συνθήκες PS. Σε συνθήκες αερισμού PS οι ασθενείς ελάμβαναν -με σκοπό τη μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων τους- μία bolus ενδοφλέβια χορήγηση προποφόλης σε δόση που κυμαίνονταν μεταξύ 90 και 140 mg (μέση δόση 117 ± 14 mg).

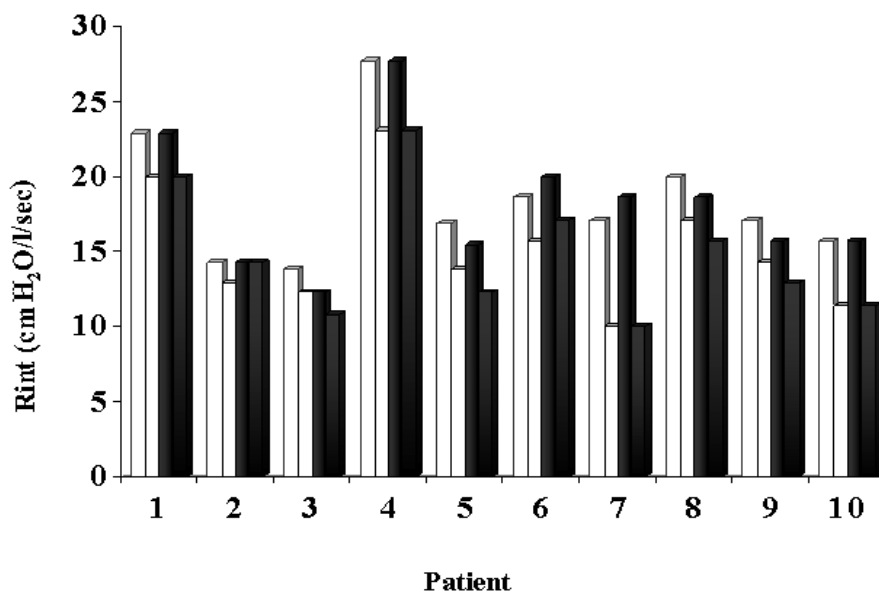
Η επίδραση της σαλβουταμόλης, χορηγούμενης υπό αμφοτέρως τις συνθήκες αερισμού (VC και PS), επί των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και της καρδιακής συχνότητας παρατίθεται στον Πίνακα 7. Και στα δύο μοντέλα αερισμού, η χορήγηση 4 εισπνοών σαλβουταμόλης προκάλεσε σημαντικό βαθμού ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών καθώς και των Rmin, Rmax και PEEPi (ANOVA). Τα αποτελέσματα δε αυτά ήταν εμφανή ήδη στα 15 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου και παρέμειναν σταθερά για τουλάχιστον 2 ώρες. Στο Σχήμα 17 απεικονίζονται οι τιμές της Rmin -η οποία θεωρείται ότι αντιπροσωπεύει τις αντιστάσεις των αεραγωγών- για κάθε ένα εκ των δέκα ασθενών πριν και 60 λεπτά μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης. Από το σχήμα αυτό συμπεραίνεται ότι και σε ατομικό επίπεδο το μοντέλο αερισμού δεν άσκησε καμία επίδραση στο μέγεθος της προκληθείσας βρογχοδιαστολής.

Πίνακας 7. Πιέσεις αεραγωγών, μηχανικές ιδιότητες αναπνευστικού συστήματος και καρδιακή συχνότητα πριν (baseline, BL) και έως και 120 λεπτά μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης σε VC και PS.

	VC					PS				
	BL	15 min	30 min	60 min	120 min	BL	15 min	30 min	60 min	120 min
Ppk	37±4.8	34.1 ±5.6*	33.3±5.8*	33.4±6.5*	33.9±5.7*	35.8±4	32.2±4.6*	31.7±4.7*	32.3±5*	32.3±4.4*
P₁	24.4±5.7	23.2±6*	22.7±6.1*	23.1±6.6*	23.3±6.1*	23.4±4.8	21.8±5*	21.5±4.9*	22.2±5.1*	21.6±4.8*
P_{p1}	18.9±5	17.9±5.1*	17.5±5*	17.5±5.4*	17.6±4.4*	18.1±4.6	16.5±4.5*	16.4±4.7*	16.9±4.7*	16.5±4.8*
Rmin	18.4±4	15.9±3.5*	15.5±3.6*	15.1±3.8*	15.5±4*	18.1±4.3	15.3±3.5*	14.9±3.7*	14.8±4*	15.6±4.1*
Rmax	26.5±4.1	23.7±3.7*	23.1±3.6*	23.3±4.3*	23.9±4.4*	25.8±4.8	23±4*	22.4±4*	22.6±4*	23.1±3.6*
ΔR	8.1±2.2	7.8±2.2	7.6±2.3	8.2±2.3	8.4±3	7.6±2.2	7.8±2.2	7.5±2.1	7.8±1.8	7.5±2.3
Cst,rs	50.4±15.8	48.7±12	48.7±10	49.7±15.1	50.2±16.1	52±14.1	52.5±12.6	54.3±13.2	51.3±13.1	54.9±13.9
PEEPi	8.4±3.2	7.2±3.5*	7.1±3.5*	7.1±3.5*	7.4±3.6*	8±2.7	6.8±2.9*	6.9±3.2*	6.8±3.1*	7±3*
HR	83.2±22.2	85.2±22.2	81.5±20	83.2±19	80.7±19.1	99.2±10.8	97.1±8	97±7.2	97.2±8.2	99.4±9.3

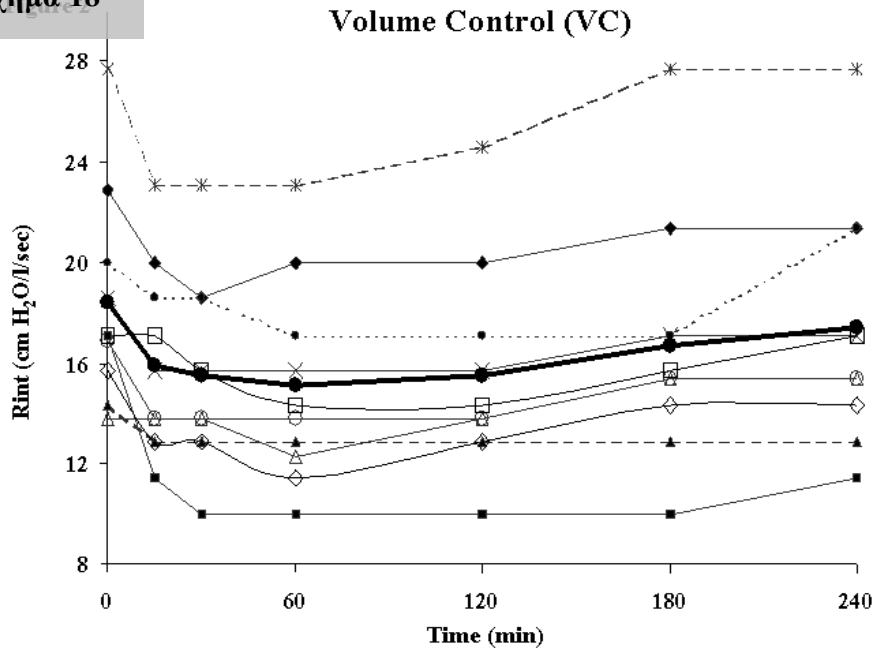
Για λόγους ευκρίνειας δεν παρατίθενται τα δεδομένα για τα 180 και 240 min μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης. Οι τιμές αποτελούν μέση τιμή±σταθερή απόκλιση. *Ppk*, *P₁*, *Pp1*: δυναμικές και στατικές πιέσεις αεραγωγών κατά το τέλος της εισπνοής (cm H₂O). *Rmin*, *Rmax*: αντιστάσεις αεραγωγών και ολικές αντιστάσεις αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα (cm H₂O/L/sec). *ΔR*: διαφορά μεταξύ *Rmax* και *Rmin* (cm H₂O/L/sec). *Cst,rs*: στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (ml/cm H₂O). *PEEPi*: ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (cm H₂O). *HR*: καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό). *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με τις αρχικές (baseline) τιμές (p<0.05, ANOVA διπλής κατεύθυνσης).

Σχήμα 17. Αντιστάσεις αεραγωγών Rmin (εδώ Rint) πριν και 60 λεπτά μετά τη χορήγηση 400 μg σαλβουταμόλης. Λευκές στήλες (□): μοντέλο volume control (VC). Μαύρες στήλες (■): μοντέλο pressure support (PS). Για κάθε ασθενή στο συγκεκριμένο μοντέλο αερισμού οι δύο στήλες αντιπροσωπεύουν τη χρονική στιγμή 0 (πριν τη χορήγηση σαλβουταμόλης) και τη χρονική στιγμή 60 (60 λεπτά μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης). Για λόγους ευκρίνειας παραλείφθηκαν οι αντίστοιχες τιμές των 15 και 30 λεπτών.

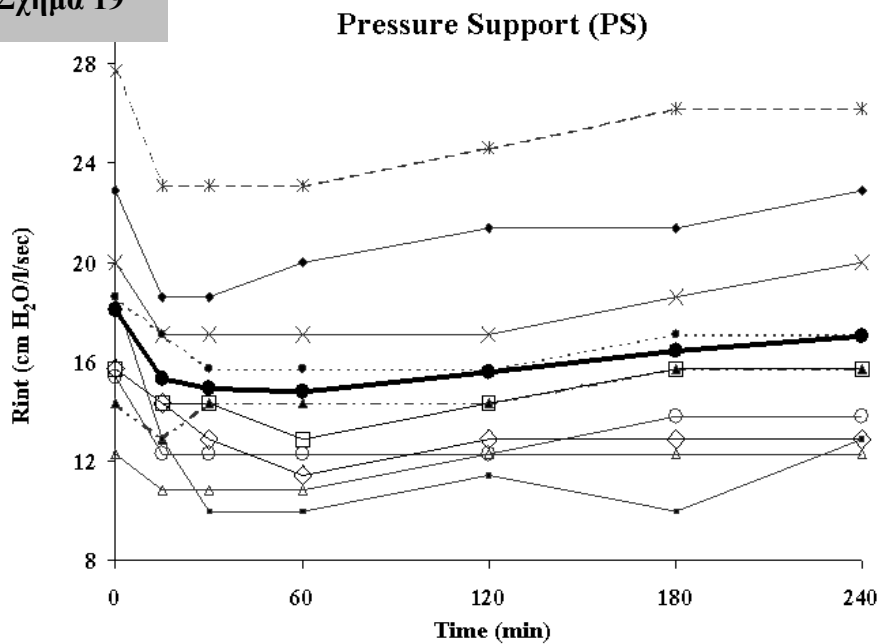


Σε μοντέλο αερισμού VC, η χορήγηση σαλβουταμόλης οδήγησε σε ελάττωση της Rmin σε σχέση με την αρχική της τιμή κατά 13.1±9%, 15.4±10.5%, 18.4±9% και 15.8±9.9% στα 15, 30, 60 και 120 λεπτά αντιστοίχως. Οι αντίστοιχες μεταβολές της Rmin σε μοντέλο αερισμού PS ήταν 15.7±6.4%, 16.3±11.3%, 18.3±11.4% και 13.3±10.7% για τις αντίστοιχες χρονικές στιγμές των 15, 30, 60 και 120 λεπτών. Κατά παρόμοιο τρόπο, σε συνθήκες αερισμού VC η χορήγηση σαλβουταμόλης προκάλεσε ελάττωση της Rmax σε σχέση με την αρχική της τιμή κατά 10.1±8.8%, 12.7±9.8%, 13.2±9.3% και 11.9±8% στα 15, 30, 60 και 120 λεπτά αντιστοίχως, ενώ οι αντίστοιχες μεταβολές της Rmax σε συνθήκες αερισμού PS για τις χρονικές στιγμές των 15, 30, 60 και 120 λεπτών ήταν 10.3±5.9%, 12.7±6.7%, 11.9±8.9% και 10.8±6.8%. Στα Σχήματα 18 και 19 απεικονίζονται για κάθε ασθενή ξεχωριστά οι τιμές της Rmin πριν και μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης για το κάθε ένα εκ των δύο μοντέλων αερισμού, VC και PS αντιστοίχως.

Σχήμα 18



Σχήμα 19



Σχήματα 18 & 19. Ατομικές τιμές Rmin (εδώ Rint) πριν και μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης σε μοντέλο αερισμού VC (σχήμα 18) και PS (σχήμα 19) αντίστοιχα. Μέσες τιμές: κλειστοί κύκλοι συνδεδεμένοι με παχιά συνεχή γραμμή.

