

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΤΟΜΕΑΣ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ- ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Έτος 2007

**Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΟΞΥΝΣΕΩΝ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ
ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ (ΧΑΠ) ΣΤΟΝ FEV₁ ΚΑΙ
ΣΤΗΝ ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΤΩΝ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΧΑΠ**

Διδακτορική διατριβή

Εκπονήθηκε από τον
Δημοσθένη Μακρή
στο Ηράκλειο Κρήτης

στον επιβλέποντα Καθηγητή

NM Σιαφάκα MD, PhD, FCCP

Καθηγητή Πνευμονολογίας

Διευθυντή Πνευμονολογικού Τμήματος

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Σας ευχαριστώ θερμά για την εμπιστοσύνη που μου δείξατε προτείνοντας μου την παρούσα διδακτορική διατριβή. Θα σας είμαι ευγνώμων για την ευκαιρία που μου δώσατε να διευρύνω τον επαγγελματικό μου ορίζοντα εργαζόμενος δίπλα σας και για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Γνωρίζετε Κ. Καθηγητά ότι πάντα θα με εμπνέει ο μεγαλύτερος σεβασμός για σας.

στους επιβλέποντες Καθηγητές

Δ Γεωργόπουλο MD, PhD

Καθηγητή Εντατικολογίας

Διευθυντή Μονάδας Εντατικής Θεραπείας

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Ν Τζανάκη MD, PhD

Επ. Καθηγητή

Πνευμονολογικό Τμήμα

Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης

Σας ευχαριστώ θερμά για την τιμή να συμμετάσχετε στην επιτροπή αυτής της διδακτορικής διατριβής. Η διατριβή αυτή πέραν του επιστημονικού ενδιαφέροντος, μου χάρισε πολύτιμη γνώση και μου έδωσε την ευκαιρία να συνεργασθώ με ανθρώπους για τους οποίους τρέφω ιδιαίτερο σεβασμό. Αισθάνομαι λοιπόν την ανάγκη να σας εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για την πολύτιμη υποστήριξη και συμβολή σας στην διεκπεραίωση αυτού του έργου.

Η διεκπεραίωση αυτής της διατριβής δεν θα ήταν εφικτή χωρίς την πολύτιμη συμπαράσταση και βοήθεια των συναδέλφων μου.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ τον κ. Νίκο Τζανάκη για την πολύτιμη αρωγή σε αυτό το έργο και την αμέριστη συμπαράσταση του στις στιγμές που η διεκπεραίωση των εργασιών έμοιαζε ανέφικτη.

Ευχαριστώ θερμά τον κ. Εμμανουήλ Νταουκάκη διευθυντή της Πνευμονολογικής Κλινικής του ΝΓΝ Χανίων Άγιος Γεώργιος για την αμέριστη συμπαράσταση και βοήθεια που μου παρείχε.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους κ. Ι . Μοσχανδρέα και κ. Τ. Perez για την πολύτιμη τεχνική βοήθεια τους στα θέματα στατιστικής ανάλυσης, τον Καθηγητή P. Jones για την παραχώρηση της ελεύθερης χρήσης του ερωτηματολογίου SGRQ, τους συναδέλφους και προσωπικό του ΝΓΝ Χανίων και του ΠΕΠΑΓΝΗ για την αγόγγυστη βοήθεια τους και τους ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη.

στους φίλους
στην οικογενειά μου

Περιεχόμενα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ-ABSTRACT_____	7
I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ _____	14-49
A. Εισαγωγή.....	15
1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).....	15
2. Παρόξυνση.....	16
B. Η Φυσική Πορεία της ΧΑΠ.....	17
1. Η ανάπτυξη της ΧΑΠ	18
2. Ο ρυθμός μεταβολής του FEV ₁	19
3. Η σχέση παρόξυνσης και μεταβολής του FEV ₁	30
Γ. Η παρόξυνση της ΧΑΠ	37
1. Κλινικά χαρακτηριστικά παρόξυνσης.....	41
2. Η φλεγμονή των αεραγωγών στην παρόξυνση.....	44
Δ. Η Ποιότητα Ζωής.....	48
Ε. Συμπέρασμα.....	48
II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΛΕΤΗ _____	50-79
A. Υπόθεση.....	51
B. Υλικό και Μέθοδος.....	53
1. Ασθενείς	53
2. Μέθοδος	54
i. Σπιρομέτρηση.....	54
ii. Ορισμός και διάγνωση παρόξυνσης	56

iii. Καθορισμός συχνών παροξύνσεων.....	60
iv. Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής	61
v. Στατιστική ανάλυση	63
Γ. Αποτελέσματα	66
1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών.....	66
2. Παροξύνσεις	66
3. Παράγοντες προδιάθεσης σε συχνές παροξύνσεις	67
4. Ρυθμός μεταβολής του FEV ₁	73
5. Ποιότητα Ζωής	76
III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	80-89
Α. Κύρια ευρήματα	81
Β. Περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων	82
Γ. Παράγοντες κινδύνου παροξύνσεων	84
Δ. Ο ρυθμός μεταβολής του FEV ₁	85
Ε. Συσχέτιση μεταβολής FEV ₁ και παροξύνσεων	87
Ζ. Ποιότητα Ζωής	88
IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ	90
Βιβλιογραφία	91
Παράρτημα	103
Δημοσιεύσεις.....	104
Άρθρο υπό κρίση.....	122

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι παροξύνσεις που προκαλούνται κυρίως από τις λοιμώξεις του τραχειοβρογχικής δέντρου ή λόγω της εισπνοής τοξικών παραγόντων, αποτελούν ένα σημαντικό κλινικό γνώρισμα της νόσου. Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται μια αξιοπρόσεκτη επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή. Επιπλέον, ο αριθμός παροξύνσεων στο προηγούμενο έτος σχετίζεται τόσο με τον κίνδυνο μελλοντικών επαναλαμβανόμενων επεισοδίων και με την υποτροπή τους μετά από σχετική θεραπεία. Κατά συνέπεια, όταν οι συχνές παροξύνσεις ακολουθούνται από ελλιπή αποκατάσταση θα μπορούσαν να αποτελέσουν ένας σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των πνευμόνων. Ωστόσο, η υπόθεση της επιρροής των παροξύνσεων στην πρόοδο της ΧΑΠ δεν έχει ακόμη επαρκώς απαντηθεί.

Η υπόθεση (British Hypothesis), ότι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν αιτία της αποφρακτικής διαταραχής των αεραγωγών εξετάστηκε στο παρελθόν. Τα συμπεράσματα της μελέτης ορόσημο των Fletcher και συν που δημοσιεύθηκαν το 1977, ήταν ότι οι παροξύνσεις δεν είχαν επίδραση στο ετήσιο ποσοστό αλλαγής του μέγιστου βίαια εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV_1). Ωστόσο, η μελέτη αυτή διεξήχθη σε ασθενείς που έπασχαν από κλινικά ήπια ΧΑΠ. Νεώτερες μελέτες για την μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων που χρησιμοποίησαν διαφορετική μεθοδολογία κατέληξαν στο αντίθετο συμπέρασμα.

Ο βασικός σκοπός της διατριβής αυτής λοιπόν, είναι να εξετασθεί εάν η αυξημένη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ επιταχύνει την έκπτωση του FEV_1 σε ένα

πληθυσμό ασθενών ποικίλης βαρύτητας, χρησιμοποιώντας μια έγκυρη και ευαίσθητη μέθοδο καταγραφής παροξύνσεων. Παράλληλα, δευτερεύοντες σκοποί είναι να προσδιορισθούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου αυξημένης συχνότητας παροξύνσεων και να εκτιμηθεί αν η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων επιβαρύνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ.

Η έρευνα αυτή αποτέλεσε διεξήχθη μέσω μιας προοπτική μελέτης όπου εκατόν δύο ασθενείς με ΧΑΠ παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο τριών ετών. Κάθε έξι μήνες οι ασθενείς εκτιμούνταν κλινικά και εκτελούσαν σπιρομέτρηση μετά από βρογχοδιαστολή με σαλβουταμόλη 200 μg. Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο SGRQ επίσης κάθε έξι μήνες.

Ο καθορισμός μιας παρόξυνσης βασίστηκε στα κριτήρια που περιγράφηκαν παλαιότερα από τους Anthonisen και συν. Σύμφωνα με αυτά, τα αναπνευστικά συμπτώματα και σημεία διακρίνονται σε κύρια (δύσπνοια, ποσότητα και ποιότητα απόχρεμψης) και δευτερεύοντα (βήχας, πυρετό, ρινική καταρροή, κυνάγχη). Με βάση αυτά τα κριτήρια η διάγνωση μίας παρόξυνσης ΧΑΠ απαιτεί είτε, την επιδείνωση τουλάχιστον δύο πρωτεύοντων αναπνευστικών συμπτωμάτων είτε, την επιδείνωση ενός πρωτεύοντος συμπτώματος και ενός δευτερεύοντος για δύο τουλάχιστον διαδοχικές ημέρες.

Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση η διάγνωση των παροξύνσεων βασίστηκε στη χρήση μιας ημερολογιακής κάρτας. Όλοι οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν για το πως να καταγράφουν, στο τέλος κάθε ημέρας, τις αλλαγές σε συμπτώματα όσον αφορά τις τελευταίες 24 ώρες προ της καταγραφής. Για κάθε σύμπτωμα σημειώνονταν είτε η εντύπωση αυξημένης έντασης ή η εκ νέου εμφάνιση του σε σχέση με τις τελευταίες 24 ώρες είτε όχι. Εκτός από την αξιολόγηση μέσω της ημερολογιακής κάρτας, οι ασθενείς συμβουλευθήκαν να ζητήσουν απρογραμμάτιστες επισκέψεις όποτε παρατήρησαν επιδείνωση στα συμπτώματα τους. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς εξετάζονταν, τα

συμπτώματα τους αξιολογούνταν και εφόσον συμφωνούσαν με τα κριτήρια για τη διάγνωση παρόξυνσης καταγράφονταν. Μετά τον υπολογισμό του αριθμού των παροξύνσεων, οι ασθενείς που είχαν δείκτη παροξύνσεων μεγαλύτερο από τη διάμεση τιμή του ετήσιου δείκτη κλήθηκαν "ασθενείς με συχνές παροξύνσεις" ενώ οι υπόλοιποι "ασθενείς με σπάνιες παροξύνσεις". Για την εκτίμηση παραγόντων κινδύνου για συχνές παροξύνσεις χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της λογιστικής παλινδρομής ανάλυσης. Το πρότυπο τυχαίων αποτελεσμάτων (REM ή πολλαπλής στάθμης πρότυπο για μεταβολής) χρησιμοποιήθηκε για να ερευνηθεί την πιθανή σχέση μεταξύ συχνότητας παροξύνσεων και έκπτωσης της λειτουργία των πνευμόνων.

Τα παρακάτω αποτελέσματα βρέθηκαν: σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου κατά GOLD, 22(21.5%) των ασθενών ήταν στάδιο 0-I, 33 (32.5%) ήταν στάδιο II, 29 (28.5%) ήταν στάδιο III και 18 (17.5%) ήταν στάδιο IV στην έναρξη της μελέτης. Ο διάμεσος ετήσιος δείκτης παροξύνσεων που βρέθηκε ήταν 2.85 [μέσος όρος(95%CI)] [3.1 (2.7-3.6)]. Οι δείκτες ήταν 3 [3.3 (3-3.9)], 3 [2.8 (2.5-3.2)] και 2 [2.3 (1.8-2.8)] για το πρώτο, δεύτερο και τρίτο έτος αντίστοιχα. Η κατά GOLD βαρύτητα της νόσου βρέθηκε να σχετίζεται με τον αριθμό παροξύνσεων (τιμές p , 0.007 και 0.0005, αντίστοιχα). Ο FEV_1 (%προβλ) και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της μελέτης βρέθηκε να είναι σημαντικοί παράγοντες ύπαρξης συχνών παροξύνσεων και συχνών νοσηλειών λόγω παροξύνσεων ΧΑΠ. Η κατ' εκτίμηση επίδραση του καπνίσματος προσέθεσε στο ετήσιο ποσοστό μεταβολής FEV_1 (%προβλεπομένης τιμής) -1.8(-2.1,-1.5) ποσοστιαίες μονάδες ($p=0.004$). Η επίδραση των συχνών παροξύνσεων στη μεταβολή του FEV_1 εκτιμήθηκε ως -1.4(-1.05, -1.75) ποσοστιαίες μονάδες ($p=0.02$). Η μέση ετήσια μεταβολή του σκορ στο ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής για τους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ήταν 5.9(0.7) προς 0.6(1) για τους υπόλοιπους ασθενείς, $p= 0.05$.

Συμπερασματικά, βρέθηκε ότι η βαρύτητα της νόσου και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων. Η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων στη μελέτη αυτή βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την μεταβολή του FEV₁ επιταχύνοντας την απώλεια αυτού. Το κάπνισμα ωστόσο παραμένει ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας της έκπτωσης της λειτουργίας των πνευμόνων. Τέλος, βρέθηκε ότι η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων εμφανίζεται επίσης να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Επομένως, η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων θα πρέπει να είναι ένας σημαντικός στόχος στη στρατηγική αντιμετώπισης της ΧΑΠ.

ABSTRACT

In COPD, exacerbations caused mainly by infections of the tracheobronchial tree or inhalation of toxic gases, are an important characteristic of the disease. During an exacerbation a remarkable worsening of a patient's baseline symptoms is observed. Furthermore, the number of past exacerbations has been related both to the risk of future recurrent exacerbations and to relapse following treatment. Thus, frequent exacerbations followed by incomplete recovery may be an important risk factor of lung function decline. However, the influence of exacerbations on the progression of the COPD has not been well established.

The hypothesis (British Hypothesis) that repetitive chest infections or chronic airway infection might be the cause of airway obstruction was tested in the past. The conclusions of the landmark study of Fletcher and Peto published in seventies were that exacerbations had no effect on the annual rate of change of FEV₁. However, this study was performed only in patients with mild COPD. Other studies on lung function decline which have used different methodology have

come to the opposite conclusion. In this setting, questions still remain due to small number of carefully designed studies of appropriate patients with varying disease severity.

The primary aim in this study is to investigate whether an increased frequency of exacerbations is associated with an accelerated rate of FEV₁ decline in a population of COPD of varying severity. Data on exacerbations were collected using diary cards, which is a sensitive and accepted method of their monitoring. In addition, secondary aims were to identify risk factors for increased exacerbation frequency and to investigate whether an increased frequency of exacerbations affects significantly the quality of life of COPD patients.

This prospective investigation included one hundred and two patients with COPD who were followed for a total of three years. Every six months patients were assessed clinically and underwent post bronchodilation spirometry following premedication with 200µg salbutamol. Quality of life was assessed every six months with the Saint George Respiratory Questionnaire.

The definition of an exacerbation was based on criteria described previously by Anthonisen requiring either, increase of at least two major respiratory symptoms (dyspnea, sputum amount, and sputum purulence) or, increase of one major symptom in addition to at least one minor symptom (wheeze, cough, fever, nasal discharge, sore throat), for at least two consecutive days. A patient directed diary card and hospital-outpatient clinic data were used to identify exacerbations. All patients were instructed to record, at the end of each day, any increase in major and minor symptoms with regard to the last 24 hours marking the corresponding area on the diary card, when they perceived an increase over their normal, stable condition in chronic symptoms or symptoms of new onset. Otherwise they had to mark the area of "no increase perception/no new onset". Patients were also instructed to call members of the medical team and to attend unscheduled visits

whenever they noticed deterioration in symptoms. In these cases, their symptoms were validated and exacerbations were termed as "reported exacerbations". Accordingly, patients were grouped into two categories according to the annual rate of total number of exacerbations experienced. Those experiencing more than the median annual exacerbation rate were termed "frequent exacerbators" whereas the other were considered "infrequent exacerbators".

Logistic regression analysis was used to assess the risk for increased exacerbation frequency and a random effects modelling was used to investigate the possible relationship between exacerbation frequency and lung function decline.

The following results were found: according to the GOLD severity of COPD 22(21.5%) patients were stage 0-I, 33(32.5%) were stage II, 29(28.5%) were stage III, 18(17.5%) were stage IV. The overall median [mean(95%CI)] annual exacerbation rate was 2.85 [3.1 (2.7-3.6)]. The exacerbation rates were 3 [3.3 (3-3.9)], 3 [2.8 (2.5-3.2)] and 2 [2.3 (1.8-2.8)] for the first, second and third year respectively. The GOLD severity scale of the disease was associated with the number of exacerbations and the number of admissions to hospital (p-values 0.007 and 0.0005, respectively). FEV₁(%pred) and the presence of respiratory symptoms at baseline were found to be independent factors of risk for increased exacerbation frequency and admissions. The estimated effect of smoking, adjusting for exacerbation status, added to the three-year average decline in FEV₁ (%pred) -1.8 (-2.1, -1.5) percentage units per year (p=0.004). The estimated effect of frequent exacerbations added to average FEV₁ (%pred) decline -1.4 (-1.05, -1.75) percentage units (p=0.02).

In summary, the findings of this study show that disease severity and presence of chronic respiratory symptoms were independent risk factors for increased exacerbation frequency and hospitalization in COPD patients. Although the data

suggest that continuing smoking is the major determinant of accelerating loss of lung function, an increased frequency of exacerbations appears also to accelerate the decline of lung function. In addition, increased exacerbation frequency may affect significantly the quality of life of COPD patients. Thus, not only smoking cessation but also a decrease frequency of exacerbations should be a major target of treatment in COPD.