- | | | | |
|---------|-------------|---------|--------------|
| ---◆--- | : Ασθενής 1 | ---×--- | : Ασθενής 6 |
| --▲-- | : Ασθενής 2 | ---■--- | : Ασθενής 7 |
| ---△--- | : Ασθενής 3 | --●-- | : Ασθενής 8 |
| --*-- | : Ασθενής 4 | ---□--- | : Ασθενής 9 |
| ---○--- | : Ασθενής 5 | ---◇--- | : Ασθενής 10 |

Όπως μπορεί να παρατηρήσει κανείς, ο ασθενής #2 δεν εμφάνισε καμία βρογχοδιασταλτική απάντηση στη σαλβουταμόλη αεριζόμενος σε μοντέλο PS και περιορισμένη απάντηση (ελάττωση της Rmin από 14.3 σε 12.9 cm H₂O/L/sec, δηλ. 9.8%) σε μοντέλο αερισμού VC. Στους εναπομείναντες 9 ασθενείς η σαλβουταμόλη προκάλεσε και στα δύο μοντέλα αερισμού παρόμοιου βαθμού ελάττωση της Rmin. Αντιθέτως δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της καρδιακής συχνότητας (HR), της ενδοτικότητας (Cst,rs) και της ΔR, ανεξαρτήτως του μοντέλου αερισμού των ασθενών. Ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος (SaO₂) παρέμεινε σταθερός κατά τη διάρκεια της μελέτης, υποδηλώνοντας ότι δεν επήλθαν κλινικά σημαντικές μεταβολές της PaO₂ συνεπεία της χορήγησης σαλβουταμόλης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα εργασία επιβεβαιώνει προηγούμενες μελέτες αποδεικνύοντας ότι σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ οι β2-αγωνιστές - χορηγούμενοι με ΔΣ και αεροθάλαμο- προκαλούν σημαντικό βαθμό ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων, τουτέστιν μέγιστη ελάττωση της Rmin κατά 18% και αντίστοιχη ελάττωση της Rmax κατά 13%. Οι τιμές αυτές συμβαδίζουν με τις αντίστοιχες τιμές προηγούμενων μελετών^{46-49,51,52,64,65}, στις οποίες η ελάττωση της Rmin κυμάνθηκε από 18 έως 25%, με αντίστοιχη ελάττωση της Rmax από 8 έως 15%, ενώ οι baseline μηχανικές ιδιότητες στις μελέτες αυτές ήταν παρόμοιες των δικών μας (Rmin 14-21 cm H₂O/L/sec και Rmax 20-26 cm H₂O/L/sec). Όσον αφορά δε τις εκπνευστικές αντιστάσεις, αν και δεν προσδιορίστηκαν στην παρούσα μελέτη, αυτές πιθανά ελαττώθηκαν μετά τη χορήγηση σαλβουταμόλης, όπως υποδεικνύεται από τη σημαντική ελάττωση της PEEPi και της Pplateau, που αποτελούν έμμεσους δείκτες της δυναμικής υπερδιάτασης. Πέραν των ανωτέρω, η παρούσα μελέτη απέδειξε ότι το μέγεθος και η διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης δεν επηρεάστηκαν από την παρουσία ενεργών αναπνευστικών προσπαθειών κατά τη χορήγηση του φαρμάκου. Πράγματι, η επιτευχθείσα βρογχοδιασταλτική απάντηση ήταν παρόμοια και στις δύο συνθήκες αερισμού (volume control και pressure support), εύρημα το οποίο επιβεβαιώθηκε και σε κάθε ασθενή χωριστά. Κατ' αναλογία με τα ευρήματα της δικής μας μελέτης, οι Nava και συνεργάτες⁸⁵ έδειξαν ότι η χορήγηση 400 μg σαλβουταμόλης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου προκαλεί σημαντικό βαθμό βρογχοδιασταλή κατά τη διάρκεια υποστηριζόμενου μοντέλου αερισμού, αν και επρόκειτο για μη-επεμβατικό μηχανικό αερισμό. Θα πρέπει να σημειωθεί δε ότι η ΔR παρέμεινε αμετάβλητη και στα δύο μοντέλα αερισμού, υποδηλώνοντας ότι η σαλβουταμόλη προκάλεσε βρογχοδιαστολή σε επίπεδο

κεντρικών αεραγωγών, επαναβεβαιώνοντας τα ευρήματα προηγούμενων μελετών^{46-49,51,52,64,65}.

Τα επίπεδα βάθους καταστολής 6 και 3 της κλίμακα Ramsay επελέγησαν αντίστοιχα για τα δύο μοντέλα αερισμού VC και PS, με στόχο αφ' ενός την επίτευξη πλήρους απουσίας μυϊκής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια αερισμού σε μοντέλο VC και αφ' ετέρου την επίτευξη κατά τη διάρκεια αερισμού PS αναπνευστικών παραμέτρων (αναπνεόμενος όγκος και αναπνευστική συχνότητα) συγκρίσιμων με τις αντίστοιχες baseline παραμέτρους σε αερισμό VC με ταυτόχρονο βέλτιστο συγχρονισμό ασθενούς-αναπνευστήρα.

Η προποφύλη επελέγη ως κατασταλτικό για τους ασθενείς της μελέτης μας, διότι ο σχεδιασμός της μελέτης απαιτούσε τη χρήση ενός κατασταλτικού με βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής και ταχύ ρυθμό αποβολής. Η προποφύλη φαίνεται να διαθέτει κάποιου βαθμού βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες⁸⁶, αν και το εύρημα αυτό έχει αμφισβητηθεί τόσο από in vitro⁸⁷ όσο και από in vivo μελέτες⁸⁸. Η πιθανότητα η χορήγηση προποφύλης να επηρέασε τα αποτελέσματά μας θεωρείται μικρή, για τους λόγους που θα εξηγηθούν στη συνέχεια: Έχει διαπιστωθεί σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς της ΜΕΘ ότι η συνεχής ενδοφλέβια έγχυση προποφύλης σε δόση 3.5 mg/kg/hr προκαλεί συγκεντρώσεις πλάσματος της τάξης των 2.0 μg/ml⁸⁹ (σε συνθήκες αερισμού VC οι ασθενείς μας λάμβαναν μία ελαφρώς υψηλότερη δόση, ήτοι 4 mg/kg/hr) ενώ βάσει φαρμακοκινητικών μοντέλων έχει βρεθεί ότι μία εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση 100 mg προποφύλης (δόση δηλ. παρόμοια εκείνης που χορηγήθηκε στους ασθενείς μας κατά τη διάρκεια αερισμού PS πριν τη μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων) προκαλεί συγκεντρώσεις πλάσματος της τάξης των 2.5 μg/ml στα 2 λεπτά μετά τη χορήγηση⁹⁰. Ως εκ τούτου, φαίνεται ότι η σύγκριση του μεγέθους της προκληθείσας βρογχοδιασταλτικής απάντησης μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού έγινε επί εδάφους συγκρίσιμων συγκεντρώσεων προποφύλης πλάσματος. Πέραν τούτου οι baseline τιμές των Rmin και Rmax κατά τη διάρκεια της 6ωρης περιόδου παρακολούθησης καθώς και οι αντίστοιχες baseline τιμές μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού (όπως φαίνεται στον Πίνακα 7) ήταν παρόμοιες. Συνεπώς, οποιαδήποτε διαφορά μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού θα πρέπει να αποδοθεί στη χορήγηση σαλβουταμόλης και όχι στην προποφύλη.

Η δόση σαλβουταμόλης που χρησιμοποιήθηκε (4 εισπνοές, 100 μg/εισπνοή), επιλέχθηκε βάσει προηγούμενων μελετών, οι οποίες έδειξαν ότι η συγκεκριμένη δόση εμφανίζει την καλύτερη συσχέτιση μεταξύ βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος και ασφάλειας σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ⁵², καθότι μεγαλύτερες δόσεις φάνηκε απλά να αυξάνουν τις παρενέργειες του φαρμάκου (π.χ. ταχυκαρδία), χωρίς να προσφέρουν πρόσθετη βρογχοδιασταλτική δράση⁵². Το γεγονός αυτό ωστόσο δεν αποκλείει την πιθανότητα σε

ατομικό επίπεδο να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις για την επίτευξη μέγιστης βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Για παράδειγμα, δεν είναι γνωστό αν ο ασθενής #2 θα απαντούσε σε δόση σαλβουταμόλης μεγαλύτερη των 400 μg,

Προηγηθείσες *in vitro*⁴⁵ και *in vivo* μελέτες⁴⁶⁻⁴⁹ έδειξαν ότι κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού σταθερού όγκου η μεταβολή ορισμένων παραμέτρων του αναπνευστήρα όπως ο αναπνεόμενος όγκος, ο ρυθμός και το σχήμα της εισπνευστικής ροής καθώς και η σχέση εισπνοής/εκπνοή δεν άσκησε καμία σημαντική επίδραση στο μέγεθος της προκληθείσας από τη σαλβουταμόλη βρογχοδιασταλτική απάντηση, όταν αυτή χορηγούνταν με ΔΣ και αεροθάλαμο. Τα αποτελέσματα των μελετών αυτών υποδηλώνουν ότι το διαφορετικό σχήμα και μέγεθος της εισπνευστικής ροής καθώς και η διαφορετική σχέση εισπνοής-εκπνοής που υφίστανται μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού volume control και pressure support δεν πρέπει να επηρεάζουν σε σημαντικό βαθμό το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Το ίδιο λογικά οφείλει να ισχύει και όσον αφορά τον αναπνεόμενο όγκο, αν και βάσει του σχεδιασμού της μελέτης ο αναπνεόμενος όγκος δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο μοντέλων αερισμού. Τα ευρήματα της *in vitro* μελέτης των Fink και συνεργατών²⁵, η οποία κατέδειξε ελάττωση της εναπόθεσης σαλβουταμόλης κατά 23% κατά τη διάρκεια ελεγχόμενου αερισμού volume control σε σύγκριση με προσομοιούμενη αυτόματη αναπνοή παραπλήσιου αναπνεόμενου όγκου, είχαν οδηγήσει στη σύσταση της παροδικής αύξησης του αναπνεόμενου όγκου κατά τη διάρκεια χορήγησης βρογχοδιασταλτικών, με στόχο τη μεγιστοποίηση της εναπόθεσης του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό και κατ'επέκταση του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος¹³. Τα αποτελέσματα όμως μίας μετέπειτα *in vivo* μελέτης της κλινικής μας⁴⁷ έδειξαν ότι το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης δεν επηρεάστηκε από μία κατά 50% αύξηση του αναπνεόμενου όγκου (από 8 σε 12 ml/kg). Από τα παραπάνω συμπεραίνεται ότι εφόσον όλες οι άλλες παράμετροι δεν ασκούν καμία σημαντική επίδραση, οποιαδήποτε διαφορά στο μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης μεταξύ των δύο συγκρινόμενων μοντέλων αερισμού θα πρέπει να αποδοθεί στην ύπαρξη αναπνευστικών προσπαθειών στο μοντέλο pressure support. Η απουσία δε μίας τέτοιας διαφοράς μεταξύ των δύο συγκρινόμενων μοντέλων αερισμού υποδηλώνει ότι η ύπαρξη αναπνευστικών προσπαθειών κατά τη χορήγηση σαλβουταμόλης δεν επηρεάζει το μέγεθος της επακόλουθης βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

Μειονέκτημα της παρούσας μελέτης αποτελεί η μη ποσοτικοποίηση του έργου της αναπνευστικής προσπάθειας των ασθενών. Σε αντίθεση με το μοντέλο ελεγχόμενου αερισμού volume control, όπου η κυματομορφή της πίεσης των αεραγωγών μπορεί να χρησιμοποιηθεί

για την ποσοτικοποίηση του έργου της αναπνοής, στο μοντέλο pressure support κάτι τέτοιο δεν είναι δυνατό, αφού η πίεση των αεραγωγών προκαθορίζεται από το θεράποντα ιατρό. Πέραν τούτου, ως παράμετρος διέγερσης του αναπνευστήρα στο μοντέλο pressure support είχε επιλεγεί η ροή (flow-triggering), με αποτέλεσμα η πτώση της πίεσης των αεραγωγών πριν τη διέγερση του αναπνευστήρα να μην αντικατοπτρίζει την αναπνευστική ώση, αφού στο flow-triggering η πτώση αυτή καθορίζεται κυρίως από την αντίσταση του κυκλώματος. Κατά συνέπεια, δεν είναι γνωστό εάν το μέγεθος της αναπνευστικής προσπάθειας αποτελεί δυναμικά σημαντική παράμετρο ικανή να επηρεάσει το μέγεθος της βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Ωστόσο, οι ασθενείς μας κατά τη διάρκεια αερισμού PS τελούσαν υπό καταστολή και αερίζονταν με επαρκή εξωγενή PEEP ικανή να αντισταθμίσει την PEEP_i, ώστε να ελαχιστοποιηθεί το έργο που πρέπει να καταβληθεί από τον ασθενή για τη διέγερση του αναπνευστήρα. Πέραν τούτου, σε όλους τους ασθενείς το επίπεδο της πίεσης υποστήριξης τιτλοποιήθηκε κατά τέτοιον τρόπο ώστε να μην υπάρχουν κλινικές ενδείξεις υπερβολικού έργου αναπνοής, ενώ συγχρόνως η παρατηρηθείσα αναπνευστική συχνότητα ήταν σχετικά χαμηλή (16 αναπνοές/λεπτό). Πιθανολογείται ότι όλες αυτές οι παρεμβάσεις συνέβαλαν στη χάλαση των εισπνευστικών μυών των ασθενών μας αμέσως μετά τη διέγερση του αναπνευστήρα, ελαττώνοντας έτσι σημαντικά το έργο της αναπνοής. Το δε ενδεχόμενο ύπαρξης μεγαλύτερης αναπνευστικής προσπάθειας σε κάποιους εκ των ασθενών μας, ικανής να προκαλέσει διαφορετικά αποτελέσματα, αφού θεωρητικά θα συνοδεύονταν από μεγαλύτερου βαθμού εναπόθεση του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό, δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς. Μελλοντικές μελέτες με στόχο την ποσοτικοποίηση της αναπνευστικής προσπάθειας με τη βοήθεια οισοφάγειου καθετήρα θα έδιναν διαφωτιστικές απαντήσεις στο θέμα αυτό, καθότι η συγκεκριμένη τεχνική -αν και αρκετά περίπλοκη- έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα χρήσιμη για τον προσδιορισμό των μηχανικών ιδιοτήτων σε ασθενείς που εμφανίζουν αναπνευστικές προσπάθειες⁶³, παρακάμπτοντας έτσι την ανάγκη εφάπαξ χορήγησης προποφύλης με στόχο την καταστολή των προσπαθειών αυτών.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η χορήγηση σαλβουταμόλης κατά τη διάρκεια υποστηριζόμενου μοντέλου μηχανικού αερισμού ασθενών με έξαρση ΧΑΠ προκάλεσε βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα συγκρίσιμο με το αντίστοιχο αποτέλεσμα που προκύπτει όταν το φάρμακο χορηγείται σε συνθήκες ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού σταθερού όγκου. Υπό την προϋπόθεση λοιπόν ότι εφαρμόζεται ορθή τεχνική χορήγησης, η ύπαρξη αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς κατά τη διάρκεια υποστηριζόμενου αερισμού pressure support δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα των βρογχοδιασταλτικών σε ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ.

ΜΕΛΕΤΗ 3. ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΒΡΟΓΧΟΔΙΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΜΕ ΔΣ ΚΑΙ ΑΕΡΟΘΑΛΑΜΟ ΣΑΛΜΕΤΕΡΟΛΗΣ ΣΕ ΜΗΧΑΝΙΚΑ ΑΕΡΙΖΟΜΕΝΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΧΑΠ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών -με κύριο εκπρόσωπο τους β2-αγωνιστές- μέσω δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ) και αεροθάλαμου σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς έχει καταστεί πλέον κοινή πρακτική. Εντούτοις, με εξαίρεση τον βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλβουταμόλη, η διάρκεια δράσης άλλων χορηγουμένων δια αυτής της μεθόδου βρογχοδιασταλτικών -συμπεριλαμβανομένων των μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών- δεν έχει αποσαφηνισθεί. Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της διάρκειας της προκαλούμενης από τον μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή *σαλμετερόλη* βρογχοδιαστολής σε μία ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με έξαρση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ).

Μέθοδος. Δέκα ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, υποβαλλόμενοι σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό σταθερού όγκου, έλαβαν 4 εισπνοές σαλμετερόλης (25μg/εισπνοή). Η σαλμετερόλη χορηγήθηκε με ΔΣ συνδεδεμένη σε αεροθάλαμο τοποθετημένο στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος. Μετρήθηκαν οι στατικές και δυναμικές πιέσεις των αεραγωγών, η ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (PEEPi) και η καρδιακή συχνότητα (HR), ενώ προσδιορίστηκαν επίσης οι εισπνευστικές αντιστάσεις των αεραγωγών (Rmin), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (Rmax), η μεταξύ τους διαφορά (ΔR), καθώς και η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος (Cst,rs) πριν τη χορήγηση σαλμετερόλης καθώς και 15, 30, 60 λεπτά και 2, 3, 4, 6, 8, 10 και 12 ώρες μετά τη χορήγησή της. Η επίδραση της σαλμετερόλης επί των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της 12ωρης περιόδου μελέτης αναλύθηκε με τη βοήθεια μη παραμετρικής μεθόδου Wilcoxon signed rank test.

Αποτελέσματα. Η σαλμετερόλη προκάλεσε σημαντικό βαθμό ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών, της PEEPi καθώς και των Rmin και Rmax. Οι μεταβολές αυτές ήταν ήδη εμφανείς στα 30 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου και παρέμειναν στατιστικά σημαντικές για 8 ώρες. Η διάρκεια δε της προκληθείσας βρογχοδιαστολής εμφάνιζε μεγάλη και μη προβλέψιμη διακύμανση μεταξύ των ασθενών, αφού κυμαίνονταν από τιμές μικρότερες των 6 ωρών έως και τιμές άνω των 10 ωρών.

Συμπεράσματα. Συμπεραίνεται ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ η χορήγηση με ΔΣ και αεροθάλαμο 100 μg σαλμετερόλης προκαλεί σημαντικό βαθμού

βρογχοδιαστολή, η διάρκεια της οποίας εμφανίζει υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών σε διασωληνωμένους, μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς μέσω δοσιμετρικής συσκευής (ΔΣ) έχει αποκτήσει ιδιαίτερο ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια, καθότι έχει αποδειχθεί ότι η χρήση ΔΣ τοποθετημένης στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος του αναπνευστήρα με τη βοήθεια συμβατού αεροθαλάμου είναι εξίσου αποτελεσματική με τη χρήση νεφελοποιητή, παρά τη χορήγηση σημαντικά χαμηλότερης δόσης φαρμάκου^{13,74,91-94}. Η δε χρήση ΔΣ πλεονεκτεί έναντι του νεφελοποιητή όσον αφορά την ευκολία χορήγησης, την αξιοπιστία της χορηγούμενης δόσης, το χαμηλότερο κόστος, την εξοικονόμηση νοσηλευτικού χρόνου, καθώς και το χαμηλότερο κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων¹⁵⁻¹⁸. Μολονότι δε τόσο η τεχνική χορήγησης όσο και η σχέση δόσης-ανταπόκρισης των βρογχοδιασταλτικών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς έχουν εξετασθεί σε αρκετές μελέτες^{13,46-49,52,91,92}, τα δεδομένα αναφορικά με τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης είναι περιορισμένα και αφορούν αποκλειστικά τη σαλβουταμόλη^{68,95}. Πέραν τούτου, ενώ η διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος των μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών -οι οποίοι σήμερα πλέον περιλαμβάνονται στη θεραπεία πρώτης γραμμής της συμπτωματικής ΧΑΠ^{96,97}- έχει μελετηθεί σε αυτόματα αναπνέοντες σταθερούς ασθενείς με ΧΑΠ⁷⁰⁻⁷³, δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα αναφορικά με τη διάρκεια του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος των φαρμάκων αυτών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ. Ως εκ τούτου, σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η μελέτη της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος μετά από χορήγηση του μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλμετερόλη σε μία ομάδα μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με έξαρση ΧΑΠ.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Δέκα άρρενες ασθενείς [ηλικία 67.8±6 έτη (mean±SD)] με ΧΑΠ, οι οποίοι υποβάλλονταν σε επεμβατικό μηχανικό αερισμό λόγω οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας οφειλόμενης σε έξαρση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειάς τους. Ασθενείς με διάγνωση βρογχικού άσθματος, καθώς και ασθενείς με πνευμονία, πνευμονικό οίδημα, ανθεκτική υποξαιμία, πνευμοθώρακα ή υπέρμετρες εκκρίσεις αεραγωγών αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Όλοι οι ασθενείς είχαν προηγουμένως διαγνωσθείσα ΧΑΠ βάσει συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων⁷⁶. Οι πιο πρόσφατες -προ της εισαγωγής τους στη ΜΕΘ- λειτουργικές δοκιμασίες πνευμόνων είχαν αναδείξει τα εξής αποτελέσματα: FEV1: 38±4%, FVC: 56±6%, RV: 177±25% και TLC: 112±7% των προβλεπομένων τιμών (mean±SE).

Οι ασθενείς μελετήθηκαν σε χρονική περίοδο κλινικής σταθερότητας, εντός 72 ωρών από την έναρξη του μηχανικού αερισμού. Όλοι οι ασθενείς ήταν διασωληνωμένοι με τραχειοσωλήνα εσωτερικής διαμέτρου 8 ± 0.5 mm, υπό καταστολή με προποφόλη και ρεμιφεντανύλη και αερίζονταν σε μοντέλο ελεγχόμενου μηχανικού αερισμού σταθερού όγκου (volume control, VC) με αναπνευστήρα EVITA 2 (Draeger, Luebeck, Germany) με ρυθμίσεις παραμέτρων αναπνευστήρα τέτοιες ώστε να ελαχιστοποιείται η δυναμική υπερδιάταση [αναπνεόμενος όγκος (VT) 7-8 ml/kg, τετραγωνικό σχήμα εισπνευστικής ροής, απουσία τελικο-εισπνευστικής παύσης, μηδέν PEEP] και συγκέντρωση εισπνεόμενου οξυγόνου τέτοια ώστε να επιτυγχάνεται κορεσμός οξυαιμοσφαιρίνης > 89%. Ο κατά λεπτό αερισμός ρυθμίστηκε στον κάθε ασθενή από τον θεράποντα ιατρό με στόχο τη διατήρηση φυσιολογικού pH αρτηριακού αίματος και παρέμεινε σταθερός καθόλη τη διάρκεια της μελέτης. Η επιβεβαίωση της απουσίας δραστηριότητας των αναπνευστικών μυών βασίσθηκε σε ειδικά κριτήρια, όπως η έλλειψη αρνητικής εκτροπής της κυματομορφής της πίεσης των αεραγωγών (Paw), η σταθεροποίηση της κυματομορφής της Paw στην αρχή της εισπνοής, η σταθερότητα της Ppeak από αναπνοή σε αναπνοή και η εκθετική κλίση της καμπύλης της εκπνευστικής ροής⁷⁷. Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών και οι αρχικές παράμετροι του αναπνευστήρα παρουσιάζονται στον Πίνακα 8.

Πίνακας 8: Χαρακτηριστικά ασθενών και αρχικές παράμετροι αναπνευστήρα

Ηλικία (έτη)	FiO ₂	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	VT (L)	Fr (αν./min)	V _I (L/sec)	T _I /T _{TOT}	V _E (L/min)
67.8	0.39	72.8	59.4	0.52	14.6	0.72	0.24	7.5
±6.0	±0.06	±7.1	±3.8	±0.04	±1.6	±0.04	±0.02	±0.9

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέσες τιμές ± σταθερή απόκλιση. FiO₂: ποσοστιαία συγκέντρωση εισπνεόμενου O₂, VT: αναπνεόμενος όγκος, Fr: αναπνευστική συχνότητα, V_I: εισπνευστική ροή, T_I/T_{TOT}: εισπνευστικός προς ολικό χρόνο αναπνευστικού κύκλου, V_E: κατά λεπτό αερισμός.