I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

A. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ)

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μειωμένη μέγιστη εκπνευστική ροή και παρατεταμένη εκπνευστική προσπάθεια (1)(2). Η ελάττωση της εκπνευστικής ροής είναι αργή, προοδευτική και ίσως μερικώς αντιστρεπτή. Οφείλεται σε ποικιλία παραγόντων που βλάπτουν τους αεραγωγούς και είναι δύσκολο να εκτιμηθεί η ακριβής συμμετοχή του καθενός στη διαταραχή. Η ΧΑΠ σαν όρος καλύπτει μια σειρά διαταραχών που συχνά συνυπάρχουν: χρόνια βρογχίτιδα, εμφύσημα, νόσος των περιφερικών αεραγωγών. Η ΧΑΠ καθορίζεται περισσότερο με όρους που αφορούν την λειτουργικότητα των πνευμόνων, η χρόνια βρογχίτιδα με κλινικούς όρους και το εμφύσημα με βάση τα παθολογοανατομικά ευρήματα. Η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα παλαιότερα συχνά αναφέρονταν ξεχωριστά. Απ' την στιγμή που τα κύρια χαρακτηριστικά τους είναι η κύρια μη αναστρέψιμη απόφραξη της ροής του αέρα στους αεραγωγούς πλέον αναφέρονται μαζί σαν χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Αυτός ο όρος ωστόσο αποκλείει το άσθμα ή άλλα αίτια απόφραξης των αεραγωγών.

Η ΧΑΠ αποτελεί σήμερα μια από τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου στον κόσμο, με υψηλά επίπεδα ενδονοσοκομειακής νοσηλείας και σημαντικό οικονομικό κόστος (3). Αν και συχνή διαταραχή, συνδεδεμένη με σημαντικούς δείκτες θνητότητας και νοσηρότητας συνοδεύεται ακόμη και σήμερα από ερωτήματα που δεν έχουν απαντηθεί με ικανοποιητικό τρόπο. Ένα μέρος τους αφορά μια ολοκληρωμένη θεωρία των γενεσιουργών αιτιών και των παραγόντων που επηρεάζουν την φυσική πορεία της νόσου (4)(5)(6).

2. Παρόξυνση

Στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια, οι παροξύνσεις που προκαλούνται κυρίως από τις λοιμώξεις του τραχειοβρογχικής δέντρου ή λόγω εισπνοής τοξικών παραγόντων, ή διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής ή άλλων παραγόντων αποτελούν ένα σημαντικό κλινικό γνώρισμα της νόσου (1)(7)(8)(9). Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται μια αξιοπρόσεκτη επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή που υπερβαίνει τις καθημερινές διακυμάνσεις, επιβαρύνει την αποφρακτική λειτουργική διαταραχή των πνευμόνων, αυξάνει τη φλεγμονή των αεραγωγών και τελικά χειροτερεύει την ποιότητα ζωής του ασθενή (10)(11)(12)(13). Αυτά τα επεισόδια παρατεταμένων επιδεινώσεων πέραν των συνηθισμένων καθημερινών διακυμάνσεων της σταθερής ΧΑΠ, μπορεί να απαιτούν αλλαγές στην συνήθη χρόνια φαρμακευτική αγωγή (14) και αποτελούν τη σημαντικότερη αιτία επισκέψεων και εισαγωγών σε νοσοκομείο. Οι τελευταίες συνδέονται με την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, την πρόκληση πρόωρης θνησιμότητας καθώς και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής (15)(16).

Τόσο η ΧΑΠ όσο και οι παροξύνσεις της συνδέονται με αυξημένο βαθμό φλεγμονής των αεραγωγών (1)(10)(11). Επαγωγικά θα μπορούσε να υποθέσει κανείς ότι ίσως αναμενόταν μια αναλογική σχέση μεταξύ τους: όσο μεγαλύτερη η συχνότητα των παροξύνσεων, τόσο πιο αυξημένη η φλεγμονώδης αντίδραση στους αεραγωγούς και τόσο εντονότερη η πρόοδος της ΧΑΠ και η επιβάρυνση των ασθενών. Ωστόσο αυτό δεν είναι ξεκάθαρο και δεν υπάρχει ακόμη ολοκληρωμένη απόδειξη ότι η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων επιβαρύνει αναλογικά την πορεία της νόσου.

B. Η ΦΥΣΙΚΗ ΠΟΡΕΙΑ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

1. Η ανάπτυξη της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

Η περιγραφή της φυσικής ιστορίας της ΧΑΠ δεν είναι απλή λόγω της ποικιλίας των ευρημάτων σε ιστολογικό, παθοφυσιολογικό και κλινικό επίπεδο της νόσου (4)(17)(18). Η ΧΑΠ μπορεί να παρουσιάζει ετερογενή χαρακτήρα και μερικές φορές παρουσιάζεται πρωτίστως σαν μια νόσος των αεραγωγών - παρουσιάζοντας έτσι ομοιότητες με το άσθμα - και μερικές φορές σαν ασθένεια του πνευμονικού παρεγχύματος (εμφύσημα). Αυτό δημιουργεί δυσκολίες στο να υπάρξει μια μοναδική υπόθεση που να περιγράφει την ανάπτυξη και την πρόοδο της νόσου. Ιστορικά, η ΧΑΠ αρχικά είχε καθοριστεί ως χρόνια βρογχίτιδα για να διακριθεί σαφώς από την απλή βρογχίτιδα. Αυτό αποτέλεσε μετέπειτα τη βάση για την ανάπτυξη της βρετανικής υπόθεσης, η οποία υποστήριξε ότι η χρόνια υπερέκκριση βλέννης ήταν το αίτιο ανάπτυξης της αποφρακτικής διαταραχής των αεραγωγών(19)(20)(21)(22).

Ωστόσο, μακροχρόνιες μελέτες σε μέσης ηλικίας άνδρες (4)(5) υποστήριξαν ότι αυτή η υπόθεση δεν τελικά σωστή. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι η χρόνια υπερέκκριση βλέννης και η προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών ήταν δύο ξεχωριστές οντότητες παρόλο που συχνά συμβαίνουν συγχρόνως εξαιτίας ενός κοινού παράγοντα κινδύνου, του καπνίσματος. Η προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών (πτώση του FEV₁) που οδηγεί με τη σειρά της σε προοδευτική δύσπνοια θεωρήθηκε η πλέον σημαντική οντότητα της νόσου. Αυτό είναι σημαντικό καθώς η δύσπνοια αποτελεί τον κύριο παράγοντα ανικανότητας στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Η υπερέκκριση βλέννης προδιαθέτει σε συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού αυξάνοντας την θνητότητα, τη νοσηρότητα και τις περιόδους ανικανότητας ιδιαίτερα από την στιγμή που σημαντική αποφρακτική διαταραχή έχει εγκατασταθεί αλλά δεν θεωρείτε πιθανό να επιδρά στην πτώση του FEV₁ στην διάρκεια του χρόνου στους περισσότερους ασθενείς (4)(23).

Σημαντική υπήρξε στο παρελθόν η παρατήρηση είναι ότι διακόπτοντας το κάπνισμα οδηγούμαστε σε μια μικρότερη (φυσιολογική σε σχέση με την ηλικία, ύψος, βάρος) πτώση του FEV₁ και μια μείωση των συμπτωμάτων όπως ο βήχας και η υπερπαραγωγή πτυέλων (4). Αυτό έχει βρεθεί σε περισσότερες από μία μελέτες (18)(21). Είναι γνωστό επιπλέον από τις μελέτες αυτές, ότι ασθενείς που έχουν μειωμένη FEV₁ αν διακόψουν το κάπνισμα δεν θα επανακτήσουν φυσιολογικό FEV₁. Ωστόσο μικρές αυξήσεις γύρω στα 50 ml μπορούν να παρατηρηθούν και πιθανότατα οφείλονται στην ελάττωση της οξείας φλεγμονής που προκαλεί άμεσα το κάπνισμα.

Μετά την μελέτη των Fletcher και συν (4) και την ουσιαστική απόρριψη της βρετανικής υπόθεσης μια νέα προσέγγιση στην κατανόηση των παραγόντων που σχετίζονται με την ανάπτυξη της ΧΑΠ θεωρήθηκε αναγκαία. Ήδη το 1961 ένα γκρουπ Ολλανδών ερευνητών ξεκίνησε την υπόθεση ότι διάφορες μορφές απόφραξης των αεραγωγών όπως το άσθμα, η Χρόνια βρογχίτιδα, ακόμη και το εμφύσημα, θα μπορούσαν να θεωρούνται διαφορετικές εκφράσεις της ίδιας παθολογικής διεργασίας και γι' αυτό εισήγαγαν τον όρο «χρόνια μη ειδική νόσος των πνευμόνων» (24). Σύμφωνα με αυτήν την υπόθεση ενδογενείς παράγοντες όπως η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών και η αλλεργική διαταραχή μπορούν να καθορίσουν μια ευαισθησία στην ανάπτυξη αποφρακτικού τύπου διαταραχής της λειτουργίας των πνευμόνων καθώς θεωρείται ότι υπάρχει μια αλληλεπίδραση αυτών με παράγοντες του περιβάλλοντος, όπως το κάπνισμα και η περιβαλλοντική ρύπανση. Η υπόθεση αυτή, που περιλαμβάνει ουσιαστικά την

συνένωση του άσθματος αλλά και της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος κάτω από την ομπρέλα μιας ενιαίας νόσου δεν έχει βρει ιδιαίτερη ανταπόκριση έξω από την Ολλανδία.

Η ΧΑΠ παρότι διακρίνεται από ποικιλία κλινικών συμπτωμάτων και σημείων παρουσιάζει διακριτές διαφορές με το άσθμα τόσο σε κλινικό όσο και σε παθοφυσιολογικό επίπεδο. Η υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών μπορεί να συνυπάρχει καθώς προοπτικές μελέτες μέχρι τώρα έχουν δείξει ότι μπορεί να αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα για την πτώση του FEV₁, την ανάπτυξη αναπνευστικών συμπτωμάτων (25)(26)(27). Ωστόσο η σχέση τόσο της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών όσο και διάφορων δεικτών ατοπίας--αλλεργίας με την πτώση του FEV₁ δεν είναι ακόμη ξεκάθαρη. Τα αποτελέσματα διάφορων επιδημιολογικών κυρίως ερευνών είναι αντικρουώμενα. Για παράδειγμα σε παλιότερη μελέτη των Anthonisen και συν, η αναστρεψιμότητα του FEV₁ ήταν σημαντικός παράγοντας θνητότητας (28) αλλά μια άλλη μελέτη επιπλέον υποστήριξε το αντίθετο για την επίδραση της αντιδραστικότητας των αεραγωγών στη θνητότητα (29).

Με βάση την ανάλυση θνητότητας και την πορεία της αναπνευστικής λειτουργίας των ατόμων που συμμετείχαν στην μακροχρόνια μελέτη που συντάχθηκε από τους Burrows και συν (30), η ολλανδική υπόθεση θα μπορούσε να έχει ισχύ ίσως για μια υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ. Αυτών που παρουσιάζουν κλινική σημειολογία παρόμοια με αυτή του άσθματος και απ' αυτήν την άποψη αυτή η υποομάδα θα μπορούσε να χαρακτηριστεί σαν το γκρουπ των ασθενών με ασθματική βρογχίτιδα. Αν και πρέπει ωστόσο να σημειωθεί η ιδιαίτερη δυσκολία των μελετών σε αυτό το πεδίο καθώς οι περισσότεροι ασθενείς δεν μπορούν να κατηγοριοποιηθούν εύκολα μόνο με βάση την κλινική τους σημειολογία. Ακόμη και έτσι όμως, η ολλανδική υπόθεση είναι δύσκολο να αποδειχθεί πως έχει ισχύ για αυτή την υποομάδα ασθενών με ΧΑΠ. Η ύπαρξη εμφυσήματος θα μπορούσε κάλλιστα να είναι ο κύριος

λόγος της απόφραξης των αεραγωγών και των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών αυτών.

Ένα άλλο συμπέρασμα της ολλανδικής υπόθεσης που θα μπορούσε να εξετασθεί είναι αν το άσθμα θα μπορούσε να ειδωθεί ως ένας παράγοντας κινδύνου ανάπτυξης ΧΑΠ. Τουλάχιστον όσον αφορά αυτή την υποομάδα ασθενών που κυρίως έχει νόσο στους αεραγωγούς και όχι στο παρέγχυμα. Αυτή η εντύπωση θα βρισκόταν σε συμφωνία με την υπόθεση ότι κάποιοι ασθενείς με άσθμα παρουσιάζουν σημαντική πτώση του FEV₁ στην διάρκεια του χρόνου και ιδιαίτερα υψηλή θνητότητα, δείχνοντας μια μη αντιστρεπτή αποφρακτικού τύπου διαταραχή σαν αποτέλεσμα ενός μακροχρόνιου και επιμένουστος άσθματος (31). Εάν τελικά αυτός ο τύπος άσθματος θα έπρεπε να ονομαστεί σαν προοδευτικά μη αντιστρεπτό άσθμα η ΧΑΠ ίσως δεν είναι όμως μόνο θέμα σημειολογίας. Το επιμένον άσθμα έτσι ή αλλιώς δεν μπορεί να οδηγήσει σε εμφύσημα στην απουσία καπνίσματος. Επιπλέον οι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μιας ΧΑΠ με κύριο χαρακτηριστικό το εμφύσημα αλλά και οι γενετικές επίκτητες μεταβολές είναι αρκετά διαφορετικοί από το άσθμα (32). Η ολλανδική λοιπόν υπόθεση αν και δεν φαίνεται να έχει ισχύ ίσως αποτέλεσε ένα έναυσμα για την περαιτέρω μελέτη της φυσικής πορείας των διαφόρων «υποτύπων» της ΧΑΠ.

2. Ο ρυθμός μεταβολής του FEV₁

Η φυσική πορεία της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από σταδιακή μείωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων με το χρόνο, όπως αυτή μπορεί να μετρηθεί με δοκιμασίες φυσιολογίας του αναπνευστικού, συνεπαγόμενη ελάττωση των φυσικών δραστηριοτήτων και ανάπτυξη βαθμού ανικανότητας και επιβάρυνση της ποιότητας ζωής. Η αποδοχή της σπιρομέτρησης σαν τη βασική παράμετρο παρακολούθησης της απόφραξης των αεραγωγών αποτελεί ένα από τα πρωτεύοντα

σημεία αναφοράς της νόσου (1)(4). Οι επιδημιολογικές μελέτες που αφορούν την φυσική πορεία της λειτουργικής αποφρακτικής διαταραχής της λειτουργίας των πνευμόνων βασιζόμενες σε σπιρομετρικές παραμέτρους, παίζουν σημαντικό ρόλο όσον αφορά τον ορισμό της νόσου σε κλινικό επίπεδο αλλά και την κατανόησης της ίδιας της ασθένειας. Παρότι δεν υπάρχει μία μελέτη που να έχει παρακολουθήσει την φυσιολογική λειτουργία με κατάλληλες μετρήσεις από την στιγμή της γέννησης μέχρι την προχωρημένη ηλικία, υπάρχουν αποτελέσματα διαφορετικών μελετών που αν αθροιστούν μας δίνουν μια εικόνα της ιστορίας της αναπνευστικής λειτουργίας στη διάρκεια του χρόνου. Έτσι μακροχρόνιες μελέτες περιγράφουν την πορεία της αποφρακτικής διαταραχής σε διαφορετικά στάδια της ζωής των ασθενών(18)(19)(20)(21)(22). Η πιο σημαντική και πιθανότατα περισσότερο καλά μελετημένη απόκλιση από το φυσιολογικό, όσον αφορά την πορεία της αναπνευστικής λειτουργίας, είναι ο ρυθμός ελάττωσης του FEV₁ σε μέσης ή προχωρημένης ηλικίας καπνιστές (4)(10)(33).

Η πτώση του FEV₁ κατά την διάρκεια του χρόνου είναι ήπια και συνεχής. Ο ρυθμός μεταβολής αυξάνεται ελαφρά με την ηλικία. Ο FEV₁ κατά την διάρκεια του χρόνου, φαίνεται ότι ακολουθεί μια πορεία ανοδική και κατά την ηλικία των 20-25 ετών φθάνει στις υψηλότερες τιμές του. Στην συνέχεια ακολουθεί μια δεύτερη φάση, όπου έχουμε μια σχετικά σταθερή αναπνευστική λειτουργία (plateau), η οποία μπορεί να διαρκέσει περίπου μέχρι τα 35 έτη της ηλικίας ενός ανθρώπου. Στην συνέχεια, σαν ένα μέρος της διαδικασίας γήρανσης, ο FEV₁ ξεκινά να μειώνεται μ' ένα αυξημένο ρυθμό.

Η πορεία του FEV₁ μέσα στον χρόνο συνήθως περιγράφεται σε ml ανά έτη παρά σαν ένα ποσοστό της αλλαγής του FEV₁ ανάλογα με τον χρόνο. Έτσι, οι μέσες τιμές της μείωσης του FEV₁ σε υγιείς άνδρες και γυναίκες είναι περίπου 30 ml ανά έτος και 25 ml ανά έτος αντίστοιχα. Αυτό σημαίνει ότι μια μέση μείωση του FEV₁ για έναν μη καπνιστή υγιή άνδρα θα είναι περίπου 1.2 λίτρα από το τεσσαρακοστό

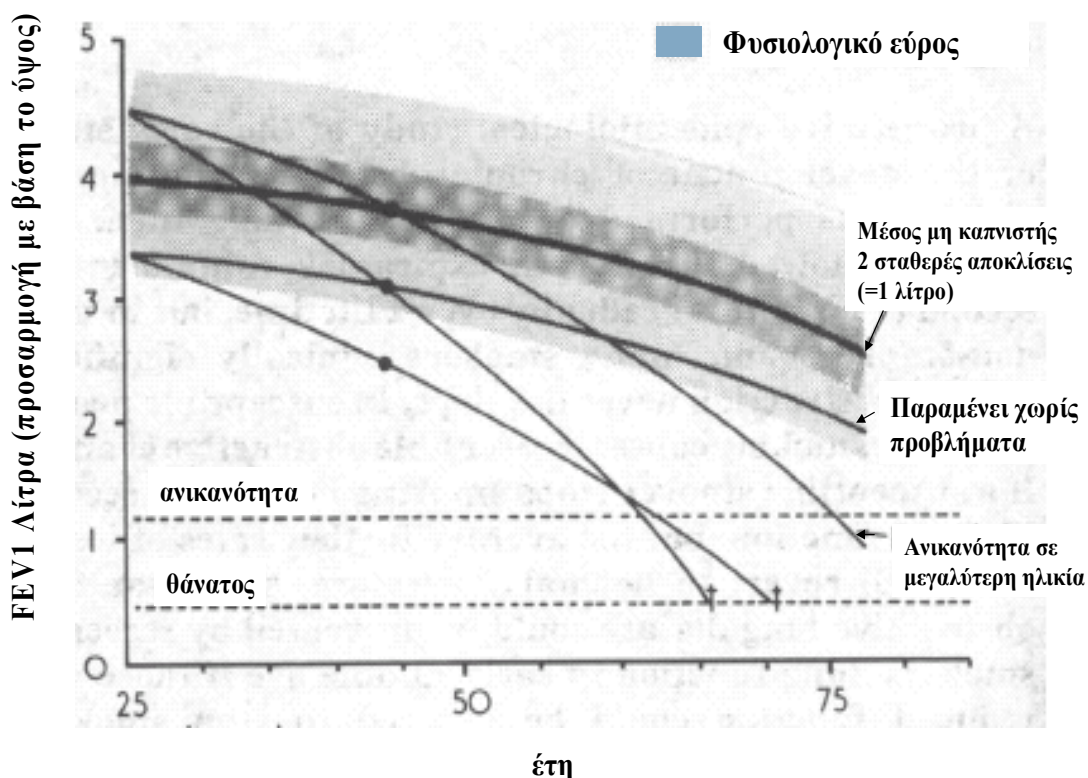
μέχρι το ογδοηκοστό έτος της ηλικίας του. Οι μη καπνιστές, όπου η πτώση του FEV₁ είναι πολύ μικρή, σχεδόν ποτέ δεν αναπτύσσουν σημαντική κλινικά διαταραχή (Σχήμα 1).

Αυτός ο χαρακτήρας της αλλαγής του FEV₁ υποδηλώνει ότι η μειωμένη αναπνευστική λειτουργία μπορεί να προκληθεί είτε από μία ανεπαρκή ανάπτυξη των πνευμόνων κατά την διάρκεια της παιδικής ηλικίας, είτε κατά την διάρκεια της ενδομητρίου ζωής και της εφηβικής ηλικίας. Μπορεί ακόμη να οφείλεται σε μια πρόωμη έναρξη της μείωσης του FEV₁ κατά την διάρκεια της νεότητας μ' έναν αυξημένο ρυθμό πτώσης του FEV₁ μετά την ηλικία των 30 και κατά την διάρκεια της ζωής κατόπιν, είτε ένας συνδυασμός όλων των παραπάνω παραγόντων.

Η μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας που χαρακτηρίζει την ΧΑΠ κυρίως θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα αλλαγών που λαμβάνουν χώρα κατά την διάρκεια περισσότερων από μία δεκαετιών. Οι ενήλικες καπνιστές παρουσιάζουν κατά μέσο όρο μια μείωση του FEV₁ κατά 40-50 ml το έτος, που σημαίνει 15-20 ml ανά έτος περισσότερο του φυσιολογικού (4). Νεώτερες μελέτες ωστόσο υποστηρίζουν ότι μπορεί η πτώση αυτή να φτάσει και τα 80-100 ml ανά έτος σε ορισμένους καπνιστές (34)(35)(36). Έτσι, παρότι ο ρυθμός πτώσης του FEV₁ δείχνει μια αξιοσημείωτη διακύμανση μεταξύ των ατόμων, η εντύπωση ότι υπάρχουν κάποιοι που έχουν αυξημένο ρυθμό πτώσης του FEV₁, ίσως είναι σωστή.

Αρκετοί καπνιστές χάνουν ποσοστό του FEV₁ σχεδόν ήπια όπως και οι μη καπνιστές και ποτέ δεν αναπτύσσουν κλινικά σημαντική αποφρακτική διαταραχή (4)(6)(35). Αυτοί επομένως παρουσιάζουν μια «αντίσταση» στα αρνητικά αποτελέσματα του καπνίσματος. Αντιθέτως οι καπνιστές οι οποίοι παρουσιάζουν ευαισθησία στο κάπνισμα αναπτύσσουν διαφόρου βαθμού αποφρακτικού τύπου διαταραχή (37). Χρησιμοποιώντας τον όρο ευαισθησία μπορεί ίσως να αποδοθεί ένα χαρακτηριστικό των ατόμων αυτών, χωρίς να αποδίδεται μια έννοια δυαδικού χαρακτήρα (ναι ή όχι). Αυτό ίσως γίνεται περισσότερο κατανοητό με το εξής

παράδειγμα : όσο περισσότερο ευαίσθητος στο κάπνισμα είναι ένας άνθρωπος τόσο πιο νωρίς θα παρουσιάσει μια κλινικά σημαντική αποφρακτικού τύπου διαταραχή εάν καπνίζει (Σχήμα 1).



Σχήμα 1. Καπνιστές με ευαισθησία να αναπτύξουν ΧΑΠ: διάφορα πρότυπα πτώσης της FEV₁ με την ηλικία μπορεί να παρατηρηθούν σε ασθενείς που τελικά πεθαίνουν από τη νόσο έχοντας ήδη παρουσιάσει μια σημαντική πτώση του FEV₁ (-) κατά την διάρκεια των 40 ετών ηλικίας (•). Οι περισσότεροι ασθενείς, των οποίων ο FEV₁ είναι χαμηλότερος του κανονικού είναι ήδη σε κίνδυνο αυξημένης θνητότητας εκτός κι αν διακόψουν το κάπνισμα αμέσως. Ασθενείς των οποίων ο FEV₁ είναι λίγο πάνω από το φυσιολογικό από την μέση ηλικία πιθανότατα δεν θα αναπτύξουν σημαντική αποφρακτικού τύπου διαταραχή. Εάν ωστόσο, ο FEV₁ κατά την ηλικία των 25 ετών βρίσκεται πάνω από τον μέσο όρο, τότε ο FEV₁ μπορεί ακόμη να βρίσκεται στο φυσιολογικό εύρος κατά την μέση

ηλικία ακόμη κι αν έχει χαθεί ένα σημαντικό ποσοστό αυτού. Έτσι, είναι δύσκολο να είναι κανείς σίγουρος για την πρόγνωση ενός καπνιστή του οποίου ο FEV₁ στη μέση ηλικία βρίσκεται μόλις 1 ή 2 σταθερές αποκλίσεις κάτω από τον μέσο όρο των μη καπνιστών. Παρόλα αυτά, αρκετοί από αυτούς που βρίσκονται περίπου 2 σταθερές αποκλίσεις κάτω από το φυσιολογικό θα παρουσιάσουν σημαντικό πρόβλημα στις επόμενες δεκαετίες της ζωής τους (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 4).

Καπνιστές που παρουσιάζουν μια ιδιαίτερη ευαισθησία μπορούν να χάσουν ακόμη και 4 λίτρα του FEV₁ κατά την διάρκεια των 4 δεκαετιών που ακολουθούν τα 35 έτη, μια διαδικασία που έχει δυσμενείς κλινικές επιπτώσεις (4). Ένας ευαίσθητος καπνιστής ο οποίος σταματά να καπνίζει δεν θα ξαναποκτήσει την απόλυτη φυσιολογική τιμή του FEV₁ αλλά ωστόσο θα αποκτήσει όπως αναφέρθηκε έναν μειωμένο ρυθμό πτώσης του FEV₁, σχεδόν φυσιολογικό.

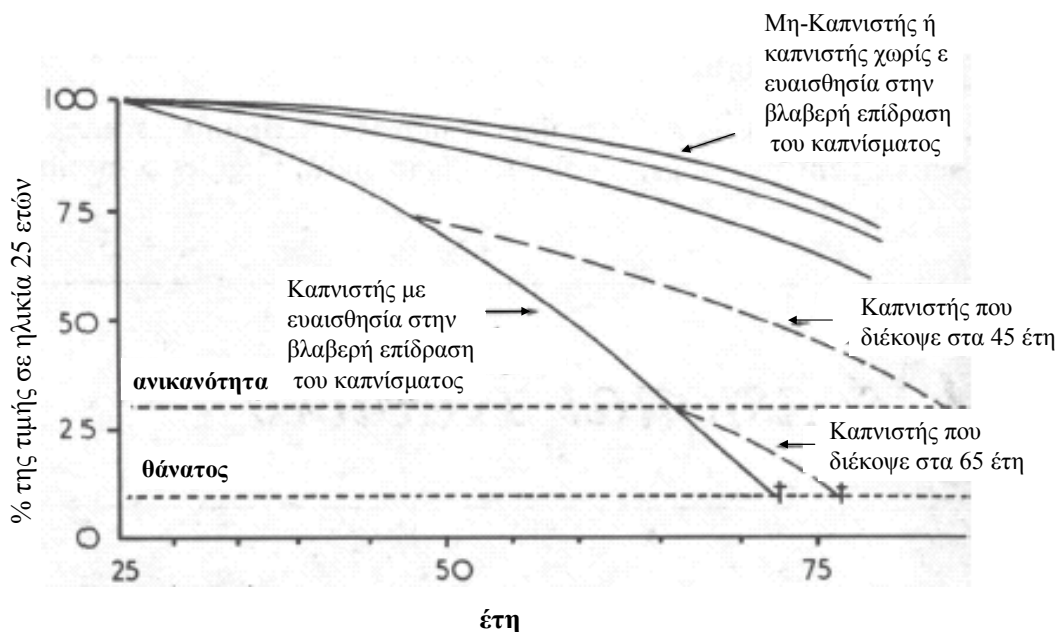
Οι παρατηρήσεις αυτές σχετικά με το αποτέλεσμα του καπνίσματος στον ρυθμό πτώσης του FEV₁ απεικονίζονται συνοπτικά στον Πίνακα 1, όπου άτομα ηλικίας 50-60 ετών διαχωρίστηκαν σε αυτούς που παρουσίαζαν μέτρια αποφρακτικού τύπου διαταραχή και σε αυτούς που δεν παρουσίαζαν αποφρακτικού τύπου διαταραχή σε σχέση με την ηλικία και το ύψος.

Οι καπνιστές που δεν παρουσιάζουν αποφρακτική διαταραχή έχουν ελαφρώς μικρότερες πτώσεις στον FEV₁, σε σχέση με τους καπνιστές που παρουσιάζουν αποφρακτική διαταραχή.

Μεταξύ των καπνιστών που παρουσιάζουν ήπια απόφραξη, το αποτέλεσμα της διακοπής του καπνίσματος σε νεαρή ηλικία, πιθανότατα έχει ως αποτέλεσμα την μείωση της πτώσης του FEV₁ περίπου στα επίπεδα των πρώην καπνιστών με αποφρακτική διαταραχή παρά στα επίπεδα των καπνιστών με αποφρακτική διαταραχή (4). Αυτή η διαφορά στην μέση πτώση του FEV₁ για τους καπνιστές που παρουσιάζουν ήπια απόφραξη μπορεί να μην φαίνεται ιδιαίτερα σημαντική σαν απόλυτο μέγεθος, ωστόσο αποδεικνύει ότι η γραμμή στο σχήμα πτώσης της FEV₁

Πίνακας 1. Μέσος όρος FEV₁ και μέση ετήσια μεταβολή (σταθερό λάθος) FEV₁, σε διάρκεια 8 ετών σύμφωνα με το κάπνισμα σε ασθενείς 50-60 ετών, με ήπια ή χωρίς αποφρακτική διαταραχή (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 4).

	Με αποφρακτική διαταραχή		Χωρίς αποφρακτική διαταραχή		Σύνολο	
	% της κατηγορίας	Μεταβολή ml/έτος	% της κατηγορίας	Μεταβολή ml/έτος	% της κατηγορίας	Μεταβολή ml/έτος
Μη καπνιστές	0		100	-42(6)	100	-42(6)
Πρώην	28	-37(8)	72	-30(5)	100	-32(5)
Καπνιστές						
<u>Καπνιστές</u>						
>15 τσιγάρα /ημέρα	24	-62(5)	76	-42(3)	100	-47(3)
<15 τσιγάρα /ημέρα	46	-80(6)	54	-55(6)	100	-66(4)
Σύνολο	29	-64(3)	71	-42(2)	100	-48(2)



Σχήμα 2. Κάπνισμα σαν παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη αποφρακτικής διαταραχής και κλινικής νόσου. Οι διαφορές μεταξύ των γραμμών δείχνουν το αποτέλεσμα του καπνίσματος και της διακοπής καπνίσματος στον ρυθμό μεταβολής του FEV₁ ενός ασθενούς που μπορεί να αναπτύξει ΧΑΠ αν καπνίζει. Παρότι στο διάγραμμα φαίνεται ο ρυθμός μεταβολής του FEV₁ για έναν συγκεκριμένο καπνιστή, πρέπει να σημειώσουμε ότι η μεταβολή για άλλους καπνιστές μπορεί να είναι διαφορετική με αποτέλεσμα σημαντικά κλινική νόσος να παρατηρείται σε διαφορετικές ηλικίες (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 4).

που σημειώνεται ως διακοπή καπνίσματος στα 45 μπορεί να κάνει την διαφορά μεταξύ μιας φυσιολογικής διάρκειας ζωής και ενός πρόωρου θανάτου (Σχήμα 2). Το σημαντικό εύρημα όμως είναι ότι αν αυτοί που τελικά θα πέθαιναν από αποφρακτικού τύπου διαταραχή διέκοπταν το κάπνισμα σε νεαρή ηλικία, τότε ο ρυθμός πτώσης του FEV₁ θα ήταν κατά μέσο όρο περίπου φυσιολογικός. Έτσι θα παρέμεναν χωρίς σημαντικά κλινικά προβλήματα. Αντιθέτως αν συνέχιζαν το κάπνισμα μέχρις ότου παρουσίαζαν και κλινική συμπτωματολογία (δύσπνοια) η διακοπή του καπνίσματος δεν θα προσέφερε ιδιαίτερα σ' αυτούς.

Όπως ήδη αναφέρθηκε, προκειμένου ο ρυθμός πτώσης του FEV₁ να είναι περισσότερο αυξημένος από το αναμενόμενο, είναι επίσης ένα ενδεχόμενο η πτώση του FEV₁ να ξεκινά νωρίτερα από το φυσιολογικό. Παρόλο που οι επιστημονικές μελέτες δεν είναι αρκετές, φαίνεται ότι καπνιστές και άτομα με αναπνευστικά συμπτώματα μπορεί να παρουσιάζουν μια plateau φάση πολύ πιο σύντομη από το φυσιολογικό ή ακόμη και να μην παρουσιάζουν αυτή την φάση. Έτσι, οδηγούνται σε μια πρόωμη έναρξη της πτώσης της αναπνευστικής δυσλειτουργίας που επίσης συμβάλλει στην ανάπτυξη της ΧΑΠ.

Έχει επιπλέον γίνει γνωστό ότι το μέγιστο του FEV₁ που μπορεί να υπάρξει πριν την φυσιολογική πτώση κατά την διάρκεια της ενήλικης ζωής επίσης μπορεί να αποτελεί ένα επιπλέον σημαντικό παράγοντα. Μειωμένη αναπνευστική λειτουργίας σε προχωρημένη ηλικία μπορεί να βρεθεί ακόμη και με ένα φυσιολογικό ρυθμό πτώσης του FEV₁ αν το σημείο έναρξης της πτώσης του FEV₁ στα 25 έτη είναι πολύ χαμηλό. Ένα αρκετά ενδιαφέρον σημείο είναι το φαινόμενο που ονομάζεται tracking και κατά το οποίο η μέτρηση του FEV₁ πριν την ηλικία των 10 ετών και κατ' επέκταση η τιμή του FEV₁ αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα πρόγνωσης για το επίπεδο του FEV₁ στη νεαρή ενηλικίωση, την μέση ζωή των 30-40 ετών και πιθανότατα σε πιο προχωρημένες ηλικίες (4)(38). Ένα εύρημα το οποίο είναι παρόμοιο με το αυτό που ισχύει για το βάρος και το ύψος κατά την διάρκεια της

ζωής. Έτσι, όπως με άλλες χρόνιες ασθένειες όπως η ισχαιμική νόσος των στεφανιαίων αγγείων γενετικοί ή και μη γενετικοί παράγοντες όπως επίσης και παράγοντες κατά την διάρκεια της ενδομήτριας ζωής μπορεί να είναι σημαντικοί για την πορεία του FEV₁ μέσα στον χρόνο.

Παρότι τα δεδομένα σ' αυτό το επίπεδο δεν είναι πολλά, παράγοντες που έχουν σχέση με την περίοδο γέννησης πιθανότατα να συμβάλουν στο επίπεδο της αναπνευστικής λειτουργίας που υπάρχει κατά την διάρκεια της γέννησης αλλά και στον ρυθμό της ανάπτυξης των πνευμόνων κατ' επέκταση της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας (40). Μια διαταραχή λοιπόν στην ανάπτυξη της αναπνευστικής λειτουργίας είτε λόγω γενετικών παραγόντων είτε λόγω έκθεσης σε εξωγενείς παράγοντες κατά την διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας όπως επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις ή παθητικό κάπνισμα ή ενεργητικό κάπνισμα μπορεί να οδηγήσει σ' ένα κατώτερο του φυσιολογικού επίπεδο αναπνευστικής λειτουργίας κατά τα πρώτα χρόνια της ενήλικης ζωής. Ανάλογα με τον τρόπο ζωής αυτό στη συνέχεια μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης της ΧΑΠ (39).