Η ροή κατά τη διάνοιξη των αεραγωγών μετρήθηκε με τη βοήθεια ενός θερμαινόμενου πνευμοταχογράφου (Hans-Rudolf 3700, KS, USA) και ενός μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) τοποθετημένου μεταξύ του

τραχειοσωλήνα και του αναπνευστήρα. Ο όγκος υπολογίζονταν αυτόματα σε κάθε χρονική στιγμή από την ολοκλήρωση της κυματομορφής της ροής. Οι πιέσεις των αεραγωγών (Paw) καταγράφονταν συνεχώς με τη βοήθεια μορφομετατροπέα πίεσης (Micro-Switch 140 PC; Honeywell Ltd., Ontario, Canada) από πλάγιο σημείο μεταξύ του πνευμοταχογράφου και του τραχειοσωλήνα. Όλα τα σήματα ελήφθησαν ως δείγματα στα 50 Hz (Windaq Instruments Inc., Akron, OH, USA) και αποθηκεύτηκαν σε ηλεκτρονικό δίσκο για περαιτέρω ανάλυση.

Σε κάθε ασθενή χορηγήθηκαν τέσσερις εισπνοές σαλμετερόλης. Οι εισπνοές χορηγήθηκαν χωρίς τελικο-εισπνευστική παύση και με τιμές εισπνευστικής ροής και αναπνεόμενου όγκου παρόμοιες με τις αρχικές παραμέτρους του αναπνευστήρα (βλ. Πίνακα 8). Κάθε εισπνοή περιείχε 25 μg σαλμετερόλης και χορηγήθηκε με ΔΣ (Serevent inhaler, Glaxo Smith Kline), το κάνιστρο της οποίας προσαρμόζονταν σε αεροθάλαμο (ACE, Diemolding Healthcare Division, NY, USA) τοποθετημένο στο εισπνευστικό σκέλος του αναπνευστικού κυκλώματος, μόλις πριν το Y-συνδετικό του αναπνευστικού κυκλώματος. Το κάνιστρο προσαρμόζονταν στο εγγύς προς τον ασθενή άκρο του αεροθαλάμου και παρά την αντίθετη φορά του νεφελώματος, η εισπνευστική ροή το κατηύθυνε προς τον τραχειοσωλήνα [βλ. περίπτωση (ε) του Σχήματος 4 καθώς και Σχήμα 12]. Το κάνιστρο της ΔΣ ανακινούνταν πριν από κάθε χρήση, ενώ κάθε εισπνοή χορηγούνταν ανά 20-30 δευτερόλεπτα, αμέσως πριν την έναρξη της εισπνευστικής ροής του αναπνευστήρα. Η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών είχε διακοπή τουλάχιστον 6 ώρες πριν την έναρξη της μελέτης. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ενδοφλέβια κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη, 1 mg/kg ΒΣ/ημέρα), αγωγή που δεν τροποποιήθηκε κατά τη διάρκεια της μελέτης. Κανένας από τους ασθενείς δεν ελάμβανε θεοφυλλίνη. Ανάλυση αερίων αρτηριακού αίματος διενεργήθηκε πριν καθώς και 4, 8 και 12 ώρες μετά τη χορήγηση του φαρμάκου, ενώ εφαρμόζονταν επίσης συνεχής μέτρηση του κορεσμού της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος σε οξυγόνο (SaO₂) με τη βοήθεια σφυγμικού οξύμετρου (Critikon, Tampa, Fla, USA). Όλοι οι ασθενείς μελετήθηκαν σε ημικαθιστή θέση, στην οποία παρέμειναν καθόλη τη διάρκεια της μελέτης, ενώ ταυτόχρονα ορισμένες νοσηλευτικές παρεμβάσεις (όπως φυσιοθεραπεία αναπνευστικού, βρογχοαναρροφήσεις) περιορίστηκαν στο ελάχιστο δυνατό.

Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος και η καρδιακή συχνότητα (HR) προσδιορίστηκαν πριν τη χορήγηση του φαρμάκου (αρχικές τιμές), καθώς επίσης στα 15, 30, 60 λεπτά και στις 2, 3, 4, 6, 8 10 και 12 ώρες από τη χορήγηση των 4 εισπνοών. Οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος μετρήθηκαν σε κάθε ασθενή υπό τις συνθήκες αερισμού του Πίνακα 8, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της απόφραξης των αεραγωγών^{53,54}. Περιληπτικά, η τελικο-εισπνευστική απόφραξη των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο

Σχήμα 7) προκαλεί μία απότομη πτώση της P_{aw} από τη μέγιστη δυναμική πίεση (P_{peak}) σε μία αρχική πίεση (P_1), ακολουθούμενη από εκθετική ελάττωση μέχρι τη σταθεροποίησή της σε μία καινούργια τιμή, την πίεση $P_{plateau}$ (P_{pl}). Σε κάθε ασθενή αναλύθηκαν 3 τουλάχιστον αναπνευστικοί κύκλοι με ικανοποιητική P_{pl} και καταγράφηκαν οι μέσες τιμές. Η ενδογενής PEEP ($PEEP_i$) μετρήθηκε με τη μέθοδο της τελικο-εκπνευστικής απόφραξης των αεραγωγών (όπως απεικονίζεται στο Σχήμα 9). Όπως και προηγουμένως, αναλύθηκαν 3 αναπνευστικοί κύκλοι.

Η στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα του αναπνευστικού συστήματος ($C_{st,rs}$), οι ολικές πνευμονικές αντιστάσεις (R_{max}) καθώς και οι αντιστάσεις των αεραγωγών (R_{min}) υπολογίσθηκαν με τη βοήθεια των εξής τύπων^{3,53,54}:

$$R_{max} = (P_{peak} - P_{plateau}) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$R_{min} = (P_{peak} - P_1) / V' \text{ (cm H}_2\text{O/L/sec)}$$

$$C_{st,rs} = VT / (P_{plateau} - PEEP_i) \text{ (ml/cm H}_2\text{O)}$$

Υπολογίσθηκε επίσης η διαφορά μεταξύ R_{max} και R_{min} (ΔR), η οποία αντιπροσωπεύει δύο φαινόμενα: την ανομοιογένεια του πνευμονικού παρεγχύματος ή/και τις ελαστικές αντιστάσεις των ιστών του αναπνευστικού συστήματος. Οι τιμές των R_{max} και R_{min} διορθώθηκαν λαμβάνοντας υπόψη το χρόνο σύγκλεισης της βαλβίδας απόφραξης του αναπνευστήρα⁷⁸. Η αντίσταση του τραχειοσωλήνα δεν συνυπολογίσθηκε γιατί κάθε ασθενής είχε ως control τον εαυτό του.

Βάσει παλαιότερων οδηγιών⁹¹, το φίλτρο του αναπνευστικού κυκλώματος -που λειτουργεί ως ανταλλάκτης υγρασίας και θερμότητας- αφαιρούνταν από το κύκλωμα πριν τη χορήγηση του φαρμάκου και επανατοποθετούνταν περίπου 30 λεπτά μετά τη χορήγηση αυτού. Το φίλτρο αφαιρούνταν επίσης πριν από κάθε μέτρηση των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος.

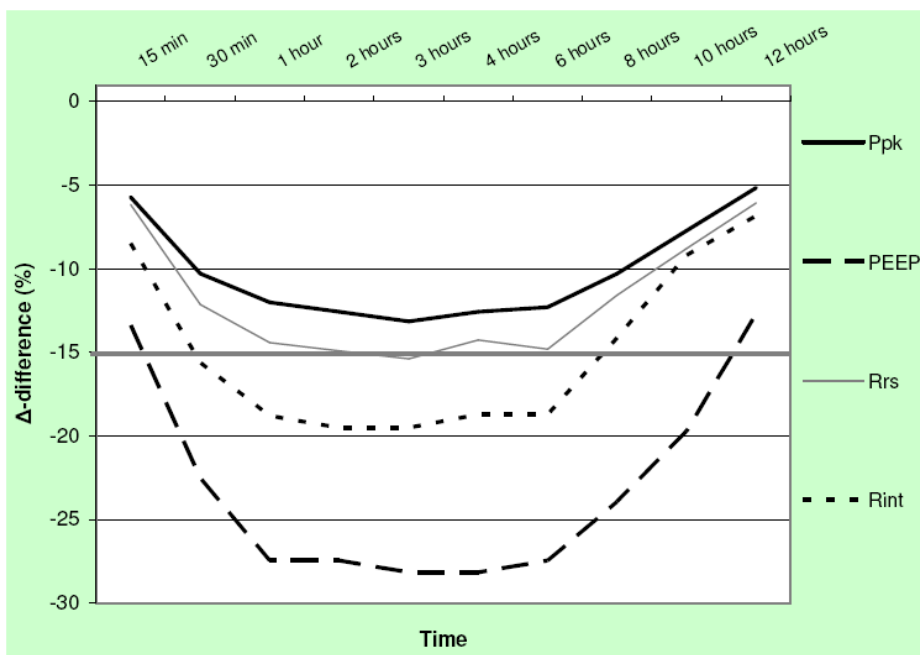
Ως δείκτης της διάρκειας της επιτευχθείσας βρογχοδιαστολής προσδιορίσθηκε το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η R_{min} παρέμεινε χαμηλότερη του 85% της αρχικής της τιμής.

Τα δεδομένα αναφορικά με την επίδραση της σαλμετερόλης επί των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος και της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της 12ωρης περιόδου μελέτης αναλύθηκαν με τη βοήθεια μη παραμετρικής μεθόδου Wilcoxon signed rank test. Η πιθανότητα ύπαρξης συσχέτισης της βρογχοδιασταλτικής απάντησης με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των ασθενών καθώς και με τις baseline μηχανικές ιδιότητές τους ελέγχθηκε με ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης (linear regression analysis) με τη χρήση συντελεστών συσχέτισης Spearman (Spearman's correlation coefficient). Τα δεδομένα

εκφράστηκαν ως μέση τιμή \pm σταθερή απόκλιση. Τιμές $p < 0.05$ θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Οι στατικές και δυναμικές πιέσεις των αεραγωγών, οι μηχανικές ιδιότητες του αναπνευστικού συστήματος καθώς και η καρδιακή συχνότητα (HR) πριν (baseline) και μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης παρατίθενται στον Πίνακα 9. Η χορήγηση 100 μg σαλμετερόλης προκάλεσε σημαντικό βαθμό ελάττωση των στατικών και δυναμικών πιέσεων των αεραγωγών, καθώς και των R_{min} , R_{max} και PEEPi (δοκιμασία Wilcoxon signed rank test). Η ελάττωση δε της R_{max} οφείλονταν κυρίως στην ελάττωση της R_{min} , ενώ η διαφορά τους ΔR παρέμεινε ουσιαστικά αμετάβλητη κατά τη διάρκεια της μελέτης. Όπως φαίνεται στα Σχήματα 20 και 21, η επίδραση της σαλμετερόλης επί της R_{min} -η οποία αντιπροσωπεύει τις αντιστάσεις των αεραγωγών- ήταν έκδηλη στα 30 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου και παρέμεινε σχετικά σταθερή για περίπου 8 ώρες. Με εξαίρεση έναν ασθενή, ο οποίος δεν παρουσίασε καμία βρογχοδιασταλτική ανταπόκριση στη σαλμετερόλη, στους εναπομείναντες 9 ασθενείς παρατηρήθηκε μέση ελάττωση της R_{min} σε σχέση με την αρχική της τιμή κατά $17.8 \pm 5.2\%$ στα 30 λεπτά. Η ελάττωση αυτή της R_{min} κορυφώθηκε στις 2 ώρες, με μέση τιμή $21.6 \pm 2.8\%$, ενώ στις 8 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου εξακολουθούσε να υφίσταται μία στατιστικά σημαντική ελάττωση της τάξης του $16.2 \pm 6.2\%$ ($p < 0.05$ για όλες τις τιμές).

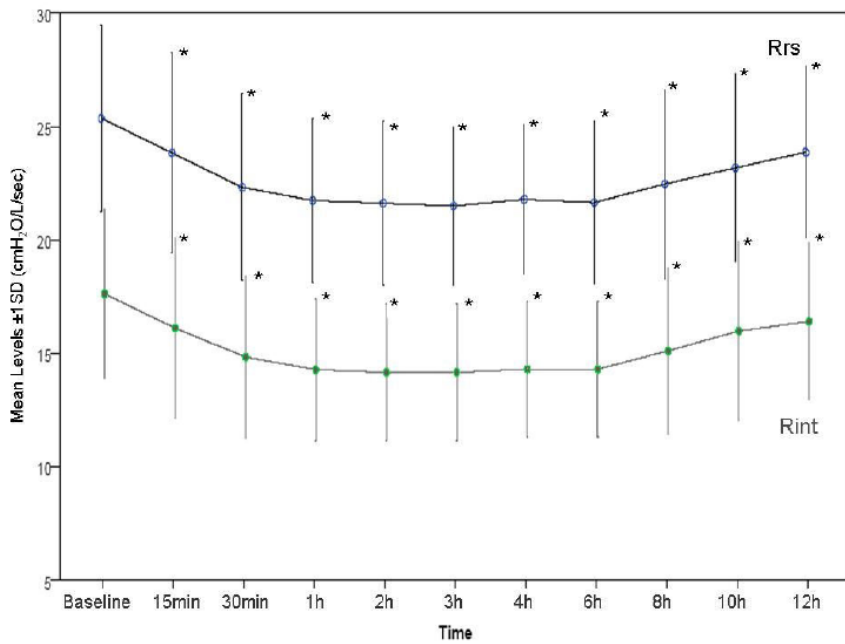


Σχήμα 20.
Ποσοστιαία μεταβολή των P_{pk} , PEEPi , R_{min} (εδώ R_{int}) και R_{max} (εδώ R_{rs}) στο σύνολο των ασθενών μετά από χορήγηση 100 μg σαλμετερόλης.