Θα πρέπει να σημειωθεί επιπλέον, ότι πέραν του καπνίσματος και άλλοι εξωγενείς ή ενδογενείς παράγοντες κινδύνου όπως για παράδειγμα μια διαταραχή λοιπόν στην ανάπτυξη της αναπνευστικής λειτουργίας, άλλα αναπνευστικά νοσήματα, τοξικά αέρια και καπνοί και περιβαλλοντικοί ρύποι, μπορούν να συμβάλουν σε αυξημένη μείωση του FEV₁ (38)(39).

Ερωτήματα υπάρχουν ακόμη και για το ρόλο του μικροβιακού αποικισμού των αναπνευστικών οδών ή των παροξύνσεων της νόσου που οφείλονται σε λοιμώδεις παράγοντες, στην ελάττωση του FEV₁. Υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι αυτοί οι παράγοντες συμβάλλουν στην φλεγμονή των αεραγωγών στους ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, και ίσως οδηγούν σε αυξημένη νοσηρότητα καθώς αποτελεί ένα διαρκές ερέθισμα για τους αεραγωγούς (39)(40)(41). Δεν έχει αποδειχθεί όμως

σημαντική συσχέτιση τους με τον ρυθμό πτώσης του FEV₁ και, παραμένει προς συζήτηση το ερώτημα κατά πόσο ο μικροβιακός αποικισμός ή -όπως θα συζητηθεί περαιτέρω, οι λοιμώξεις-παροξύνσεις συμβάλλουν στην περαιτέρω μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας (42)(43)(44).

3. Η σχέση παροξύνσεων και μεταβολής του FEV₁

Όταν η απόφραξη των αεραγωγών οδηγεί σε δύσπνοια η οποία με την σειρά της οδηγεί έναν ασθενή να συμβουλευτεί έναν γιατρό συνήθως η λειτουργική διαταραχή είναι ήδη σημαντική και ο FEV₁ έχει μειωθεί πιθανώς κοντά στο 1 λίτρο που είναι λιγότερο από το μέσο της φυσιολογικής τιμής του (45)(46). Έτσι η πορεία αυτής της διαταραχής κατά τα επόμενα χρόνια μπορεί να οδηγήσει στην περαιτέρω μείωση του FEV₁, και σε όλο και μεγαλύτερη σημαντική ανεπάρκεια και τελικά σε θάνατο από αναπνευστική ανεπάρκεια. Αυτό συνήθως συμβαίνει κατά την διάρκεια μιας παρόξυνσης ΧΑΠ. Η προχωρημένη φάση της ΧΑΠ έχει μελετηθεί και έχει βρεθεί ότι η βαρύτητα της απόφραξης των αεραγωγών είναι ένας από τους παράγοντες πρόγνωσης στους ασθενείς αυτούς (47). Ο σημαντικός ρόλος του καπνίσματος είναι πλέον ξεκάθαρος. Ωστόσο η διακοπή του καπνίσματος σε ένα αρκετά προχωρημένο στάδιο της νόσου δεν θα προσφέρει σημαντικό αποτέλεσμα στους ασθενείς αυτούς (4). Θα ήταν αποτελεσματικό αν θα μπορούσαμε να συγκεντρώσουμε τους ασθενείς που βρίσκονται σε κίνδυνο να αναπτύξουν ΧΑΠ σε ένα πρώιμο στάδιο πριν η νόσος έχει προχωρήσει αρκετά. Επίσης ιδιαίτερα χρήσιμο θα ήταν να μπορούσαμε να διακρίνουμε εκείνους τους ασθενείς που έχουν παράγοντες κακής πρόγνωσης για τη νόσο.

Στην δεκαετία του 50' αλλά και αργότερα είχε προταθεί ότι οι ασθενείς αυτοί που βρίσκονται σε κίνδυνο θα μπορούσαν να αναγνωριστούν καθώς αυτοί παρουσιάζουν συμπτώματα χρόνιου βήχα ή άλλα χρόνια αναπνευστικά συμπτώματα (απλή

βρογχίτιδα) (48)(49). Η υπερέκκριση βλέννης ευνοεί την ανάπτυξη λοίμωξης βρογχικής η οποία με την σειρά της μπορεί να αποτελέσει αίτιο αποφρακτικής διαταραχής των βρογχιολείων και του πνευμονικού παρεγχύματος (22). Οι αρνητικές επιπτώσεις των λοιμώξεων στους ασθενείς αυτούς που παρουσιάζουν απόφραξη των αεραγωγών μη αντιστρεπτή δεν έχει ωστόσο αποδειχθεί.

Το 1960, το Βρετανικό επιστημονικό ίδρυμα Medical Research Council προκειμένου να διερευνήσει την αιτιολογία της χρόνιας βρογχίτιδας και τους παράγοντες πρόκλησης απόφραξης στους αεραγωγούς ανάπτυξε μια προοπτική μελέτη των συμπτωμάτων και των αλλαγών της αναπνευστικής λειτουργίας κατά την διάρκεια 8 ετών σ' ένα μεγάλο group εργαζόμενων ανδρών, λίγοι εκ των οποίων είχαν κλινικά σημαντική ασθένεια (4). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης μαζί με κάποιες παρατηρήσεις στατιστικού χαρακτήρα ουσιαστικά υποστηρίζουν ότι οι αναπνευστικές λοιμώξεις δεν επηρεάζουν την πορεία πτώσης του FEV₁.

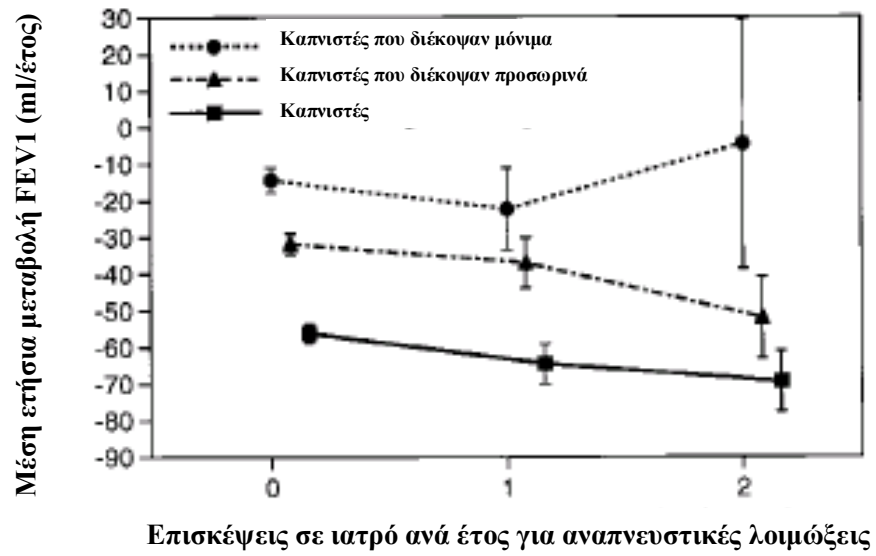
Στην σημαντική αυτή έρευνα (4) μελετήθηκαν άνδρες ηλικίας 30-60 ετών κατά την διάρκεια 8 ετών στο Δυτικό Λονδίνο. Από ένα αρχικό δείγμα 1136 ανδρών, 792 παρακολουθήθηκαν συστηματικά στην περίοδο των 8 ετών αρχής γενομένης του 1961 ώστε σημαντικά δεδομένα σε επίπεδο κλινικών συμπτωμάτων να είναι διαθέσιμα για ανάλυση.

Οι ασθενείς αυτές παρακολουθήθηκαν κάθε 6 μήνες. Η υπερέκκριση βλέννης εκτιμήθηκε με ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με την χρόνια παραγωγή πτυέλου και με μετρήσεις κάθε 6 μήνες της ποσότητας πτυέλου που παράγεται κατά την διάρκεια μιας ώρας μετά το ξύπνημα του ασθενή. Η εκτίμηση έγινε σε 3 διαφορετικά πρωινά. Αυτοί οι δύο ανεξάρτητοι παράγοντες επέτρεψαν ώστε να κατηγοριοποιηθούν οι ασθενείς με βάση την χρόνια παραγωγή πτυέλου κατά τρόπο περισσότερο αντικειμενικό σε σχέση με τις μελέτες που είχαν προηγηθεί. Οι αναπνευστικές λοιμώξεις εκτιμήθηκαν με ερωτηματολόγιο βασιζόμενο στα κρουολογήματα και τις λοιμώξεις αναπνευστικού που είχαν εκδηλωθεί τους

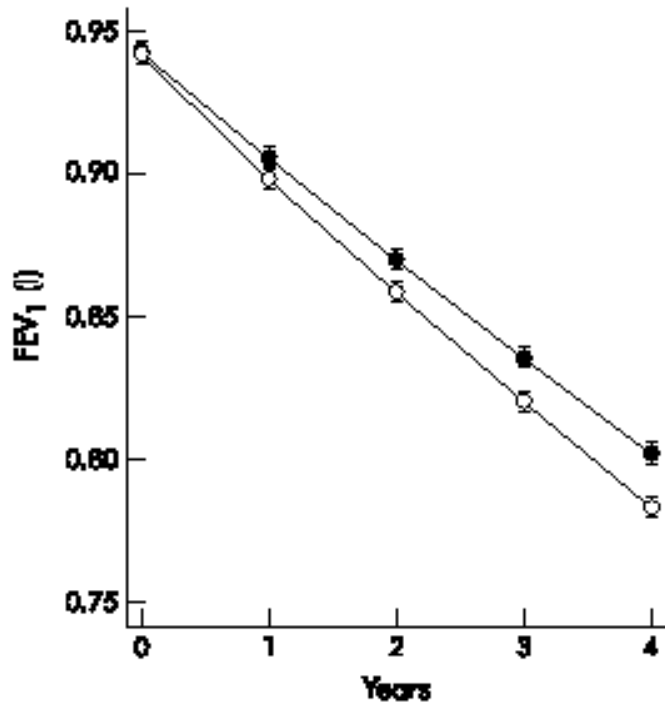
προηγούμενους 6 μήνες και κατά τα οποία αυτά επεισόδια η παραγωγή πτυέλου ήταν αυξημένη. Παράλληλα υπήρξε καταγραφή και εκτίμηση της ποιότητας και ποσότητας πτυέλου. Η αποφρακτική διαταραχή εκτιμήθηκε μετρώντας τον FEV₁ σε 3 σπυρομετρήσεις όπου η υψηλότερη των οποίων χρησιμοποιήθηκε. Αυτές οι μετρήσεις του FEV₁ που έγιναν κάθε 6 μήνες κατά την διάρκεια 8 ετών επέτρεψαν να εκτιμηθεί ο μέσος όρος πτώσης του FEV₁ για κάθε άνδρα κατά την διάρκεια της μελέτης. Δυστυχώς κατά την διάρκεια της μελέτης οι εξαμηνιαίες κλίσεις του FEV₁ δεν μπόρεσαν να εκτιμηθούν επακριβώς κατ' άτομο αλλά εκτιμήθηκαν οι μέσοι όροι των μεταβολών του FEV₁ κατά γκρουπ των 12 ή περισσότερων ανδρών.

Η έρευνα έδειξε ότι η υπερέκκριση βλέννης και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού δεν επηρεάζουν τον ρυθμό πτώσης του FEV₁. Η ερμηνεία που δόθηκε ήταν ότι ο κύριος ανατομικός χώρος της υπερέκκρισης βλέννης που είναι οι κύριοι βρόγχοι, είναι διαφορετικός από τον ανατομικό χώρο που συμβαίνει η σημαντική αποφρακτική διαταραχή κατά την διάρκεια της ΧΑΠ, που είναι οι περιφερικοί αεραγωγοί. Έτσι η αποφρακτική διαταραχή και η χρόνια υπερέκκριση βλέννης θα μπορούσαν να ειπωθούν σαν δύο διαφορετικές αλλά ωστόσο συνδεδεμένες οντότητες της ίδιας νόσου. Επιπλέον και οι δύο σχετίζονται με την βλαβερή επίδραση του καπνίσματος.

Ωστόσο νεώτερες μελέτες που αφορούν την μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων έχουν καταλήξει στο αντίθετο συμπέρασμα. Χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία από την μελέτη των Fletcher και συν(4), η προοπτική μελέτη των Kanner και συν (18) διεξήχθη επίσης σε ένα μεγάλο αριθμό ασθενών κατά τη διάρκεια 5 ετών κατέληξε στο συμπέρασμα ότι υπάρχει μια θετική σχέση μεταξύ αναπνευστικών λοιμώξεων και έκπτωσης του FEV₁ (Σχήμα 5). Οι ασθενείς καπνιστές σε αυτή την μελέτη παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερη πτώση του FEV₁ εφόσον παρουσίαζαν περισσότερες από μια επισκέψεις σε ιατρό λόγω αναπνευστικών λοιμώξεων. Σε μια νεώτερη προοπτική μελέτη, οι Donaldson και



Σχήμα 3. Εκατοστιαία μεταβολή του FEV₁(%προβλ) σύμφωνα με τις επισκέψεις σε ιατρό λόγω λοιμώξεων αναπνευστικού. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσο όρο και σταθερό λάθος (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 18).



Σχήμα 4. Εκατοστιαία μεταβολή του FEV₁(%προβλ) σύμφωνα με τη συχνότητα παροξύνσεων. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσο όρο και σταθερό λάθος σε ασθενείς με συχνές (ανοιχτοί κύκλοι) και μη συχνές παροξύνσεις (κλειστοί κύκλοι) με βάση τη διάμεσο τιμή παροξύνσεων (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 17).

συν έδειξαν σε 32 ασθενείς (17), επίσης μια σημαντική σχέση μεταξύ των παροξύνσεων και του ρυθμού έκπτωσης της λειτουργίας των πνευμόνων (Σχήμα 6). Παρότι ο πληθυσμός στην μελέτη αυτή ήταν μικρός η μεθοδολογία που ακολουθήθηκε για την καταγραφή των παροξύνσεων ήταν πιο λεπτομερής σχετικά με τις προηγούμενες μελέτες (4)(18). Χρησιμοποιήθηκε η τεχνική καταγραφής συμπτωμάτων σε ημερολογιακές κάρτες που αυξάνει την ακρίβεια της διάγνωσης των παροξύνσεων (50).

Υπό αυτές τις συνθήκες ακόμη παραμένει το ερώτημα της σχέσης παροξύνσεων – φυσικής πορείας νόσου. Ο μικρός σχετικά αριθμός προοπτικών μελετών σε αυτό το πεδίο παρά τη σημαντικότητα του θέματος πιθανότατα οφείλεται στις τεχνικές και μεθοδολογικές δυσκολίες μελέτης του. Αυτές προκύπτουν από την μέχρι τώρα έλλειψη συναίνεσης όσον αφορά τον ορισμό, του τρόπου διάγνωσης και υπολογισμού της συχνότητας της παρόξυνσης. Η απουσία καθολικά αποδεκτού ορισμού των παροξύνσεων θέτει ευθύς εξαρχής μια αντικειμενική δυσκολία σε κάθε σχετική μελέτη καθώς από τον ορισμό εξαρτάται η διάγνωση και ο καθορισμός του αριθμού παροξύνσεων που παρουσιάζονται σε συγκεκριμένες χρονικές περιόδους. Οι μέχρι τώρα μελέτες συνήθως χρησιμοποιούν τον ορισμό και τη σταδιοποίηση της παρόξυνσης κατά Anthonisen και συν (51), η οποία βασίζεται στην μεταβολή συμπτωμάτων και σημείων του αναπνευστικού (Πίνακας 2) που είναι γενικά αποδεκτή (17)(41).

Επιπλέον, ο χαρακτήρας του επειγόντος κατά την παρόξυνση, τα πολλαπλά και διαφορετικά αίτια της παρόξυνσης και τα ετερογενή χαρακτηριστικά των ασθενών επιφέρουν επίσης δυσκολίες στις μετρήσεις. Η παρακολούθηση των παροξύνσεων μέσω απλών ερωτηματολογίων υπολείπεται σε ακρίβεια. Περίπου 50% των παροξύνσεων δεν δηλώνονται παρά το γεγονός ότι οι ασθενείς δέχονται την προτροπή να το κάνουν. Το ήμισυ των παροξύνσεων θα διαγνωσθεί αν χρησιμοποιούνται μόνο ερωτηματολόγια(50)(51). Η χρήση ημερολογιακών καρτών

παρότι αυξάνει την ακρίβεια διάγνωσης των παροξύνσεων δεν ξεπερνά απόλυτα το πρόβλημα καθώς απαιτεί συμμόρφωση από τη μεριά του ασθενή και είναι δύσκολο να εφαρμοσθεί για μεγάλες χρονικές περιόδους (52)(53).

Πίνακας 2. Συμπτώματα και σημεία που χρησιμοποιούνται στη διάγνωση των παροξύνσεων*.

Κύρια	Ελάσσονα
Δύσπνοια	Βήχας
Όγκος πτυέλου	Συριγμός
Χαρακτήρας-ποιότητα πτυέλου	Ρινική καταρροή
	Πυρετός
	Πονόλαιμος

* Η διάγνωση παρόξυνσης με βάση τα κριτήρια των Anthonisen και συν, απαιτεί τουλάχιστον την επιδείνωση δύο συμπτωμάτων (ή την εμφάνιση τους), ένα από τα οποία θα πρέπει να είναι κύριο σύμπτωμα, για δύο συνεχείς ημέρες.