Πίνακας 9. Πιέσεις αεραγωγών, μηχανικές ιδιότητες αναπνευστικού συστήματος και καρδιακή συχνότητα πριν (baseline) και μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης

	Baseline	15 min	30 min	1 hour	2 hours	3 hours	4 hours	6 hours	8 hours	10 hours	12 hours
Ppk	35.0±5.1	33.0±5.1*	31.4±5.0*	30.8±4.8*	30.6±4.9*	30.4±4.9*	30.6±4.5*	30.7±4.6*	31.4±4.5*	32.3±4.5*	33.2±4.5*
P₁	22.3±4.1	21.4±4.3*	20.7±4.4*	20.5±4.2*	20.4±4.4*	20.2±4.1*	20.3±3.8*	20.4±3.9*	20.5±3.6*	20.9±3.7*	21.4±3.7*
Ppl	16.7±3.1	15.8±2.8*	15.3±3.1*	15.1±2.9*	15.0±3.1*	14.9±3.2*	14.9±2.8*	15.0±2.8*	15.2±2.7*	15.5±2.6*	16.0±2.7
PEEPi	7.1±1.6	6.2±1.7*	5.5±1.9*	5.2±1.8*	5.2±1.8*	5.1±1.8*	5.1±1.8*	5.2±1.9*	5.4±1.8*	5.7±1.8*	6.2±1.8*
Rmax	25.4±4.1	23.8±4.4*	22.3±4.1*	21.7±3.6*	21.6±3.6*	21.5±3.5*	21.8±3.3*	21.6±3.6*	22.5±4.2*	23.2±4.1*	23.9±3.8*
Rmin	17.6±3.7	16.1±4.0*	14.9±3.6*	14.3±3.1*	14.2±3.0*	14.2±3.0*	14.3±3.0*	14.3±3.0*	15.1±3.7*	16.0±3.9*	16.4±3.4*
ΔR	7.7±2.2	7.7±2.5	7.5±2.2	7.5±2.2	7.5±2.2	7.3±1.9	7.5±1.9	7.3±2.0	7.3±2.0	7.2±2.0	7.5±2.1
Cst,rs	54.3±9.0	54.2±9.0	53.1±7.4	52.3±7.4	53.0±7.4	53.3±7.5	53.1±7.7	52.7±6.7	52.8±6.3	52.2±5.8	52.2±5.8
HR	74.8±8.5	75.0±7.3	74.5±6.8	75.0±7.2	74.5±6.2	73.9±7.7	73.5±8.7	73.1±9.6	73.8±8.8	74.8±11.0	73.4±10.2

Οι τιμές αποτελούν μέση τιμή±σταθερή απόκλιση. *Ppk*, *P₁*, *Ppl*: δυναμικές και στατικές πιέσεις αεραγωγών κατά το τέλος της εισπνοής (cm H₂O). *Rmin*, *Rmax*: αντιστάσεις αεραγωγών και ολικές αντιστάσεις αναπνευστικού συστήματος αντίστοιχα (cm H₂O/L/sec). *ΔR*: διαφορά μεταξύ *Rmax* και *Rmin* (cm H₂O/L/sec). *Cst,rs*: στατική τελικο-εισπνευστική ενδοτικότητα αναπνευστικού συστήματος (ml/cm H₂O). *PEEPi*: ενδογενής θετική τελικο-εκπνευστική πίεση (cm H₂O). *HR*: καρδιακή συχνότητα (σφύξεις/λεπτό). *: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχική τιμή.



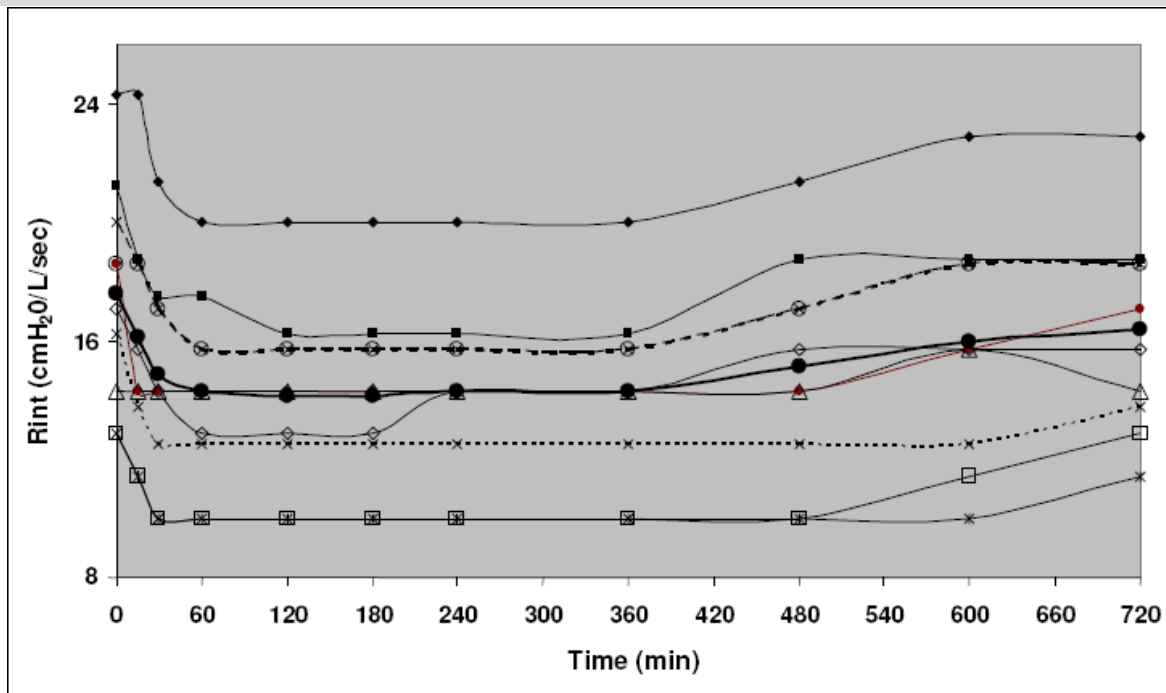
Σχήμα 21.

Μέσες τιμές \pm 1 SD των R_{max} (εδώ R_{rs}) και R_{min} (εδώ R_{int}) πριν και έως και 12 ώρες μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης.

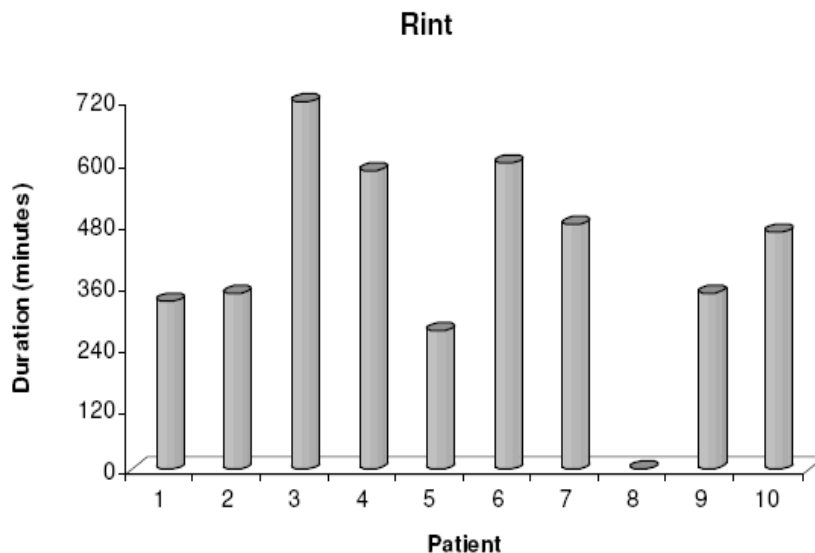
*: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχική (baseline) τιμή.

Η μεταβολή των τιμών της R_{min} συνεπεία της χορήγησης σαλμετερόλης για κάθε ασθενή ξεχωριστά παρατίθεται στο Σχήμα 22, ενώ στο Σχήμα 23 απεικονίζεται για κάθε ασθενή χωριστά το χρονικό διάστημα κατά το οποίο η R_{min} παρέμεινε χαμηλότερη του 85% της αρχικής της τιμής, δηλαδή η διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

Σχήμα 22. Μεταβολή της R_{min} (εδώ R_{int}) μετά από 100μg σαλμετερόλης για κάθε ασθενή ξεχωριστά. Μέση τιμή συνόλου ασθενών: κλειστοί κύκλοι συνδεδεμένοι με παχιά συνεχή γραμμή.



Στο Σχήμα αυτό διαπιστώνει κανείς ότι ένας ασθενής εξακολούθησε να εμφανίζει βρογχοδιασταλτική απάντηση στις 12 ώρες από τη χορήγηση, ενώ σε τέσσερις ασθενείς παρατηρήθηκε σημαντικού βαθμού απάντηση διάρκειας 8 ωρών. Τρεις ασθενείς εμφάνισαν βρογχοδιασταλτική απάντηση διάρκειας 6 ωρών και ένας ασθενής απάντηση διάρκειας 4 ωρών, ενώ -όπως προαναφέρθηκε- ένας ασθενής δεν ανταποκρίθηκε καθόλου στη χορήγηση σαλμετερόλης. Οι δε μεταβολές της PEEPi και της Rmax ακολούθησαν την πορεία της Rmin.



Σχήμα 23.

Διάρκεια βρογχοδιασταλτικής απάντησης [Rmin (εδώ Rint) <85% baseline Rmin] για κάθε ένα εκ των 10 ασθενών ξεχωριστά.

Η επίδραση της σαλμετερόλης επί της ανταλλαγής αερίων ήταν άνευ κλινικής σημασίας. Ειδικότερα, η μεταβολή της PaO₂ σε σχέση με την αρχική της τιμή στις 4, 8 και 12 ώρες από τη χορήγηση του φαρμάκου ανήλθε αντιστοίχως σε 0.9±2.8, 1.3±3.4 και 2.4±4.9 mm Hg (p>0.05 για όλες τις τιμές, δοκιμασία Wilcoxon signed rank test). Όσον αφορά δε την PaCO₂, παρατηρήθηκε μία μικρού βαθμού -πλην όμως στατιστικά σημαντική- ελάττωσή της σε σχέση με την αρχική της τιμή (-2.8±1.3, -3.7±1.7 και -4.1±2 mm Hg στις 4, 8 και 12 ώρες αντίστοιχα, p<0.05 για όλες τις τιμές, δοκιμασία Wilcoxon signed rank test), οφειλόμενη στη βελτίωση του κυψελιδικού αερισμού ως αποτέλεσμα της προκληθείσας βρογχοδιαστολής. Όπως διαπιστώνεται και στον Πίνακα 9 δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές της ενδοτικότητας (Cst,rs) και της καρδιακής συχνότητας κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης του αρτηριακού αίματος (SaO₂) παρέμεινε επίσης σταθερός καθόλη τη διάρκεια της μελέτης.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ η χορήγηση του μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλμετερόλη σε δόση 100 μg μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου συνοδεύθηκε από σημαντικό βαθμό βρογχοδιασταλτική απάντηση, αφού προκάλεσε στατιστικά σημαντική και εμμένουσα ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων. Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μέγιστη ελάττωση της R_{min} κατά 21.6% και της R_{max} κατά 16.2% σε σχέση με τις αντίστοιχες τιμές τους προ της χορήγησης του φαρμάκου. Οι τιμές αυτές είναι απολύτως συγκρίσιμες με τις αντίστοιχες τιμές προηγούμενων μελετών χορήγησης βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ^{46-49,51,52,64,65}, γεγονός που υποδηλώνει ότι η σαλμετερόλη προκάλεσε βρογχοδιαστολή σε επίπεδο κεντρικών αεραγωγών, κατά τρόπο παρόμοιο με εκείνο που παρατηρήθηκε στις προαναφερθείσες μελέτες με τη σαλβουταμόλη. Όσον αφορά δε τις εκπνευστικές αντιστάσεις, αν και δεν προσδιορίστηκαν στην παρούσα μελέτη, αυτές πιθανότατα ελαττώθηκαν μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης, όπως υποδεικνύεται από τη σημαντική ελάττωση της PEEP_i και της P_{plateau}, που αποτελούν έμμεσους δείκτες της δυναμικής υπερδιάτασης.