Γ. Η ΠΑΡΟΞΥΝΣΗ ΧΑΠ

1. Κλινικά χαρακτηριστικά

Στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια(ΧΑΠ), οι παροξύνσεις αποτελούν ένα σημαντικό κλινικό γνώρισμα της νόσου (2). Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται μια αξιοπρόσεκτη επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή (3)(4). Συμπτώματα όπως δύσπνοια, συμπτώματα κοινού κρυολογήματος, πονόλαιμος και βήχας βρέθηκε ότι αυξάνονται σημαντικά κατά την διάρκεια μιας πρόδρομης φάσης της παρόξυνσης, προτείνοντας ότι πιθανώς λοιμώξεις εξαιτίας ιών θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν μια παρόξυνση (54). Κατά την κύρια φάση μιας παρόξυνσης αναμένεται η εμφάνιση ή η επιδείνωση συμπτωμάτων όπως της δύσπνοιας, του όγκου των πτυέλων, βήχα, πυρετού ή της εμφάνισης πυώδους πτυέλου (51).

Οι αρχικές μελέτες της παροξύνσεως είχαν επικεντρωθεί ιδιαίτερα στις παροξύνσεις που σχετίζονται με νοσηλείες. Ωστόσο οι περισσότερες παροξύνσεις αντιμετωπίζονται στην κοινότητα χωρίς νοσηλεία. Η πρώτη ουσιαστικά μελέτη που διερεύνησε αναλυτικά τις παροξύνσεις στην κοινότητα ήταν η East London Study (54)(55). Συμπεριέλαβε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΧΑΠ, οι οποίοι παρακολουθήθηκαν με τη χρήση ημερολογιακών καρτών καταγραφής συμπτωμάτων και μετρήσεων ροομέτρου. Από τους ασθενείς ζητήθηκε να αναφέρουν και να καταγράφουν τις παροξύνσεις τους το συντομότερο δυνατό μετά την έναρξη των συμπτωμάτων. Η διάγνωση της παρόξυνσης ΧΑΠ βασίστηκε στα κριτήρια που είχαν περιγραφεί από τους Anthonisen et al (51) που απαιτούσαν τουλάχιστον δύο συμπτώματα για την διάγνωση, ένα από τα οποία θα έπρεπε να είναι κύριο σύμπτωμα (όπως αύξηση της δύσπνοιας, του όγκου των πτυέλων ή της ύπαρξης πυώδους πτυέλου) για δύο συνεχείς ημέρες.

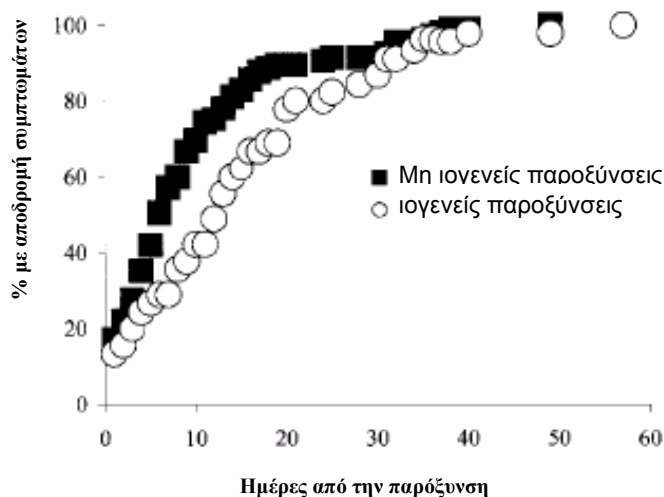
Η μελέτη East London διαπίστωσε ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ υποεκτιμούν τις παροξύνσεις τους και δηλώνουν μικρότερο αριθμό από αυτούς που πραγματικά έχουν. Οι ασθενείς με ΧΑΠ είναι ίσως συνηθισμένοι να παρουσιάζουν συμπτώματα αλλά και συχνές αλλαγές στα συμπτώματά τους και αυτό μπορεί να εξηγήσει εν μέρει την τάση τους να μην καταγράφουν και να μην δηλώνουν επακριβώς τις παροξύνσεις τους (50). Χρησιμοποιώντας λοιπόν ένα διαφορετικό τρόπο καταγραφής παροξύνσεων που δε βασίζεται σε απλά ερωτηματολόγια η μελέτη 2.7 διάμεσο αριθμό παροξύνσεων ανά έτος. Αυτός είναι κατά πολύ υψηλότερος από αυτόν που είχε βρεθεί σε άλλες μελέτες (18)(51) όπου οι παροξύνσεις διεγνώσθησαν βάση ερωτηματολογίου και μια μέθοδος καθημερινής καταγραφής των συμπτωμάτων δεν είχε χρησιμοποιηθεί και ο οποίος ήταν περίπου 1 παρόξυνση ανά έτος (54).

Παράγοντες που έχουν προγνωστική αξία για την ύπαρξη συχνών παροξύνσεων περιλαμβάνουν διάφορα συμπτώματα όπως ο καθημερινός βήχας, η απόχρεμψη και οι συχνές παροξύνσεις στο προηγούμενο έτος (50)(54). Μια άλλη μελέτη που συμπεριέλαβε όμως μόνο λοιμώδεις παροξύνσεις βρήκε ότι σημαντικός παράγοντας πρόγνωσης της συχνότητας των παροξύνσεων ήταν μόνο ο αριθμός παροξύνσεων το προηγούμενο έτος (56).

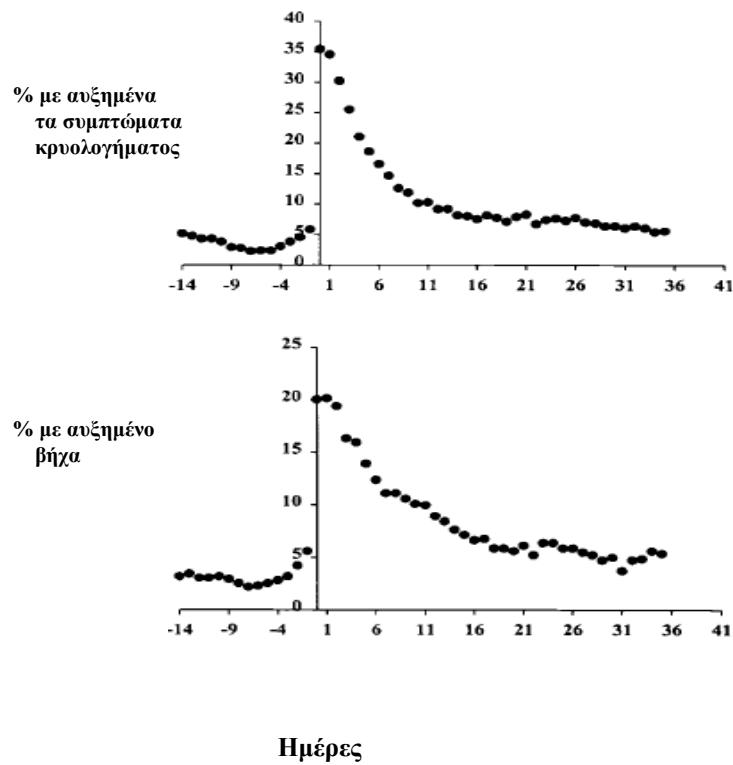
Ο μέσος χρόνος ανάρρωσης με βάση δεδομένα που προκύπτουν με βάση την κλινική αξιολόγηση είναι έξι με επτά μέρες. Ωστόσο, πρέπει να σημειωθεί ότι η τιμή ροόμετρησης στο 75% των παροξύνσεων ο ασθενής δεν θα επανέλθει στην κατάσταση προ παρόξυνσης ακόμη και μετά από 35 μέρες. Σε ένα μικρότερο ποσοστό των παροξύνσεων (6-7%) η τιμή ροόμετρησης δεν θα έχει επιστρέψει στην τιμή προ της παρόξυνσης ακόμη και μετά από 90 μέρες (Σχήμα 5)(54). Η ανάρρωση αναμένεται να αργήσει περισσότερο στις περιπτώσεις εκείνες όπου η παρόξυνση ίσως συνδυάζεται με την παρουσία αυξημένης δύσπνοιας ή συμπτωμάτων κοινού κρυολογήματος κατά την κατά την διάρκεια της παρόξυνσης.

Οι μεταβολές που παρουσιάζονται στην λειτουργία του αναπνευστικού κατά την διάρκεια της παρόξυνσης είναι μικρότερες απ' αυτές οι οποίες παρουσιάζονται σε παροξύνσεις λόγω άσθματος (54)(53).

Ο συνδυασμός συμπτωμάτων αυξημένης δύσπνοιας και συμπτωμάτων κοινού κρυολογήματος στις παροξύνσεις με αυξημένη περίοδο ανάρρωσης προτείνει ότι πιθανώς οι ιογενείς λοιμώξεις μπορούν να οδηγήσουν σε παρατεταμένες παροξύνσεις (11). Καθώς τα κρυολογήματα σχετίζονται με παρατεταμένες παροξύνσεις, ασθενείς με ΧΑΠ που αναπτύσσουν ένα κρυολόγημα ίσως πιθανότατα να αναπτύξουν σοβαρή παρόξυνση. Σ' αυτήν την περίπτωση θεωρείται ότι η θεραπεία και η αντιμετώπιση όσον το δυνατόν συντομότερο είναι η πιο ενδεδειγμένη λύση.



Σχήμα 5. Αθροιστικό ποσοστό παροξύνσεων σε αποδρομή σε σχέση με την έναρξη της παρόξυνσης (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 54).



Σχήμα 6. Μεταβολή στη διάρκεια του χρόνου των συμπτωμάτων παρόξυνσης. Ποσοστιαία αναλογία ασθενών με ένα από τα συμπτώματα που αφορούν την παρόξυνση κατά την περίοδο 14 ημερών προ της έναρξης, έως 35 ημέρες μετά την έναρξη της παρόξυνσης σαν εκατοστιαία αναλογία του συνολικού αριθμού παροξύνσεων (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 54).

Οι λόγοι της παρατεταμένης ή και ανεπαρκούς ανάρρωσης από συμπτώματα και αναπνευστική λειτουργία δεν είναι ξεκάθαροι. Ωστόσο μπορεί να περιλαμβάνουν ανεπαρκή αντιμετώπιση ή και παραμονή του αιτιολογικού παράγοντα που οδήγησε στην παρόξυνση (11)(54). Μπορούμε εδώ να σημειώσουμε ότι η παρατεταμένη ανάρρωση ίσως να παίζει σημαντικό ρόλο στην φυσιολογική λειτουργία του αναπνευστικού οδηγώντας σε μια αυξημένη πτώση της αναπνευστικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου. Ωστόσο αυτή η υπόθεση δεν έχει αποδειχθεί.

2. Η φλεγμονή των αεραγωγών στην παρόξυνση

Το κάπνισμα όπως ήδη αναφέρθηκε οδηγεί σε φλεγμονή των αεραγωγών, διαταραχή της σχέσης προτεασών – αντιπροτεασών, διαταραχή της ισορροπίας οξειδωτικών – αντιοξειδωτικών ουσιών και σε σειρά κλινικών προβλημάτων (1)(57).

Με την εγκατάσταση της ΧΑΠ έχουμε πλέον μόνιμη σημαντική συγκέντρωση δεικτών φλεγμονής στους αεραγωγούς αλλά και στο παρέγχυμα. Η συγκέντρωση κυψελιδικών μακροφάγων στους τελικούς αεραγωγούς, η χημειοταξία που ασκούν οι αυξημένες κυτοκίνες σε πολυμορφοπύρρηνα και T-λεμφοκύτταρα είναι μία καλά αποδεδειγμένη διαδικασία στη ΧΑΠ. Η θέση αυτή υποστηρίζεται επιπλέον από τις μελέτες μιας σειράς βιολογικών δεικτών φλεγμονής που βρίσκονται αυξημένοι σε πτύελα, και βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα, όπως οι λεμφοκυτταρικοί υποπληθυσμοί CD8⁺, η Μυελοπεροξειδάση (MPO), η E- Selectine, τα ICAM1, η ECP, η IL-8, ο TNF και τα λευκοτριένια LTB4 (58)(59)(60)(61)(62)(63)(64). Σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι η συγκέντρωση κυττάρων φλεγμονής στους αεραγωγούς σχετίζεται με τον βαθμό της φλεγμονής αλλά και με το ρυθμό ανάπτυξης της απόφραξης των αεραγωγών (31)(61). Η δε διήθηση του υποβλεννογόνου χιτώνα από φλεγμονώδη

κύτταρα προτείνεται ως ένδειξη προόδου της νόσου (65). Έτσι η φλεγμονή θεωρείται πλέον αναπόσπαστο μέρος της παθογένειας της ΧΑΠ.

Στην παρόξυνση η φλεγμονή των αεραγωγών φαίνεται επίσης ότι παίζει σημαντικό ρόλο (55). Σε μελέτη ασθενών που πάσχουν από μικροβιακές λοιμώξεις του αναπνευστικού, παρατηρείται ότι η επίδραση των τελευταίων οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή βλέννης και άμεση βλάβη του επιθηλίου μέσω της παραγωγής διαφόρων βιολογικών προϊόντων (λιποολιγοσακχαριδάσες, πεπτιδογλυκάνες, τοξίνες). Αυτά τα γεγονότα αυξάνουν την ευαισθησία του επιθηλίου σε ενδεχόμενες λοιμώξεις, δημιουργώντας ένα "φαύλο κύκλο", που έχει πολλά κοινά στοιχεία με το μηχανισμό βάσει του οποίου το κάπνισμα επιβαρύνει τις αναπνευστικές οδούς (13)(66). Ειδικότερα, στον κύκλο της φλεγμονής στους αεραγωγούς κατά τις παροξύνσεις, μεταβάλλεται η συγκέντρωση και η δράση μιας σειράς δεικτών όπως οι υποπληθυσμοί των T-λεμφοκυττάρων, η E-Selectine, η MK-lymph, ο MIP-1at, η NE, η IL-8, η συγκέντρωση αλβουμίνης πτυέλων / ορού, η CRP (42)(61)(66)(67). Επιπλέον η παρόξυνση φαίνεται να συνδέεται με μια συστηματικότερη διαταραχή που δεν περιορίζεται μόνο στον πνεύμονα. Αυτό υποστηρίζουν μελέτες που αφορούν τους παρπάνω παράγοντες αλλά και τον μεταβολισμό της λεπτίνης, η οποία επιπλέον εμφανίζει θετική συσχέτιση με την συχνότητα παροξύνσεων (68). Η τελευταία αυτή σχέση υπογραμμίζεται ακόμη περισσότερο από τη σχέση φλεγμονής - μυϊκής μάζας σώματος. Χαμηλός δείκτης μυϊκής μάζας συνδέεται με αυξημένη συγκέντρωση TNF-a και σχετίζεται κατά τις παροξύνσεις με αυξημένη θνητότητα και νοσηρότητα (69)(70)(71).

Θα μπορούσε λοιπόν να υποθεθεί ότι εφόσον οι παροξύνσεις αυξάνουν την φλεγμονή στους αεραγωγούς αυτό θα επιφέρει περαιτέρω επιδείνωση της αναπνευστικής λειτουργίας των ασθενών με ΧΑΠ. Κατ' επέκταση ίσως και επιβάρυνση στην πορεία της νόσου. Ωστόσο, αυτοί οι θετικοί συσχετισμοί μεταξύ δεικτών φλεγμονής και παρόξυνσης δεν αποδεικνύουν σχέση αιτίου

αποτελέσματος. Δεν είναι λοιπόν ακόμη αποδεδειγμένο ότι η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων θα επιδράσει στην μακρόχρονη πορεία της νόσου μέσω της αυξημένης φλεγμονής των αεραγωγών.

Δ. Η ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ αποτελεί επιπλέον σημαντική παράμετρο στη συζήτηση για τη φυσική πορεία της νόσου και αξιολογείται πλέον στις κλινικές μελέτες (1)(3)(72)(73). Η ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ όπως και άλλοι παράμετροι θνησιμότητας και νοσηρότητας μπορούν να χρησιμοποιηθούν στη λήψη αποφάσεων προκειμένου να ξεκινήσει ή να τροποποιηθεί μια φαρμακευτική αγωγή.

Η αξιολόγηση της ποιότητας ζωής περιλαμβάνει αξιολόγηση ικανοτήτων, διαταραχών, συμπτωμάτων και ψυχο-κοινωνικών επιδράσεων της νόσου (74). Η ποιότητα ζωής παρακολουθείται με σταθμισμένα ερωτηματολόγια όπου συλλέγονται δεδομένα που αφορούν συμπτώματα, δραστηριότητες και επιπτώσεις στην καθημερινή ζωή των ασθενών (75). Τα ερωτηματολόγια αυτά αποτελούν μια μέθοδο συγκριτικής αξιολόγησης τόσο των επιπτώσεων της νόσου στη ζωή των ασθενών με διάφορα στάδια της νόσου, όσο και της αποτελεσματικότητας διαφορετικών φαρμακευτικών και άλλων παρεμβάσεων (34).

Διάφορα ερωτηματολόγια όπως το Quality of Well-Being (QWB) ή το Saint George Respiratory Questionnaire ή (SGRQ) το SF36, έχουν ήδη χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς με ΧΑΠ (3)(75)(76). Η αξία και η εγκυρότητα τους έχουν κατ'επανάληψη αποδειχθεί σε μελέτες όχι μόνο με ΧΑΠ αλλά και με άλλες ασθένειες του αναπνευστικού όπως το Άσθμα, οι Βρογχεκτασίες, η Κυστική ίνωση και νοσήματα του διάμεσου ιστού του πνεύμονα (77)(78)(79)(80).

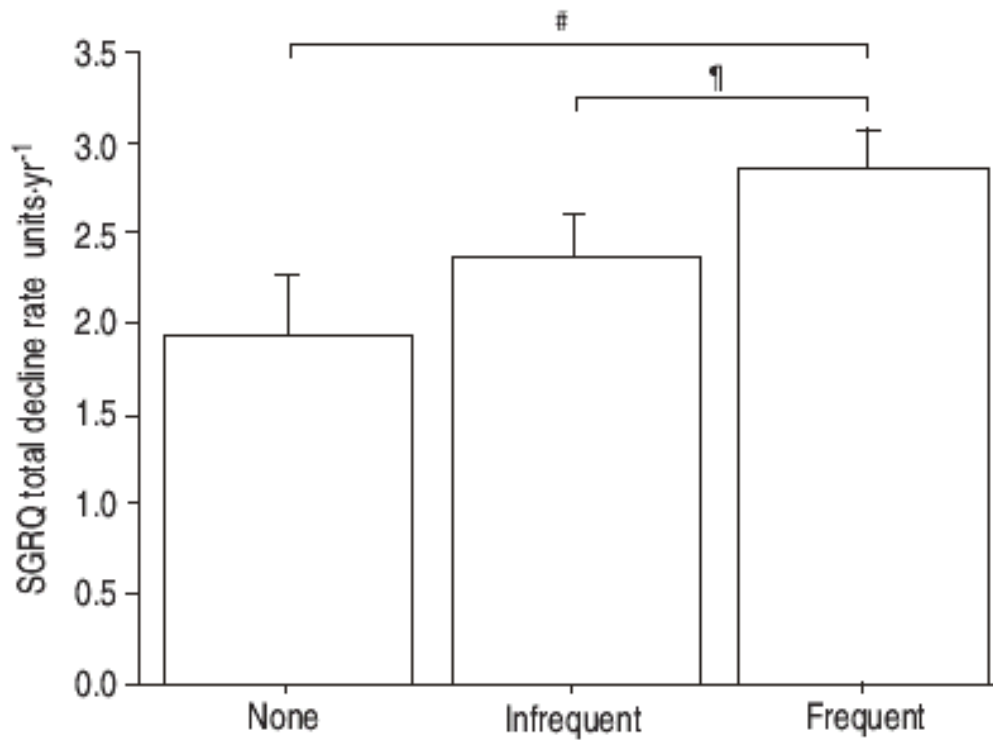
Τα ερωτηματολόγια περιλαμβάνουν ερωτήσεις που έχουν αξιολογηθεί και διαβαθμιστεί με τη χρήση εμπειρικών απαντήσεων. Τα θέματα των ερωτηματολογίων αξιολογούν συμπτώματα, περιορισμούς στην κινητικότητα και τις φυσικές δραστηριότητες και επίπτωση, αξιολογώντας τον ψυχολογικό φόρτο που συνδέεται με την ασθένεια. Οι διάφοροι τομείς περιλαμβάνουν ερωτήσεις που

κατ' αρχήν αξιολογούν συμπτώματα, δραστηριοτήτων και επιπτώσεις αναφορικά με την τρέχουσα κατάσταση του ασθενή. Επιπλέον, με μια σειρά ερωτήσεων τα ερωτηματολόγια σκοπεύουν να αξιολογήσουν συγκριτικά την τρέχουσα κατάσταση του ασθενή σε σχέση με το παρελθόν.

Από την επεξεργασία των ερωτηματολογίων προκύπτουν σκορ για τους επιμέρους τομείς αλλά συνήθως και ένα συνολικό σκορ από τη σύνθεση όλων των επιμέρους απαντήσεων. Με αυτό τον τρόπο μπορεί να υπάρξει μια γενική εκτίμηση της κατάστασης του ασθενή.

Στις προηγούμενες μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ προκύπτει ότι η ποιότητα ζωής συσχετίζεται θετικά με την αναπνευστική λειτουργία και επιβαρύνεται με την πρόοδο της την ηλικίας και της νόσου (73)(74). Στο ερωτηματολόγιο του Αγίου Γεωργίου (SGRQ) οι ασθενείς με ΧΑΠ παρουσιάζουν μια αύξηση στο συνολικό σκορ κατά 4 βαθμούς στο SGRQ κάθε 15 μήνες (3). Αυτή η αύξηση βρίσκεται σε αντιστρόφως ανάλογη σχέση με τον FEV_1 (73)(75). Η ποιότητα της ζωής των ασθενών αυτών βρίσκεται επιπλέον σε σημαντική συσχέτιση με την ικανότητα άσκησης (δοκιμασία βάρδισης σε κυλιόμενο τάπητα 15 λεπτών, ή την ελεύθερη δοκιμασία βάρδισης 6 ή 10 λεπτών) που αποτελεί επίσης ένα μέτρο κλινικής παρακολούθησης (73)(81).

Οι παροξύνσεις συνδέονται με αύξηση στα μετρούμενα μεγέθη του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής. Στη μελέτη East London η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο SGRQ και απεδείχθη ότι το σκορ στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ήταν σημαντικά χειρότερο από τους ασθενείς με μη συχνές παροξύνσεις (50). Αυτό προτείνει ότι η συχνότητα των παροξύνσεων είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ζωή των ασθενών με ΧΑΠ. Ακόμη είναι γνωστό ότι η παρόξυνση της νόσου οδηγεί σε συχνές εισαγωγές στο



Σχήμα 7. Μεταβολή ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής St Georges Respiratory Questionnaire (SGRQ) ανάλογα με τη συχνότητα παροξύνσεων των ασθενών με ΧΑΠ. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσους όρους μεταβολής με διάστημα εμπιστοσύνης 95%. Υψηλότερες τιμές αντιπροσωπεύουν χειρότερη ποιότητα ζωής (Τροποποίηση από βιβλιογραφική αναφορά 3).

νοσοκομείο κάτι που επίσης συνδέεται με αρνητικούς δείκτες ποιότητας ζωής και αυξημένη θνητότητα (76).

Αν και τα παραπάνω υπογραμμίζουν την χειρότερη ποιότητα ζωής κατά τις παροξύνσεις ελάχιστες είναι οι μελέτες που εξετάζουν την άμεσα τις παραμέτρους της ποιότητας ζωής με την συχνότητα των παροξύνσεων (3)(50). Πρέπει να σημειωθεί δε, πως στη σημαντικότερη αυτών των μελετών, τα δεδομένα προκύπτουν από ασθενείς που παρακολουθούνταν σε κλινικό φαρμακευτικό πρωτόκολλο (3). Ωστόσο είναι δεδομένο ότι αρκετοί ασθενείς αποχωρούν κατά τη διάρκεια μιας κλινικής φαρμακευτικής μελέτης λόγω παροξύνσεων ή λόγω μη συμμόρφωσης στις αρχές της μελέτης. Τα αποτελέσματα λοιπόν που αφορούν την σχέση παροξύνσεων και ποιότητας ζωής θα μπορούσαν να ήταν διαφορετικά αν η σχέση αξιολογούταν σε άλλο πληθυσμό.

Ε. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η φυσική πορεία της ΧΑΠ χαρακτηρίζεται από μια προοδευτική αποφρακτική διαταραχή των αεραγωγών που επηρεάζεται από εξωγενείς και ενδογενείς παράγοντες. Το κάπνισμα και γενετικοί παράγοντες αποτελούν σημαντική παράμετρο ανάπτυξης και προόδου της νόσου ενώ επιπλέον ερωτηματικά παραμένουν για το ρόλο της υπεραντιδραστικότητας των αεραγωγών και των αναπνευστικών λοιμώξεων (22)(25)(35)(57).

Ειδικά, η παρόξυνση της ΧΑΠ αποτελεί βασικό χαρακτηριστικό της νόσου καθώς αυξάνει την φλεγμονή των αεραγωγών, σχετίζεται αρνητικά με τους δείκτες ποιότητας ζωής και επιδρά στη νοσηρότητα και θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ. Ωστόσο ο ρόλος των παροξύνσεων στη φυσική πορεία της νόσου αποτελεί ακόμη ένα ερώτημα. Η επίδραση των παροξύνσεων στην πρόοδο της νόσου-παροξύνσεων αποτέλεσε αντικείμενο προηγούμενων προοπτικών μελετών (4)(17)(18). Προηγούμενες μελέτες συμπεριέλαβαν κυρίως ασθενείς με ήπια ΧΑΠ. Τα συμπεράσματα τους επομένως αφορούν κυρίως την πορεία της νόσου στην κατηγορία αυτών των ασθενών. Η μελέτη των Fletcher et al συμπέρανε ότι δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ παροξύνσεων και φυσικής πορείας νόσου (μεταβολής του FEV₁) (4). Η μελέτη των Kanner et al κατέληξε στο αντίθετο συμπέρασμα όσον αφορά τους καπνιστές (18). Μια νεώτερη μελέτη συμπεριέλαβε ασθενείς μια βαρύτερη νόσο χρησιμοποιώντας διαφορετική μεθοδολογία για την διάγνωση των παροξύνσεων, υιοθετώντας την μέθοδο διάγνωσης μέσω της καταγραφής συμπτωμάτων σε ημερολογιακές κάρτες (17). Τα αποτελέσματα της έδειξαν πως οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις παρουσιάζουν αυξημένη πτώση του FEV₁. Ωστόσο ο πληθυσμός των 32 ασθενών στη μελέτη αυτή είναι μικρός για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων. Έτσι η σχέση μεταξύ παροξύνσεων και ΧΑΠ δεν έχει επαρκώς διευκρινισθεί.

Αναφορικά με την σχέση παροξύνσεων και ποιότητας ζωής των ασθενών με ΧΑΠ υπάρχουν ελάχιστες μελέτες που εξετάζουν το ζήτημα εκτός των πλαισίων ενός κλινικού φαρμακευτικού πρωτοκόλλου (50). Επιπλέον δεν υπάρχουν γνωστά δεδομένα σε σχέση με τις παροξύνσεις και την ποιότητα ζωής για τους έλληνες ασθενείς με ΧΑΠ (82).

Εν κατακλείδι, η υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν καλύπτει ακόμη επαρκώς τις πτυχές της σχέσης ΧΑΠ – παροξύνσεων. Η αποσαφήνιση αυτής της σχέσης είναι σημαντική γιατί μπορεί να βοηθήσει στην καλύτερη κατανόηση και αντιμετώπιση της νόσου.

II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ - ΜΕΛΕΤΗ

A. ΥΠΟΘΕΣΗ

Στην Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), οι παροξύνσεις που προκαλούνται κυρίως από τις λοιμώξεις του τραχειοβρογχικής δέντρου ή λόγω της εισπνοής τοξικών παραγόντων (1), αποτελούν ένα σημαντικό κλινικό γνώρισμα της νόσου. Κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης παρατηρείται μια αξιοπρόσεκτη επιδείνωση των συμπτωμάτων ενός ασθενή (2). Οι παροξύνσεις της ΧΑΠ είναι η σημαντικότερη αιτία επισκέψεων και εισαγωγών σε νοσοκομείο, Οι τελευταίες συνδέονται με την οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, την πρόκληση πρόωρης θνησιμότητας καθώς και την επιδείνωση της ποιότητας ζωής (3). Επιπλέον, ο αριθμός παροξύνσεων στο προηγούμενο έτος σχετίζεται τόσο με τον κίνδυνο μελλοντικών επαναλαμβανόμενων επεισοδίων και με την υποτροπή τους μετά από σχετική θεραπεία (11).

Κατά συνέπεια, όταν οι συχνές παροξύνσεις ακολουθούνται από ελλιπή αποκατάσταση μπορεί να αποτελέσουν ένας σημαντικό παράγοντα κινδύνου για την προοδευτική έκπτωση της λειτουργίας των πνευμόνων (17)(54). Ωστόσο, η υπόθεση της επιρροής των παροξύνσεων στην πρόοδο της ΧΑΠ δεν έχει ακόμη επαρκώς απαντηθεί. Ερωτήματα παραμένουν λόγω της ύπαρξης μικρού αριθμού προοπτικών μελετών που εξετάζουν αυτό το ζήτημα. Πέραν αυτού τα συμπεράσματα είναι αντικρουόμενα και η μεθοδολογία παρακολούθησης των παροξύνσεων διαφορετική. Παράλληλα, οι ασθενείς που περιλαμβάνονται στις μελέτες έχουν κατά κανόνα ήπια ΧΑΠ (4)(18).

Η βρετανική υπόθεση (British Hypothesis), ότι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του αναπνευστικού αποτελούν αιτία της αποφρακτικής διαταραχής των αεραγωγών εξετάστηκε σε δύο διαχρονικές προοπτικές μελέτες (4)(5). Τα συμπεράσματα αυτών ήταν ότι οι παροξύνσεις δεν είχαν επίδραση στο ετήσιο ποσοστό αλλαγής του μέγιστου βίαια εκπνεόμενου όγκου σε 1 δευτερόλεπτο (FEV_1). Ωστόσο, η

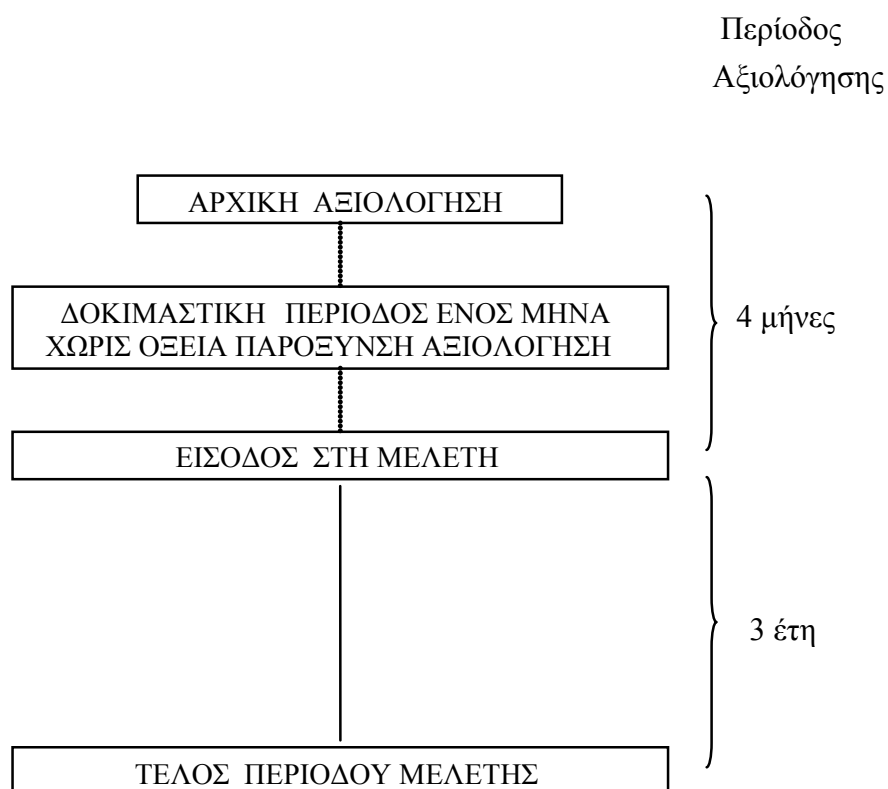
μελέτη ορόσημο των Fletcher και συν (4) διεξήχθη σε ασθενείς που έπασχαν από κλινικά ήπια ΧΑΠ. Δύο νεώτερες μελέτες για την μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων έχουν καταλήξει στο αντίθετο συμπέρασμα. Η ομάδα των Kanner και συν (17), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι λόγω αναπνευστικών λοιμώξεων η έκπτωση του FEV₁ θα είναι αυξημένη μόνο στους καπνιστές, Η μελέτη αυτή περιέλαβε ασθενείς με ήπια ΧΑΠ. Οι Donaldson και συν έδειξαν σε μια μικρότερη μελέτη σε 32 ασθενείς, μια σημαντική σχέση μεταξύ των παροξύνσεων και του ρυθμού έκπτωσης της λειτουργίας των πνευμόνων (18). Η ίδια ομάδα έδειξε επιπλέον ότι η αποκατάσταση της λειτουργίας των πνευμόνων σε 7% αυτών των ασθενών παρέμεινε ελλιπής τρεις μήνες μετά την παρόξυνση (54).

Ο βασικός σκοπός της διατριβής αυτής είναι να εξετασθεί εάν η αυξημένη συχνότητα των παροξύνσεων της ΧΑΠ επιταχύνει την έκπτωση του FEV₁ σε ένα πληθυσμό με νόσο ποικίλης βαρύτητας, χρησιμοποιώντας μια έγκυρη μέθοδο καταγραφής παροξύνσεων ικανή και ευαίσθητη για την διάγνωση τους. Δευτερεύοντες σκοποί είναι να προσδιορισθούν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου αυξημένης συχνότητας παροξύνσεων και να εκτιμηθεί αν η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων επιβαρύνει την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ.

B. ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

1. Ασθενείς

Η έρευνα αυτή αποτέλεσε διεξήχθη μέσω μιας προοπτική μελέτης τριών ετών, από τον Μάιο του 2002 έως τον Οκτώβριο του 2005. Η μελέτη περιέλαβε μια επίσκεψη εισόδου όπου έλαβε χώρα κλινική αξιολόγηση των ασθενών και επιπλέον επτά επισκέψεις που έλαβαν χώρα κάθε 6 μήνες (Σχήμα 8).



Σχήμα 8. Χρονοδιάγραμμα μελέτης.

Η στρατολόγηση των ασθενών έγινε μέσω διαδοχικής δειγματοληψίας. Η περίοδος αξιολόγησης ορίστηκε μεταξύ Μαΐου του 2002 και Οκτωβρίου του 2002. Κριτήρια στρατολόγησης ήταν οι ασθενείς να έχουν διάγνωση ΧΑΠ σύμφωνα με την αξιολόγηση της GOLD (1) από τον πληθυσμό ασθενών που επισκέφθηκε το

εξωτερικό πνευμονολογικό ιατρείο του Γενικού Νοσοκομείου Χανίων κατά την περίοδο στρατολόγησης.