Πέραν τούτου, η παρούσα μελέτη έδειξε ότι η έναρξη της βρογχοδιασταλτικής δράσης της σαλμετερόλης παρατηρήθηκε ήδη στα 30 λεπτά από τη χορήγηση του φαρμάκου. Όσον αφορά δε τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής δράσης της σαλμετερόλης, μπορεί μεν να παρατηρήθηκε υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των διαφόρων ασθενών, στην πλειονότητα όμως αυτών το προκληθέν βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα παρέμεινε σταθερό για περίπου 6 ώρες.

Αποτελεί αξιοσημείωτο γεγονός ότι η μελέτη της βρογχοδιασταλτικής δράσης των β2-αγωνιστών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ έχει περιορισθεί σχεδόν αποκλειστικά στον βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή σαλβουταμόλη. Ενώ λοιπόν η βρογχοδιασταλτική δράση της σαλμετερόλης έχει μελετηθεί σε αυτόματα αναπνέοντες, σταθερούς ασθενείς με ΧΑΠ⁷⁰⁻⁷³ -όπου έχει αποδειχθεί ότι διαθέτει διάρκεια δράσης έως και 12 ώρες, υπερτερώντας ως εκ τούτου εμφανώς έναντι των βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστών- δεν υπάρχουν καθόλου δεδομένα αναφορικά με τη βρογχοδιασταλτική δράση της σαλμετερόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ. Η παρούσα λοιπόν εργασία αποτελεί την πρώτη μελέτη της επίδρασης ενός μακράς διάρκειας δράσης β2-αγωνιστή επί των μηχανικών ιδιοτήτων του αναπνευστικού συστήματος καθώς και επί της δυναμικής υπερδιάτασης μηχανικά αεριζόμενων ασθενών με ΧΑΠ.

Η παρούσα μελέτη εμφανίζει αναπόφευκτα και ορισμένες αδυναμίες, οι οποίες θα αποτελέσουν αντικείμενο συζήτησης στη συνέχεια. Καθότι η βέλτιστη δόση των εισπνεόμενων β2-αγωνιστών σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ δεν έχει προσδιορισθεί επακριβώς και δεδομένου ότι έχει διαπιστωθεί μειωμένη εναπόθεση των φαρμάκων αυτών στο κατώτερο αναπνευστικό μηχανικά αεριζόμενων ασθενών, στις αρχές της δεκαετίας του '90 προτάθηκε η χορήγηση υψηλότερων δόσεων για τη συγκεκριμένη κατηγορία ασθενών⁹⁸. Μετέπειτα μελέτες της σχέσης δόσης-ανταπόκρισης για τη σαλβουταμόλη κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μία δόση της τάξης των 400 μg εξασφαλίζει το βέλτιστο συνδυασμό βρογχοδιασταλτικής δράσης και ασφάλειας σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ^{52,68}, καθότι μεγαλύτερες δόσεις φάνηκε απλά να αυξάνουν τις παρενέργειες του φαρμάκου (π.χ. ταχυκαρδία), χωρίς να προσφέρουν πρόσθετη βρογχοδιασταλτική δράση⁵². Στην περίπτωση της σαλμετερόλης, ωστόσο, εξαιτίας της παντελούς έλλειψης αντίστοιχων δεδομένων επελέγη αυθαίρετα η δόση των 100 μg βάσει των αποτελεσμάτων των μελετών δόσης-ανταπόκρισης της σαλβουταμόλης, όπου η χορηγούμενη δόση του φαρμάκου ήταν η διπλάσια της συνιστώμενης για μη διασωληνωμένους ασθενείς. Το γεγονός αυτό βεβαίως δεν αποκλείει το ενδεχόμενο σε ατομικό επίπεδο να απαιτούνται μεγαλύτερες δόσεις για την επίτευξη μέγιστης βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Για παράδειγμα, δεν είναι γνωστό αν ο ασθενής #8 θα απαντούσε σε υψηλότερη δόση σαλμετερόλης. Ως εκ τούτου, οφείλουμε να παραδεχθούμε ότι η απουσία σχετικών μελετών δόσης-ανταπόκρισης καθώς και φαρμακοκινητικών δεδομένων αναφορικά με τη χορήγηση σαλμετερόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ επιβάλλει περιορισμούς στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων μας.

Σε μη διασωληνωμένους, αυτόματα αναπνέοντες ασθενείς με ΧΑΠ η χορήγηση 50 μg σαλμετερόλης προκαλεί βρογχοδιασταλτική απάντηση διάρκειας τουλάχιστον 12 ωρών⁷⁰⁻⁷³. Στην πλειονότητα όμως των δικών μας ασθενών η προκληθείσα βρογχοδιασταλτική απάντηση παρέμεινε σταθερή για περίπου 6 ώρες, υποδηλώνοντας ελάττωση της διάρκειας της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε συνθήκες επεμβατικού μηχανικού αερισμού. Το εύρημα αυτό θα μπορούσε να αποδοθεί στην ελαττωμένη βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου, φαινόμενο το οποίο περιγράφηκε για τη σαλβουταμόλη από τους Duarte και συνεργάτες³⁹. Πέραν τούτου, για τους βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστές έχει περιγραφεί το φαινόμενο της ελάττωσης της διάρκειας του βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος επί έξαρσης ΧΑΠ⁹⁹. Η μειωμένη εναπόθεση και απορρόφηση του φαρμάκου σε συνθήκες βρογχόσπασμου συνεπεία φλεγμονής των αεραγωγών έχει προταθεί ως ένας πιθανός

υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός¹⁰⁰, φαινόμενο το οποίο θα μπορούσε να ισχύει και στην περίπτωση των δικών μας ασθενών.

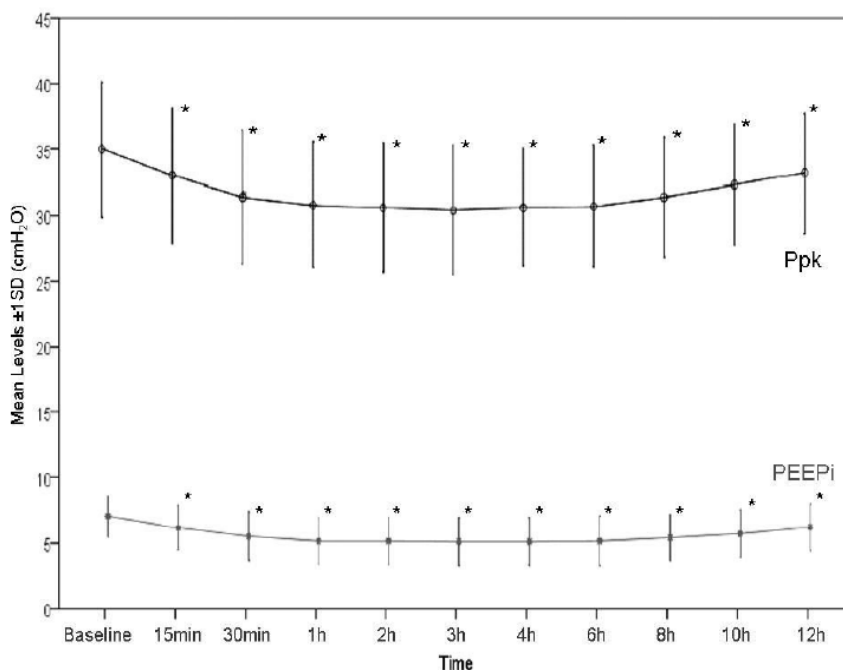
Η προποφόλη σε bolus ενδοφλέβια χορήγηση φαίνεται να διαθέτει κάποιου βαθμού βρογχοδιασταλτικές ιδιότητες⁸⁶ και κατά συνέπεια δεν μπορεί να αποκλεισθεί εντελώς το ενδεχόμενο ένα μέρος του παρατηρηθέντος βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος να οφείλεται σε αυτήν. Οι ασθενείς μας ωστόσο ελάμβαναν συνεχή ενδοφλέβια έγχυση προποφόλης σε σταθερή δόση για τουλάχιστον ένα 24ωρο πριν την ένταξή τους στη μελέτη, οπότε η πιθανότητα επηρεασμού των αποτελεσμάτων μας από την προποφόλη θα πρέπει να θεωρείται απομακρυσμένη.

Όπως αναφέρθηκε ήδη παραπάνω, η ανταπόκριση των ασθενών στη χορήγηση σαλμετερόλης παρουσίασε σημαντικό βαθμό διακύμανση τόσο ως προς τη διάρκεια όσο και ως προς το μέγεθός της. Πέραν τούτου δε, η ανταπόκριση αυτή ήταν μη προβλέψιμη, καθότι ούτε τα δημογραφικά των ασθενών, ούτε οι αρχικές μηχανικές τους ιδιότητες αλλά ούτε και το μέγεθος της «οξείας» βρογχοδιασταλτικής απάντησης (δηλ. στα 30 λεπτά από τη χορήγηση σαλμετερόλης) δεν ήταν παράμετροι ικανοί να προβλέψουν τη διάρκεια της προκύπτουσας βρογχοδιασταλτικής απάντησης. Το φαινόμενο της διακύμανσης της βρογχοδιασταλτικής απάντησης σε εισπνεόμενους β2-αγωνιστές μεταξύ διαφορετικών ατόμων αποτελεί γνωστή οντότητα, αφού έχει διαπιστωθεί ότι η διακύμανση αυτή καθορίζεται από διάφορους παράγοντες, όπως η ηλικία¹⁰¹, το κάπνισμα¹⁰² και ο βαθμός περιορισμού της εκπνευστικής ροής¹⁰³. Πέραν τούτου, την τελευταία διετία συζητείται ολοένα και περισσότερο η πιθανή συμβολή γενετικών παραγόντων -όπως οι πολυμορφισμοί του γονιδίου του β-αδρενεργικού υποδοχέα- στον καθορισμό της βρογχοδιασταλτικής απάντησης ασθενών με ΧΑΠ¹⁰⁴. Οι παρατηρήσεις αυτές προς το παρόν περιορίζονται στους βραχείας διάρκειας δράσης β2-αγωνιστές και σε ασθενείς εκτός ΜΕΘ, αλλά εφόσον επιβεβαιωθούν μελλοντικά από μεγαλύτερες μελέτες, θα είχαν ενδιαφέρουσες επιπτώσεις αναφορικά με την εξατομίκευση της βρογχοδιασταλτικής αγωγής.

Στην παρούσα μελέτη ορίσθηκε ως σημαντική βρογχοδιασταλτική απάντηση μία ελάττωση της Rmin κατά 15% σε σχέση με την αρχική της τιμή. Αν και δεν έχει καθιερωθεί κάποια συγκεκριμένη τιμή «ουδός», οι παλαιότερες μελέτες υπέδειξαν ότι μία ελάττωση της Rmax ή της Rmin > 10% σε σχέση με την αρχική τους τιμή αποτελούν δείκτες σημαντικής βρογχοδιασταλτικής απάντησης^{46-49,52,68,95}. Οι Dhand και συνεργάτες⁵² μελέτησαν τη μεταβλητότητα της Rmin σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με ΧΑΠ για διάστημα 1 ώρας και διαπίστωσαν ότι ο συντελεστής μεταβλητότητας μεταξύ των ασθενών κυμάνθηκε από 1.6 έως 3.9%. Μολονότι ο αντίστοιχος συντελεστής για διάστημα 12 ωρών δεν είναι γνωστός,

μία πτώση της R_{min} κατά τουλάχιστον 15% σε σχέση με την αρχική της τιμή μάλλον αποτελεί δείκτη βρογχοδιασταλτικής απάντησης, αφού μεταβολή τέτοιας τάξης μεγέθους δύσκολα μπορεί να αποδοθεί στη φυσιολογική μεταβλητότητα του εύρους των αεραγωγών.

Κατά συνέπεια, σύμφωνα με τα ευρήματα της παρούσας μελέτης δεν δυνάμεθα να προτείνουμε ένα συγκεκριμένο και σταθερό μεσοδιάστημα μεταξύ των διαδοχικών δόσεων σαλμετερόλης σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ. Αντί της εφαρμογής ενός μοναδικού και ενιαίου δοσολογικού σχήματος, ως προτιμότερη μέθοδος προτείνεται η εξατομίκευση του μεσοδιαστήματος χορήγησης, η οποία θα στηρίζεται στην παρακολούθηση συγκεκριμένων «δεικτών» της βρογχοδιασταλτικής απάντησης, χωρίς να έχει αποσαφηνισθεί πλήρως ποιοι είναι οι καταλληλότεροι για αυτό το σκοπό δείκτες.



Σχήμα 24.

Μέσες τιμές \pm 1 SD των P_{peak} και $PEEPI$ πριν και έως και 12 ώρες μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης.

*: Στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την αρχική (baseline) τιμή.

Ένας τέτοιος δείκτης θα μπορούσε π.χ. να είναι η μεταβολή της P_{peak} , αφού -όπως φαίνεται στο Σχήμα 24- παρατηρήθηκε μία πτώση της τιμής της P_{peak} κατά σχεδόν 4 cm H₂O στα 30 λεπτά μετά τη χορήγηση σαλμετερόλης, μία μεταβολή που θα μπορούσε να θεωρηθεί κλινικά σημαντική και η οποία είναι εύκολα ανιχνεύσιμη παρά την κλίνη του ασθενούς.

Συνοψίζοντας, η παρούσα μελέτη αποδεικνύει ότι σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, οι 4 εισπνοές σαλμετερόλης -χορηγούμενες με ΔΣ και αεροθάλαμο- προκαλούν σημαντικό βαθμού βρογχοδιασταλτική απάντηση. Όσον αφορά δε τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης, παρατηρήθηκε μη προβλέψιμη, υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα. Αντ'αυτού, το

μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει συγκεκριμένων δεικτών βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

- Σε μηχανικά αεριζόμενους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ, η χορήγηση σαλβουταμόλης με ΔΣ και αεροθάλαμο οδηγεί σε σημαντική ελάττωση των εισπνευστικών αντιστάσεων (R_{min} και R_{max}).
- Η ελάττωση των ολικών αντιστάσεων του αναπνευστικού συστήματος (R_{max}) συνεπεία χορήγησης βρογχοδιασταλτικών μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου οφείλεται κυρίως στην ελάττωση των αντιστάσεων των αεραγωγών (R_{min}) ενώ η διαφορά τους (ΔR) παραμένει αμετάβλητη. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η δράση των βρογχοδιασταλτικών -όταν χορηγούνται με ΔΣ και αεροθάλαμο- αφορά κυρίως τον τόνο των λείων μυϊκών ινών των μεγάλων αεραγωγών.
- Σε διασωληνωμένους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ η χορήγηση 600 μg σαλβουταμόλης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου οδηγεί σε σημαντική βρογχοδιασταλτική απάντηση, η οποία είναι εμφανής στα 15 λεπτά μετά τη χορήγησή της και διαρκεί περίπου 3 ώρες. Όσον αφορά δε τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης, παρατηρήθηκε μη προβλέψιμη, υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα.
- Υπό την προϋπόθεση ότι εφαρμόζεται ορθή τεχνική χορήγησης, η ύπαρξη αναπνευστικών προσπαθειών του ασθενούς κατά τη διάρκεια μοντέλου υποστηριζόμενου μηχανικού αερισμού τύπου *pressure support* δεν επηρεάζει την αποτελεσματικότητα της χορηγούμενης σαλβουταμόλης.
- Σε διασωληνωμένους ασθενείς με έξαρση ΧΑΠ η χορήγηση 100 μg σαλμετερόλης μέσω ΔΣ και αεροθαλάμου, οδηγεί σε σημαντική βρογχοδιασταλτική απάντηση, η οποία είναι εμφανής στα 30 λεπτά μετά τη χορήγησή της και διαρκεί περίπου 6 ώρες. Όσον αφορά δε τη διάρκεια της βρογχοδιασταλτικής απάντησης, παρατηρήθηκε μη προβλέψιμη, υψηλού βαθμού διακύμανση μεταξύ των ασθενών, γεγονός το οποίο δεν επιτρέπει την έκδοση συγκεκριμένων οδηγιών αναφορικά με το βέλτιστο δοσολογικό σχήμα. Αντ'αυτού, το μεσοδιάστημα μεταξύ των δόσεων θα πρέπει να εξατομικεύεται βάσει συγκεκριμένων δεικτών βρογχοδιασταλτικής απάντησης.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pepe PE, Marini JJ. Occult positive end-expiratory pressure in mechanically ventilated patients with airflow obstruction. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 166-170.
2. Fleury B, Murciano D, Talamo C, Aubier M, Pariente R, Milic-Emily J. Work of breathing in patients with chronic obstructive pulmonary disease in acute respiratory failure. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 822-827.
3. Bates JHT, Rossi A, Milic-Emili J. Analysis of the behaviour of the respiratory system with constant inspiratory flow. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1840-1848.
4. Marini JJ. Should PEEP be used in airflow obstruction? (Editorial). *Am Rev Respir Dis* 1989; 140: 1-3.
5. Rossi A, Polese G, Brandi G, Conti G. Intrinsic positive end-expiratory pressure (PEEPi). *Intensive Care Med* 1995; 21: 522-536.
6. Younes M. Load responses, dyspnea and respiratory failure. *Chest* 1990; 97 (Suppl): 59-68.
7. Roussos C, Macklem PT. The respiratory muscles. *N Engl J Med* 1982; 307: 786-797.
8. Tobin MJ. Respiratory muscles in disease. *Clin Chest Med* 1988; 9: 263-286.
9. Roussos C, Campbell EJM. Respiratory muscles energetics. In: Macklem PT, Mead J, eds. *Handbook of Physiology: The Respiratory System. Mechanics of Breathing*. Vol 2. Bethesda MD, American Physiological Society, 1986; pp. 481-509.
10. Georgopoulos D, Burchardi H. Ventilatory strategies in adult patients with status asthmaticus. *Eur Respir Mon* 1998; 8: 45-83.
11. Gay PC, Rodarte JR, Tayyab M, Hubmayr RD. Evaluation of bronchodilator responsiveness in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1987; 136: 880-885.
12. Mancebo J, Amaro P, Lorino H, Lemaire F, Harf A, Brochard L. Effects of albuterol inhalation on the work of breathing during weaning from mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 95-100.
13. Dhand R, Tobin MJ. Inhaled bronchodilator therapy in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 3-10.
14. Dhand R, Tobin MJ. Bronhodilator delivery with metered-dose inhalers in mechanically ventilated patients. *Eur Respir J* 1996; 9: 585-595.

15. Summer W, Elston R, Tharpe L, Nelson S, Haponik EF. Aerosol bronchodilator delivery methods: relative impact on pulmonary function and cost of respiratory care. *Arch Intern Med* 1989; 149: 618-623.
16. Bowton DL, Goldsmith WM, Haponik EF. Substitution of metered – dose inhalers for hand nebulizers: success and cost-saving in a large, acute care hospital. *Chest* 1998; 101: 305-308.
17. Alvine GF, Rodgers P, Fitzsimmons KM, Ahrens RC. Disposable jet nebulizers; how reliable are they? *Chest* 1992; 101: 316-319.
18. Hamill RJ, Houston ED, Georghiou PR. An outbreak of *Burkholderia* (formerly *Pseudomonas*) cepacia respiratory track colonization and infection associated with nebulized albuterol therapy. *Ann Intern Med* 1995; 122: 762-766.
19. Beaty CD, Ritz R, Benson M. Continuous in-line nebulizers complicate pressure support ventilation. *Chest* 1989; 96: 1360-1363.
20. Hess D. Aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation. Nebulizer or inhaler? *Chest* 1991; 100: 1103-1104.
21. Kacmarek RM, Hess D. The interface between patient and aerosol generator. *Respir Care* 1991; 36: 952-976.
22. Dolovich M. Physical principles underlying aerosol therapy. *J Aerosol Med* 1989; 2: 171-186.
23. Diot P, Morra L, Smaldone GC. Albuterol delivery in a model of mechanical ventilation: comparison of metered-dose inhaler and nebulizer efficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1391-1394.
24. Fink JB, Dhand R, Grychowski J, Fahey PJ, Tobin MJ. Reconciling in vitro and in vivo measurements of aerosol delivery from a metered-dose inhaler during mechanical ventilation and defining efficiency enhancing factors. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 63-68.
25. Fink JB, Dhand R, Duarte AG, Jenne JW, Tobin MJ. Deposition of aerosol from metered - dose inhaler during mechanical ventilation: an in vitro model. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 382-387.
26. Fink J, Dhand R, Fahey P, Tobin MJ. Exhaled aerosol accounts for differences between in vitro and in vivo delivery from a metered – dose inhaler during mechanical ventilation (abstract). *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: A 377.
27. Kim CS, Trujillo D, Sackner MA. Size aspects of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1985; 132: 137-142.

28. Svartengren M, Anderson M, Philipson K, Camner P. Human lung deposition of particles suspended in air or in helium/oxygen mixture. *Exp Lung Res* 1989; 15: 575-585.
29. Goode ML, Fink JB, Dhand R, Tobin MJ. Improvement in aerosol delivery with helium-oxygen mixtures during mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 109-114.
30. Ahrens RC, Ries RA, Pependorf W, Wiese JA. The delivery of therapeutic aerosols through endotracheal tubes. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2: 19-26.
31. Crogan SJ, Bishop MJ. Delivery efficiency of metered-dose aerosols given via endotracheal tube. *Anesthesiology* 1989; 70: 1008-1010.
32. O’Riordan TG, Greco MJ, Perry RJ, Smaldone GC. Nebulizer function during mechanical ventilation. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1117-1122.
33. Harvey CJ, O’Doherty MJ, Page CJ, Thomas SHL, Nunan TO, Treacher DF. Effect of a spacer on pulmonary aerosol deposition from a jet nebulizer during mechanical ventilation. *Thorax* 1995; 50: 50-53.
34. Hughes JM, Saez J. Effects of nebulizer mode and deposition in a mechanical ventilator circuit on dose efficiency. *Respir Care* 1987; 32: 1131-1135.
35. Bishop MJ, Larson RP, Buschman DL. Metered-dose inhaler aerosol characteristics are affected by the endotracheal tube actuator/adaptor used. *Anesthesiology* 1990; 73: 1263-1265.
36. Rau JL, Harwood RJ, Groff JL. Evaluation of a reservoir device for metered-dose bronchodilator delivery to intubated adults: an in vitro study. *Chest* 1992; 102: 924-930.
37. Fuller HD, Dolovich MB, Turpie FH, Newhouse MT. Efficiency of bronchodilator aerosol delivery to the lungs from the metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients: a study comparing four different actuator devices. *Chest* 1994; 105: 214-218.
38. Marik P, Hogan J, Krikorian J. A comparison of bronchodilator therapy delivered by nebulization and metered-dose inhaler in mechanically ventilated patients. *Chest* 1999; 115: 1653-1657.
39. Duarte AG, Dhand R, Ralston R, Fink J, Fahey P, Tobin MJ, Jenne JW. Serum albuterol levels in mechanically ventilated patients and healthy subjects after metered-dose inhaler administration. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1658-1663.

40. O’Riordan TG, Palmer LB and Smaldone GC. Aerosol deposition in mechanically ventilated patients: optimizing nebulizer delivery. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 214-219.
41. Fuller HD, Dolovich MB, Postmituck G, Pack WW, Newhouse MT. Pressurized aerosol versus jet aerosol delivery to mechanically ventilated patients: comparison of dose to the lungs. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 440-444.
42. Newman SP. Therapeutic aerosol deposition in man. In: Moren F, Dolovich MB, Newhouse MT, Newman SP (editors). *Aerosols in Medicine*, 2nd rev. ed. Elsevier, Amsterdam 1983; 375-399.
43. Gupta RN, Fuller HD, Dolovich MB. Optimization of a column liquid chromatographic procedure for the determination of plasma salbutamol concentration. *J Chromatog B Biomed Appl* 1994; 654: 205 -211.
44. MacIntyre NR, Brougher P, Hess D, Newhouse MT, Pierson DJ, Ziment I. AARC aerosol consensus statement-1991. *Respir Care* 1991; 36: 916-921.
45. Hess DR, Dillman C, Kacmarek RM: In vitro evaluation of aerosol bronchodilator delivery during mechanical ventilation: pressure control versus volume control ventilation. *Intensive Care Med* 2003; 29: 1145-1150.
46. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Askitopoulou E, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of end-inspiratory pause. *Eur Respir J* 1998; 12: 165-169.
47. Mouloudi E, Katsanoulas K, Anastasaki M, Hoing S, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of tidal volume. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1215-1221.
48. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients: influence of flow pattern. *Eur Respir J* 2000; 16: 263-268.
49. Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D. Effect of inspiratory flow rate on b2 - agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive Care Med* 2001; 27: 42-46.
50. Manthous CA, Hall JB, Schmidt GA, Wood LD: Metered - dose inhaler versus nebulized albuterol in mechanically ventilated patients. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1567-1570.