Ιστορικό Βρογχικού Άσθματος ή άλλης αναπνευστικής πάθησης ή άλλης σοβαρής ασθένειας ή συνεχούς συστηματικής χρήσης στεροειδών, περισσότερο από 30 ημέρες στο προηγούμενο έτος, χρησιμοποιήθηκαν ως κριτήρια αποκλεισμού.

Σύμφωνα με τα παραπάνω εκατόν έξι ασθενείς συμφώνησαν να συμμετέχουν παρέχοντας τη συγκατάθεσή τους. Κατά την επίσκεψη εισόδου στη μελέτη οι συμμετέχοντες αξιολογήθηκαν απαντώντας σε ερωτήσεις σχετικές με τα αναπνευστικά συμπτώματα και σημεία, τη δύσπνοια (χρησιμοποιήθηκε η MRC κλίμακα δύσπνοιας 4 σημείων) την φαρμακευτική αγωγή και το κάπνισμα (45)(46)(83) (Πίνακας 3).

Μια αρχική περίοδος τεσσάρων εβδομάδων που ακολούθησε την στρατολόγηση, χρησιμοποιήθηκε ώστε να εξασφαλίσει ότι όλοι οι ασθενείς κατά την είσοδο τους στη μελέτη ήταν χωρίς οξεία παρόξυνση και δεν είχαν λάβει αγωγή για οξεία παρόξυνση όπως αντιβιοτικά ή στεροειδή κατά συστηματικό τρόπο κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Βάσει αυτών των κριτηρίων τέσσερα άτομα αποσύρθηκαν κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου. Οι υπόλοιποι εκατόν δύο ασθενείς παρακολουθήθηκαν για μια περίοδο τριών ετών.

2. Μέθοδος

i. Σπιρομέτρηση

Ο φυσιολογικός έλεγχος της αναπνευστικής λειτουργίας εκτιμήθηκε μέσω σπιρομέτρησης. Κάθε έξι μήνες εκτελέσθηκε σπιρομέτρηση μετά από βρογχοδιαστολή με σαλβουταμόλη 200 μg, χρησιμοποιώντας ένα αυτοματοποιημένο σύστημα (Jaeger Wuerzburg, Γερμανία) σύμφωνα με αποδεκτές

οδηγίες (84). Όλες οι σπυρομετρήσεις έγιναν από τον ίδιο τεχνικό τις πρωινές ώρες.

Προσοχή δόθηκε ώστε κάθε ασθενής να σπυρομετρείται την ίδια ώρα και η σπυρομέτρηση να εκτελεσθεί εφόσον ο ασθενής ήταν χωρίς παρόξυνση, διαφορετικά η δοκιμή θα έπρεπε να αναβληθεί μέχρι την αποκατάσταση της υγείας του ασθενή.

Πίνακας 3. Χρονοδιάγραμμα αξιολόγησης των ασθενών της μελέτης κατά τη διάρκεια των τριών ετών διάρκειας της.

	Προγραμματισμένες επισκέψεις			
	αρχική	τριμηνιαία	εξαμηνιαία	τελική
<u>Αξιολόγηση</u>				
ιστορικό	X	X	X	X
Φυσική εξέταση	X	X	X	X
Σπυρομέτρηση	X		X	X
Ακτινογραφία θώρακα	X			X
Εκτίμηση δύσπνοιας	X		X	X
Αέρια αίματος	X			
Οξυμετρία	X	X	X	X
Ερωτηματολόγιο ποιότητας ζωής	X		X	X
Δοκιμασία βαδίσματος	X	X		X
Χορήγηση ημερολογιακών καρτών	X	X	X	

ii. Ορισμός και διάγνωση παρόξυνσης

a. Ορισμός

Ο καθορισμός μιας παρόξυνσης βασίστηκε στα κριτήρια που περιγράφηκαν σε παλαιότερη μελέτη από τους Anthonisen και συν (51). Σύμφωνα με αυτά, τα αναπνευστικά συμπτώματα και σημεία διακρίνονται σε κύρια και δευτερεύοντα. Στα κύρια διακρίνουμε τη δύσπνοια, την ποσότητα και την ποιότητα της απόχρεμψης ενώ στα δευτερεύοντα τον βήχα, τον πυρετό, την ρινική καταρροή και την κυνάγχη.

Με βάση τα κριτήρια κατά Anthonisen (51) η διάγνωση μίας παρόξυνσης ΧΑΠ απαιτεί είτε, την επιδείνωση τουλάχιστον δύο πρωτεύοντων αναπνευστικών συμπτωμάτων είτε, την επιδείνωση ενός πρωτεύοντος συμπτώματος και ενός δευτερεύοντος για δύο τουλάχιστον διαδοχικές ημέρες. Κάθε παρόξυνση μπορεί να διακριθεί περαιτέρω σε τύπου I, II και III αν υπάρχει επιδείνωση τουλάχιστον σε τρία, δύο ή ένα κύριο σύμπτωμα αντίστοιχα.

Η έναρξη και η αποκατάσταση από μια παρόξυνση βασίστηκαν επακριβώς σε προηγουμένως αποδεκτά κριτήρια (51). Σύμφωνα με τα τελευταία η πρώτη των δύο διαδοχικών ημερών με τα αυξανόμενα συμπτώματα λήφθηκε ως αρχή της επιδείνωσης. Μετά από μια επιδείνωση, οι ασθενείς έπρεπε για να έχουν μια δεκαπενθήμερη περίοδο με τα ίδια ή λιγότερα συμπτώματα από ότι πριν την έναρξη (αποκατάσταση), πριν μια νέα παρόξυνση μελετηθεί.

β. Διάγνωση Παρόξυνσης

- **Ημερολογιακή κάρτα**

Η αξιολόγηση των συμπτωμάτων και κατ' επέκταση η διάγνωση των παροξύνσεων βασίστηκε στη χρήση μιας ημερολογιακής κάρτας (Σχήμα 9). Η ανάπτυξη της ημερολογιακής κάρτας βασίστηκε σε ένα προηγουμένως χρησιμοποιούμενο μοντέλο μετά από σχετική τροποποίηση βάση των κριτηρίων διάγνωσης παρόξυνσης (85).

Η κάρτα δόθηκε σε κάθε ασθενή και χρησιμοποιήθηκε από τον ίδιο για να προσδιορισθούν οι παροξύνσεις. Όλοι οι ασθενείς καθοδηγήθηκαν για το πως να καταγράφουν, στο τέλος κάθε ημέρας, τις αλλαγές σε πρωτεύοντα και δευτερεύοντα συμπτώματα όσον αφορά τις τελευταίες 24 ώρες προ της καταγραφής. Τα συμπτώματα ήταν δυαδικά κωδικοποιημένα στις κάρτες. Έτσι για κάθε σύμπτωμα είτε υπήρχε εντύπωση αυξημένης έντασης ή εκ νέου εμφάνιση του σε σχέση με τις τελευταίες 24 ώρες είτε όχι.

Από τους ασθενείς ζητήθηκε να σημειώσουν στο τέλος κάθε ημέρας ένα σημείο (+) στην περιοχή που αντιστοιχούσε στο κάθε σύμπτωμα εφόσον είχαν την αντίληψη της αύξησης ενός συμπτώματος ή της εμφάνισής του. Στην αντίθετη περίπτωση έπρεπε να μην μαρκάρουν την περιοχή που αντιστοιχούσε στο κάθε σύμπτωμα αντιστοιχώντας στην ένδειξη "καμία αύξηση κανένα νέο σύμπτωμα".

Η καταγραφή μέσω ημερολογιακής κάρτας εξετάστηκε ως προς την ακρίβεια και εγκυρότητα της ως εξής. Ένα μέλος της ομάδας εργασίας επισκέφθηκε 25 ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία μέσω κλήρωσης και χορήγησε στους ασθενείς αυτούς ένα ερωτηματολόγιο παρόμοιο της ημερολογιακής κάρτας, που έθετε ερωτήματα για την αλλαγή των συμπτωμάτων σε σχέση με τις τελευταίες 24 ώρες. Στη συνέχεια αναλύθηκαν στατιστικά οι συσχετίσεις μεταξύ ερωτηματολογίου και ημερολογιακής κάρτας. Παρατηρήθηκε ότι η συσχέτιση μεταξύ των δύο ήταν υψηλή για όλα τα σημεία της ημερολογιακής κάρτας. Ο χαμηλότερος συσχετισμός βρέθηκε στο θέμα της κάρτας που αφορούσε την ρινική καταρροή ($Rho=0.74$, $p=0.001$).

Επιπλέον, ζητήθηκε από 25 ασθενείς που επιλέχθηκαν τυχαία μέσω κλήρωσης να ειδοποιήσουν το κέντρο μελέτης εφόσον παρουσιάσουν αύξηση των αναπνευστικών συμπτωμάτων τους. Αυτοί οι ασθενείς εξετάστηκαν κατόπιν την 7η, 14η, 21η, 30η ημέρα από μέλος της ομάδας μελέτης που χορήγησε στους ασθενείς αυτούς ένα ερωτηματολόγιο παρόμοιο της ημερολογιακής κάρτας, που έθετε ερωτήματα για την αλλαγή των συμπτωμάτων σε σχέση με τις τελευταίες 24 ώρες. Σε αυτές τις περιπτώσεις η συμφωνία μεταξύ ερωτηματολογίου και ημερολογιακής κάρτας για το αν η παρόξυνση τελείωσε ή όχι ήταν 88%.

- **Διάγνωση παροξύνσεων που δεν κατεγράφησαν στις κάρτες**

Εκτός από την αξιολόγηση μέσω της ημερολογιακής κάρτας, οι ασθενείς επισκέπτονταν τα εξωτερικά ιατρεία συμβουλευθήκαν να ζητήσουν απρογραμμάτιστες επισκέψεις όποτε παρατήρησαν επιδείνωση στα συμπτώματα τους. Στις περιπτώσεις αυτές μετά από άμεση τηλεφωνική επικοινωνία οι ασθενείς εξετάζονταν στο χώρο του νοσοκομείου ή κατά περίπτωση κατ' οίκον από μέλη της ομάδας μελέτης μέσα σε 48 ώρες. Τα συμπτώματα τους αξιολογούνταν και εφόσον συμφωνούσαν με τα κριτήρια του Anthonisen για τη διάγνωση παρόξυνσης καταγράφονταν ("καταγραμμένη παρόξυνση από ιατρό").

Επιπλέον, δεδομένα αναλύθηκαν από το αρχείο του νοσοκομείου το οποίο εξετάστηκε κάθε έξι μήνες κατά τη διάρκεια της μελέτης προκειμένου να ανιχνευθούν παροξύνσεις ΧΑΠ. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι παροξύνσεις καταγράφονταν ("καταγραμμένη παρόξυνση στο αρχείο").

Ένα τυποποιημένο πρωτόκολλο βασισμένο στη διακήρυξη της GOLD (1) χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων.

Μήνας/έτος όνομα.....										
Ημέρα	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Περισσότερη δύσπνοια	Όχι									
	Ναι									
Περισσότερο πτύελο	Όχι									
	Ναι									
Πιο σκούρο πτύελο	Όχι									
	Ναι									
Άσπρο										
Λευκοκίτρινο ή Κίτρινο										
Γκρι - ή πράσινο										
Περισσότερος Βήχας	Όχι									
	Ναι									
Περισσότερο Συριγμός	Όχι									
	Ναι									
Ρινική καταρροή / συμφόρηση	Όχι									
	Ναι									
Πυρετός	Όχι									
	Ναι									
Ροομέτρηση (η καλύτερη σήμερα)										
Σημειώστε την αντίστοιχη περιοχή με + όταν υπάρχει αύξηση ή νέο σύμπτωμα σε σχέση με τις προηγούμενες 24 ώρες. Αν δεν σημειώσετε κάτι αυτό αντιστοιχεί στην ένδειξη «καμία αύξηση ή κανένα νέο σύμπτωμα».										

Σχήμα 9. Ημερολογιακή κάρτα καταγραφής συμπτωμάτων παρόξυνσης.

iii. Καθορισμός "συχνών παροξύνσεων "

Οι ασθενείς ομαδοποιήθηκαν σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με τον ετήσιο δείκτη συνολικού αριθμού παροξύνσεων. Ο ετήσιος δείκτης για κάθε ασθενή υπολογίστηκε με τη διαίρεση του συνολικού αριθμού παροξύνσεων με τον αριθμό των ημερών που συμμετείχε στη μελέτη και πολλαπλασιάζοντας με 365.

Ο συνολικός αριθμός παροξύνσεων λήφθηκε με το συνδυασμό του αριθμού παροξύνσεων που καταγράφηκαν στις κάρτες ημερολογίων και του αριθμού των "καταγραμμένων παροξύνσεων από ιατρό" και "καταγραμμένων παροξύνσεων από αρχείο" που δεν είχαν καταγραφεί στις ημερολογιακές κάρτες (Σχήμα 10).

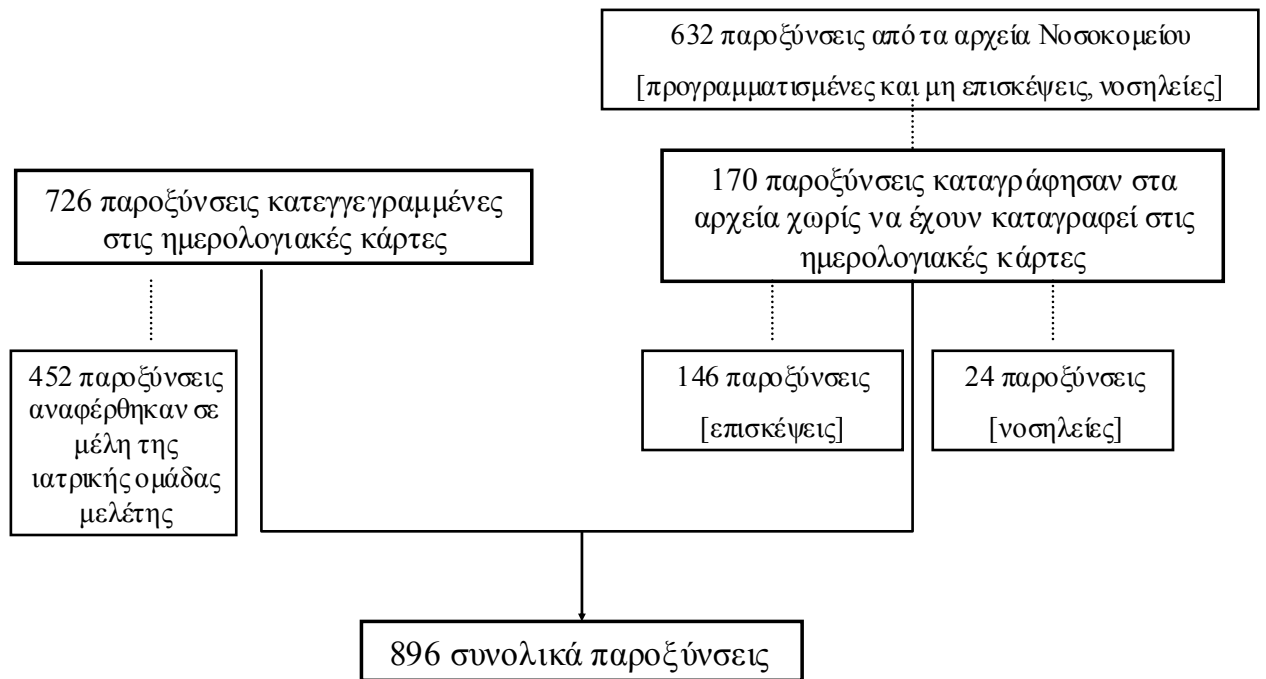
$$\text{Ετήσιος δείκτης} = \frac{\text{συνολικός αριθμός παροξύνσεων}}{\text{ημέρες συμμετοχής στη μελέτη}} \times 365$$

Εκείνοι που είχαν δείκτη παροξύνσεων μεγαλύτερο από τη διάμεση τιμή του συνολικού δείκτη κλήθηκαν "ασθενείς με συχνές παροξύνσεις" ενώ οι υπόλοιποι κλήθηκαν "ασθενείς με σπάνιες παροξύνσεις". Αυτή η μορφή ταξινόμησης κρίθηκε σκόπιμο να ακολουθηθεί καθώς στην διεθνή βιβλιογραφία δεν υπάρχει συγκεκριμένος ορισμός των ασθενών που παρουσιάζουν συχνές παροξύνσεις. Παράλληλα αυτή η μορφή ταξινόμησης είχε χρησιμοποιηθεί σε προηγούμενες παρόμοιες μελέτες και είναι γενικά παραδεκτή (17).

Κάθε μια από τις δύο κατηγορίες που ορίστηκαν ανωτέρω υποδιαιρέθηκε έπειτα με βάση το ενεργό κάπνισμα ή μη ώστε να βρεθούν ξεχωριστά σε καπνιστές και πρώην καπνιστές τυχόν σημαντικές σχέσεις μεταξύ μεταβολής της αποφρακτικής διαταραχής και συχνότητας παροξύνσεων.

iv. Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής

Στη μελέτη αυτή η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με το ερωτηματολόγιο SGRQ (75). Το SGRQ αποτελεί ένα ερωτηματολόγιο ειδικό για νόσους του αναπνευστικού. Περιλαμβάνει τρία κύρια μέρη (θέματα) που με τη σειρά τους περιλαμβάνουν υποτομείς, στο πρώτο μέρος του ερωτηματολογίου (κατηγορία των συμπτωμάτων) αφορά συγκριτική αξιολόγηση σε σχέση με το προηγούμενο έτος. Τα σκορ για κάθε μέρος κυμαίνονται από 0 όταν δεν υπάρχει διαταραχή έως 100. Το ερωτηματολόγιο αυτό έχει επιπλέον μεταφρασθεί στα ελληνικά μέσω της The International Quality of Life Assessment. Ο μέσος χρόνος συμπλήρωσης του είναι μεταξύ 30 – 45 λεπτά και εξαρτάται από την ηλικία και το επίπεδο εκπαίδευσης του ασθενή. Οι ασθενείς συμπλήρωσαν τα ερωτηματολόγια κατά τη διάρκεια των εξαμηνιαίων επισκέψεων.