51. Dhand R, Jubran A, Tobin MJ. Bronchodilator delivery by metered-dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1827-1833.
52. Dhand R, Duarte AG, Jubran A, et al. Dose-response to bronchodilator delivered by metered dose inhaler in ventilator-supported patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 388-393.
53. Jackson AC, Milhorn HT Jr, Norman JR. A re-evaluation of the interrupter technique for airway resistance measurement. *J Appl Physiol* 1974; 36: 264-268.
54. Rossi A, Gottfried SB, Higgs BD, Zocchi L, Grassino A, Milic-Emili J. Respiratory mechanics in mechanically ventilated patients with respiratory failure. *J Appl Physiol* 1985; 58: 1849-1858.
55. Georgopoulos D, Giannouli E, Patakas D. Effects of extrinsic positive end-expiratory pressure on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 1993; 19: 197-203.
56. Dawson SV, Elliott EA: Wave-speed limitation on expiratory flow-a unifying concept. *Am Rev Respir Dis* 1997; 140: 1-3.
57. Gay PC, Patel HG, Nelson SB, Gilles B, Hubmayr RD. Metered-dose inhalers for bronchodilator delivery in intubated, mechanically ventilated patients. *Chest* 1991; 99: 66-71.
58. Georgopoulos D, Mitrouska I, Markopoulou K, Patakas D, Anthonisen NR. Effects of breathing pattern on mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease and dynamic hyperinflation. *Intensive Care Med* 1995; 21: 880-886.
59. Georgopoulos D, Brochard L. Ventilatory strategies in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir Mon* 1998; 8: 12-44.
60. Leatherman JW, Ravencraft SA, Iber C, Davies S. Does measured auto-PEEP accurately reflect the degree of dynamic hyperinflation during mechanical ventilation of status asthmaticus? *Am Rev Respir Dis* 1993; 147: A 877.
61. Marini JJ. Lung mechanics at the bedside. *Respir Care* 1990; 35: 669-696.
62. Maltais F, Reissmann H, Navalesi P, Hernandez P, Gurshaney A, Ranieri VM et al. Comparison of static and dynamic measurements of intrinsic PEEP in mechanically ventilated patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150 (5 Pt 1): 1318-1324.

63. Tobin MJ. Monitoring respiratory mechanics in spontaneously breathing patients. In: Tobin MJ (ed.) Principles and practice of intensive care monitoring. McGraw-Hill Inc, Health Professions Division. 1998; pp: 617-654.
64. Fernandez A, Lazaro A, Garcia A, Aragon C, Cerda E. Bronchodilators in patients with obstructive pulmonary disease on mechanical ventilation: utilization of metered-dose inhalers. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 164-168.
65. Manthous, CA, Chatila W, Schmidt GA, Hall JB. Treatment of bronchospasm by metered-dose inhaler albuterol in mechanically ventilated patients. *Chest* 1995; 107: 210-213.
66. Guerin G, Chevre A, Dessirier P, Poncet T, Becquemin M-H, Dequin PF et al. Inhaled fenoterol-ipratropium bromide in mechanically ventilated patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1036-1042.
67. Wilson A. Aerosol dynamics and delivery systems. In: Jenne JW, Murphy S (eds). *Drug therapy for asthma*. New York: Marcel Dekker, 1987: 389-411.
68. Duarte AG, Momii K, Bidani A. Bronchodilator therapy with metered-dose inhaler and spacer versus nebulizer in mechanically ventilated patients: comparison of magnitude and duration of response. *Respir Care* 2000; 45: 817-823.
69. Mouloudi E, Katsanoulas K, Hoing S, Prinianakis G, Zeaki M, Georgopoulos D. Duration of effect of bronchodilator delivered by metered dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients. *Intensive CareMed* 1999; 25: (Supplement 1): S129.
70. Celik G, Kayacan O, Beder S, Durmaz G. Formoterol and salmeterol in partially reversible chronic obstructive pulmonary disease: a crossover, placebo-controlled comparison of onset and duration of action. *Respiration* 1999; 66: 434-439.
71. Cazzola M, Matera MG, Santangelo G, Vinciguerra A, Rossi F, D'Amato G. Salmeterol and formoterol in partially reversible severe chronic obstructive pulmonary disease: a dose-response study. *Respir Med* 1995; 89: 357-362.
72. Rennard SI, Anderson W, ZuWallack R, Broughton J, Bailey W, Friedman M, Wisniewski M, Rickard K. Use of a long-acting inhaled β_2 -adrenergic agonist, salmeterol xinafoate, in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 1087-1092.

73. Mahler DA, Donohue JF, Barbee RA, Goldman MD, Gross NJ, Wisniewski ME, Yancey SW, Zakes BA, Rickard KA. Efficacy of salmeterol xinafoate in the treatment of COPD. *Chest* 1999; 115: 957-965.
74. Georgopoulos D, Mouloudi E, Kondili E, Klimathianaki M. Bronchodilator delivery with metered-dose inhaler during mechanical ventilation. *Crit Care* 2000; 4: 227-234.
75. Fok TF, Al-Essa M, Monkman S, Dolovich M, Girard L, Coates G, et al. Delivery of metered-dose inhaler aerosols to paralyzed and nonparalyzed rabbits. *Crit Care Med* 1997; 25: 140-144.
76. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease. ERS consensus statement. *Eur Respir J* 1995; 8: 1938-1420.
77. Prechter CG, Nelson SB, Hubmayr RD. The ventilatory recruitment threshold for carbon dioxide. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 758-764.
78. Kochi T, Okubo S, Zin W, Milic-Emili J. Flow and volume dependence of pulmonary mechanics in anaesthetised cats. *J Appl Physiol* 1988; 64: 441-450.
79. Corris PA, Neville E, Nariman S, Gibson GJ. Dose response study of inhaled salbutamol powder in chronic airflow obstruction. *Thorax* 1983; 38: 292-296.
80. Vathenen AS, Britton JR, Ebdon P, Cookson JB, Wharrad HJ, Tattersfield AE. High dose inhaled albuterol in severe chronic airflow limitation. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138: 850-855.
81. Georgopoulos D, Rossi A. Invasive mechanical ventilation in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. In: Siafakas NM, Anthonisen NR, Georgopoulos D (eds). *Acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease*. New York, Basel: Marcel Dekker, 2004; pp. 425-473.
82. Calfee CS, Matthay MA. Recent advances in mechanical ventilation. *Am J Med* 2005; 118: 584-591.
83. Sassoon CS, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 626-632.
84. Ramsay MA, Savege TM, Simpson BR, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *BMJ* 1974; 2: 656-659.

85. Nava S, Karakurt S, Rampulla C, Braschi A, Fanfulla F: Salbutamol delivery during non-invasive mechanical ventilation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a randomized, controlled study. *Intensive Care Med* 2001; 27: 1627-1635.
86. Conti G, Dell'Utri D, Vilardi V, De Blasi P, Pelaia P, Antonelli M, Bufi M, Rosa G, Gasparetto A: Propofol induces bronchodilation in mechanically ventilated chronic obstructive pulmonary disease (COPD) patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993; 37: 105-109.
87. Cheng EY, Mazzeo AJ, Bosnjak ZJ, Coon RL, Kampine JP: Direct relaxant effects of intravenous anesthetics on airway smooth muscle. *Anesth Analg* 1996; 83: 162-168.
88. Arain SR, Navani A, Ebert TJ: The effects of thiopental and generic and nongeneric propofol on respiratory resistance during anesthetic induction in patients with reactive airways. *J Clin Anesth* 2002; 14: 257-261.
89. Frenkel C, Schuettler J, Ihmsen H, Heye H, Rommelsheim K: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of propofol/alfentanil infusions for sedation in ICU patients. *Intensive Care Med* 1995; 21: 981-988.
90. Schuettler J, Ihmsen H: Population pharmacokinetics of propofol: a multicenter study. *Anesthesiology* 2000; 92: 727-738.
91. Dhand R: Inhalation therapy with metered-dose inhalers and dry powder inhalers in mechanically ventilated patients. *Respir Care* 2005; 50:1331-1334; discussion 1334-1335.
92. Dhand R: Basic techniques for aerosol delivery during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004; 49: 611-622.
93. Duarte A: Inhaled bronchodilator administration during mechanical ventilation. *Respir Care* 2004; 49: 623-634.
94. Dhand R: Inhalation therapy in invasive and noninvasive mechanical ventilation. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 27-38.
95. Mouloudi E, Maliotakis C, Kondili E, Kafetzakis A, Georgopoulos D: Duration of salbutamol-induced bronchodilation delivered by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients. *Monaldi Arch Chest Dis* 2001; 56: 189-194.
96. Celli BR, MacNee W, Agusti A, Anzueto A, Berg B, Buist AS, Calverley PMA, Chavannes N, Dillard T, Fahy B, Fein A, Heffner J, Lareau S, Meek P, Martinez F, McNicholas W, Muris J, Austegard E, Pauwels R, Rennard S, Rossi A, Siafakas N, Tjep B, Vestbo J, Wouters E, ZuWallack R. for the 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.

97. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist AS, Calverley PMA, Fukuchi Y, Jenkins C, Rodriguez-Roisin R, van Weel C, Zielinski J: Global strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 532-555.
98. Aerosol consensus statement. Consensus conference on aerosol delivery. *Chest* 1991; 100: 1106-1109.
99. Bernasconi M, Brandolese R, Poggi R, Manzin E, Rossi A: Dose-response effects and time course of effects of inhaled fenoterol on respiratory mechanics and arterial oxygen tension in mechanically ventilated patients with chronic airflow obstruction. *Intensive Care Med* 1990; 16: 108-114.
100. Cazzola M, Testi R, Matera MG: Clinical pharmacokinetics of salmeterol. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41: 19-30.
101. Johannessen A, Lehmann S, Omenaas ER, Eide GE, Bakke PS, Gulsvik A: Postbronchodilator spirometry reference values in adults and implications for disease management. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 1316-1325.
102. Lehmann S, Bakke PS, Eide GE, Humerfelt S, Gulsvik A: Bronchodilator reversibility testing in an adult general population: the importance of smoking and anthropometrical variables on the response to a beta2-agonist. *Pulm Pharmacol Ther* 2006; 19: 272-280.
103. Calverley PM, Burge PS, Spencer S, Anderson JA, Jones PW: Bronchodilator reversibility testing in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58: 659-664.
104. Hizawa N, Makita H, Nasuhara Y, Betsuyaku T, Itoh Y, Nagai K, Hasegawa M, Nishimura M: β 2-adrenergic receptor genetic polymorphisms and short-term bronchodilator responses in patients with COPD. *Chest* 2007; 132: 1485-1492.

ΛΙΕΘΝΕΙΣ ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΤΑ ΠΛΑΙΣΙΑ ΕΚΠΟΝΗΣΗΣ ΤΗΣ ΠΑΡΟΥΣΑΣ
ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗΣ ΔΙΑΤΡΙΒΗΣ

Τίτλος δημοσίευσης	Σελίδα
Mouloudi E, Maliotakis C, Kondili E, Kafetzakis A, Georgopoulos D: Duration of salbutamol-induced bronchodilation delivered by metered-dose inhaler in mechanically ventilated COPD patients. <i>Monaldi Arch Chest Dis</i> 2001; 56 (3): 189-194.	87
Malliotakis P, Mouloudi E, Prinianakis G, Kondili E, Georgopoulos D: Influence of respiratory efforts on b2-agonist induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: A prospective clinical study. <i>Respir Medicine</i> 2007; 101 (2): 300-307.	93
Malliotakis P, Linardakis M, Gavriilidis G, Georgopoulos D: Duration of salmeterol-induced bronchodilation in mechanically ventilated COPD patients: a prospective clinical study. <i>Crit Care</i> 2008; 12 (6): R 140.	101