Σχήμα 10. Ταξινόμηση παροξύνσεων με βάση τον τρόπο διάγνωσης τους

ν. Στατιστική ανάλυση

α. Μελέτη κατανομής μεταβλητών

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο του με το Kolmogorov-Smirnov Test για τη μελέτη κανονικής κατανομής των διαφόρων μεταβλητών

β. Μελέτη διαφορών μεταξύ ομάδων

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη μέθοδο του με το χ^2 και τη μέθοδο ακριβείας του Fisher για τη μελέτη των διαφορών μεταξύ ομάδων ανάλογα με το είδος της μεταβλητής.

γ. Μελέτη διαφορών μεταξύ μέσων τιμών ομάδων

Για τη μελέτη διαφορών μεταξύ μέσων τιμών ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος Student's t-Test ή Mann-Whitney test ή με το Kruskal-Wallis test ανάλογα με το είδος της μεταβλητής.

δ. Μελέτη συσχετισμού μεταξύ απόλυτων τιμών ομάδων

Για τη μελέτη συσχετισμού μεταξύ απόλυτων τιμών ομάδων, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος συσχέτισης Pearson's Test r^2 ή Spearman's t-Test Rho ανάλογα με το είδος της μεταβλητής.

ε. Λογιστική παλινδρομη ανάλυση

Οι αναλύσεις εκτελέστηκαν χρησιμοποιώντας ως ανεξάρτητες μεταβλητές τα κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών που είναι χαρακτηριστικά γνωρίσματα στη ΧΑΠ. Αυτές οι μεταβλητές καθορίστηκαν πριν από τη μελέτη και περιέλαβαν: ηλικία, καπνιστική συνήθεια, FEV1% μετα-βρογχοδιαστολής, δύσπνοια MRC κατά

την είσοδο στη μελέτη και την χρόνια παρουσία βήχα, απόχρεμψης, δύσπνοια κατά τη διάρκεια του έτους πριν από την έναρξη της μελέτης. Οι ακόλουθες μεταβλητές θεωρήθηκαν ως δυαδικές εκβάσεις: συχνότητα παρόξυνσης (συχνή / σπάνια) και εισαγωγές σε νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης (ναι / όχι).

στ. Πρότυπο τυχαίων αποτελεσμάτων (πολλαπλής στάθμης)

Το πρότυπο τυχαίων αποτελεσμάτων (REM ή πολλαπλής στάθμης πρότυπο για μεταβολής) είναι η καταλληλότερη μέθοδος εκτίμησης για τα ποσοστά μεταβολής, καθώς λαμβάνει υπόψη τη δομή συσχετισμού των επαναλαμβανόμενων μετρήσεων και χρησιμοποιήθηκε για να ερευνηθεί την πιθανή σχέση μεταξύ συχνότητας παροξύνσεων και έκπτωσης της λειτουργία των πνευμόνων (86). Το μέγεθος δείγματος στην παρούσα μελέτη δίνει μια στατιστική δύναμη πάνω από 80% να ανιχνευθεί μια διαφορά της μονάδας μεταξύ δύο ομάδων, εφόσον υπάρχουν 5 επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, διακύμανση 500 και ένας συσχετισμός περίπου 0,9 μεταξύ των αντίστοιχων μετρήσεων.

Η αναζητούμενη έκβαση ήταν μεταβολή στον μετα-βρογχοδιαστολή FEV₁, που εκφράστηκε είτε ως ποσοστό της προβλεπομένης τιμής είτε σε χιλιόλιτρα (ml) μετασχηματισμένα λογαριθμικά, λαμβάνοντας υπόψη ηλικία, ύψος και φύλο. Ελεύθερα πρότυπα αύξησης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά προκειμένου να περιγραφεί η καθαρή διακύμανση στην κλίση και τη διαφορά ύψους FEV₁ μεταξύ των ατόμων. Στη συνέχεια, χρησιμοποιήθηκαν οι υπό όρους αναλύσεις στις οποίες οι συστηματικές δι-ατομικές διαφορές στην κλίση και τη διαφορά ύψους εξετάστηκαν με βάση τη συχνότητα παροξύνσεων (συχνές / σπάνιες παροξύνσεις), ρυθμίζοντας για το κάπνισμα ανάλογα. Οι καπνιστές και οι πρώην-καπνιστές θεωρήθηκαν επίσης ως χωριστές ομάδες και οι αναλύσεις επαναλήφθηκαν. Η εκτίμηση πλήρους μέγιστης πιθανότητας χρησιμοποιήθηκε σε όλα τα πρότυπα και η βελτίωση στην τακτοποίηση των προτύπων αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας το κριτήριο

πληροφοριών Akaike (AIC). Τα αποτελέσματα εξετάστηκαν για τη στατιστική σημασία χρησιμοποιώντας t-statistics (87)(88).

Η ανωτέρω ανάλυση επαναλήφθηκε κατηγοριοποιώντας τους ασθενείς σε δύο ομάδες σύμφωνα με το ποσοστό των παροξύνσεων που είχαν καταγραφεί από την ιατρική ομάδα σε τακτικές και έκτακτες λόγω παροξύνσεων επισκέψεις και από τα ιατρικά αρχεία ανεξαρτήτως καταγραφής στις ημερολογιακές κάρτες. Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια και επομένως δεν παρουσιάζονται λεπτομερώς.

ζ. Μέτρο διαφορών

Η τιμή του $p \leq 0.05$ χρησιμοποιήθηκε ως στατιστικά σημαντική σε όλες τις μεθόδους της στατιστικής ανάλυσης. Το πρόγραμμα SPSS 13 (SPSS Inc., Σικάγο IL, ΗΠΑ) χρησιμοποιήθηκε για την ανάλυση.

Γ. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

1. Βασικά χαρακτηριστικά ασθενών

Τα βασικά χαρακτηριστικά των 102 συμμετεχόντων παρουσιάζονται στους Πίνακες 4 και 5. Σύμφωνα με τη βαρύτητα της νόσου κατά GOLD, 22 (21.5%) των ασθενών ήταν στάδιο 0-I, 33(32.5%) ήταν στάδιο II, 29 (28.5%) ήταν στάδιο III και 18 (17.5%) ήταν στάδιο IV στην έναρξη της μελέτης.

Έξι ασθενείς χάθηκαν στην περίοδο παρακολούθησης και δεκατρείς πέθαναν κατά τη διάρκεια αυτής της τρίχρονης περιόδου. Αυτοί οι ασθενείς ήταν παρόμοιας ηλικίας, αναπνευστικής λειτουργίας με βάση τον FEV₁ (%προβλεπομένης τιμής), και ιστορικού καπνίσματος με εκείνους που ολοκλήρωσαν περισσότερες από πέντε σπιρομετρικές αξιολογήσεις ($p > 0.05$).

Οι συμμετέχοντες κατέγραψαν τα συμπτώματά τους στις ημερολογιακές κάρτες για [διάμεση τιμή (IQR)] 720(720-1080) ημέρες σε σύνολο 1100 ημερών διάρκειας της μελέτης. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά συμμόρφωσης στην καταγραφή των καρτών ημερολογίων μεταξύ των ασθενών που κατηγοριοποιήθηκαν σαν ασθενείς με συχνές ή όχι σπάνιες παροξύνσεις (Mann-Whitney U, $p=0.83$).

Υπήρξαν διαθέσιμες 597 σπιρομετρήσεις προς ανάλυση που είναι λιγότερες από το αναμενόμενο λόγω των ασθενών που αποσύρθηκαν, ή λόγω παροξύνσεων. Ασθενείς με συχνές παροξύνσεις εκτέλεσαν κατά μέσο όρο (95%CI) 5.2 (5.6-5.9) σπιρομετρήσεις και οι υπόλοιποι 4.5 (5.1-6), $p=0.12$.

2. Παροξύνσεις

Ενενήντα πέντε (93%) ασθενείς παρουσίασαν τουλάχιστον μια παρόξυνση κατά τη διάρκεια της περιόδου μελέτης. Ο διάμεσος ετήσιος δείκτης παροξύνσεων ήταν 2.85 [μέσος όρος(95%CI)] [3.1 (2.7-3.6)]. Οι δείκτες ήταν 3 [3.3 (3-3.9)], 3 [2.8 (2.5-3.2)] και 2 [2.3 (1.8-2.8)] για το πρώτο, δεύτερο και τρίτο έτος αντίστοιχα (Πίνακας 6). 81% των συνολικών παροξύνσεων καταγράφηκαν στις κάρτες, ενώ 19% των συνολικών παροξύνσεων δεν αναφέρθηκαν στις κάρτες και προσδιορίστηκαν από τα ιατρικά αρχεία. Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στον ετήσιο δείκτη παροξύνσεων μεταξύ των καπνιστών και πρώην-καπνιστών (Σχήμα 11). Δεν υπήρξε διαφορά στις κύριες μορφές θεραπείας (β-2 αγωνιστές ή / και εισπνεόμενα στεροειδή) που χρησιμοποιήθηκαν ανάμεσα στους ασθενείς με συχνές ή μη παροξύνσεις (χ^2 , $p > 0.05$).

Ο ετήσιος δείκτης νοσηλείας λόγω παρόξυνσης ήταν 0.35(0.27-0.42) και βρέθηκε να σχετίζεται συσχετίστηκε με τον αριθμό παροξύνσεων κάθε ασθενή (Rho=0.6, $p=0.001$). Η διάρκεια νοσηλείας σε νοσοκομείο (ημέρες) ήταν περισσότερο μακροχρόνια στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις [7.3(6.1-8.5) έναντι 4.3(3.5-5.1) αντίστοιχα, $p=0.045$].

3. Παράγοντες προδιάθεσης στις συχνές παροξύνσεις

Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις είχαν σημαντικά χαμηλότερη FEV₁% έναντι των υπολοίπων (51.8 έναντι 60.2%, Mann-Whitney U, $p=0.047$). Ο FEV₁ (%προβλ) και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων κατά την έναρξη της μελέτης βρέθηκε να είναι σημαντικοί παράγοντες ύπαρξης συχνών παροξύνσεων και συχνών νοσηλειών λόγω παροξύνσεων ΧΑΠ (Πίνακες 7 και 8).

Πίνακας 4. Χαρακτηριστικά 102 ασθενών με ΧΑΠ

	Σύνολο n=102	Πρώην- καπνιστές n=58	Καπνιστές n=44	p [†]
Ηλικία, έτη	65 (1.0)	68.5 (1.0)	62 (1.6)	0.002
Άρρεν/θήλυ	86/16	51/7	35/9	NS
FEV ₁ ,%προβλεπομένης τιμής	56.4 (2.2)	52.4 (2.9)	61.8 (3.2)	0.047
Πακέτα-έτη	52.7 (2.3)	55 (3.4)	49 (2.9)	NS
FEV ₁ /FVC (%)	55 (1.5)	54 (2.1)	57.9 (2.2)	NS
PO ₂ (mm Hg)	77(4)	68(3)	86(4)	0.01
SpO ₂ (%)	93.5(2)	91(3)	96(2)	0.002
Δοκιμασία-βαδίσματος 6 λεπτών (μέτρα)	351(20)	320(22)	391(15)	0.02
MRC	1 (0 – 4)	2 (0-4)	1 (0-3)	NS
Χρόνιος βήχας, n(%)	68 (66.6)	38 (65)	30 (68)	NS
Χρόνια απόχρεμψη, n(%)	48 (47)	28 (49)	20 (45.5)	NS
Χρόνιος συριγμός, n(%)	33 (32)	19 (33)	14 (32)	NS
Εισπνεόμενα στεροειδή, n(%)	38 (37)	22 (38)	16 (36)	NS
Εισπνεόμενα LABAs, n(%)	39 (38)	23 (40)	16 (36)	NS

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν μέσος όρος(standard error), NS= στατιστικά μη σημαντικό (p>0.05), MRC= Medical Research Council, LABAs = β2 διεγέρτες μακράς διάρκειας. Τα χαρακτηριστικά πρώην και ενεργών καπνιστών συγκρίθηκαν με το Mann-Whitney test η το χ^2 ανάλογα με το είδος της μεταβλητής.

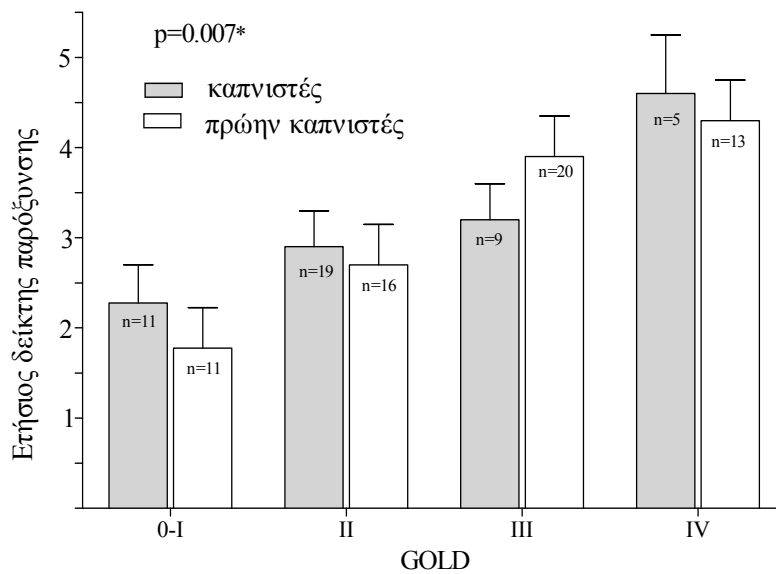
Πίνακας 5. Χαρακτηριστικά Ποιότητας Ζωής (SGRQ) 102 ασθενών με ΧΑΠ , συνολικά και σύμφωνα με το κάπνισμα.

Τομείς SGRQ	Σύνολο n=102	Πρώην- καπνιστές n=58	Καπνιστές n=44	p [†]
Συμπτώματα	45.8(2)	43(2)	47.5(3.5)	NS
Δραστηριότητα	53.5(2)	58.3(3)	50(4)	NS
Επίπτωση	32(2)	36.5(2.5)	27(3)	NS
Συνολικό σκορ	40.5(2)	43(2)	37.7(3)	NS

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται σαν μέσος όρος(σταθερό λάθος), NS= στατιστικά μη σημαντικό (p>0.05)

Πίνακας 6. Ετήσιοι δείκτες παρόξυνσης κατά τη διάρκεια των τριών ετών μελέτης. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσο όρο (95% διάστημα εμπιστοσύνης).

Τύπος παρόξυνσης	1 ^ο έτος	2 ^ο έτος	3 ^ο έτος	Σύνολο
<i>Τύπου I</i>	1.4(1-1.8)	1.1(0.8-1.3)	0.9(0.5-1.2)	1.2(0.9-1.5)
<i>Τύπου II</i>	0.8(0.5-1.1)	0.7(0.4-1)	0.5(0.3-0.7)	0.7(0.4-0.9)
<i>Τύπου III</i>	1.2(0.9-1.5)	1.1(0.8-1.4)	0.9(0.6-1.2)	1.1(0.8-1.4)
Σύνολο	3.3 (3-3.9)	2.8(2.5-3.2)	2.3(1.8-2.8)	3.1(2.7-3.6)



Σχήμα 11. Παροξύνσεις ΧΑΠ σύμφωνα με τα στάδια GOLD σε καπνιστές και μη.

Η κατά GOLD βαρύτητα της νόσου βρέθηκε να σχετίζεται με τον αριθμό παροξύνσεων και τον αριθμό νοσηλειών λόγω παροξύνσεων (Kruskal-Wallis, τιμές p , 0.007 και 0.0005, αντίστοιχα). Ασθενείς που είχαν νόσο σε πιο προχωρημένο στάδιο παρουσίασαν και σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα παροξύνσεων σε σχέση με ασθενείς που είχαν πιο πρόωμη νόσο (Σχήμα 11).

Πίνακας 7. Παλινδρομη λογιστική ανάλυση για την πρόβλεψη συχνών παροξύνσεων (\geq της διάμεσης τιμής του ετήσιου δείκτη). Το τελικό πρότυπο περιλαμβάνει μόνο τις σημαντικές μεταβλητές στο επίπεδο του 5%, αφού εφαρμόστηκαν οι σταδιακές διαδικασίες επιλογής.

	Αρχικό πρότυπο		Τελικό πρότυπο	
	OR	95%CI	OR	95%CI
Ηλικία (έτη)	1.07	0.96-1.15	Δεν συμπεριλήφθηκε	
Κάπνισμα	1.33	0.26-2.26	Δεν συμπεριλήφθηκε	
FEV ₁ (%προβλ)*	1.02	1.01-1.05	1.03	1.01-1.06
Αναπνευστικά συμπτώματα στην έναρξη της μελέτης †	2.2	0.81-6.51	6.2	2.09-18.3
Χρόνιος βήχας	3.03	1.2-7.5	4.03	2.2-9.2
MRC δύσπνοια (≥ 2)	2.8	1.17-6.8	3.9	1.57-8.8
Χρόνια απόχρεμψη	1.8	0.7-5.5	Δεν συμπεριλήφθηκε	
Χρόνιος συριγμός	1.3	0.6-6.3	Δεν συμπεριλήφθηκε	

* ελάττωση ανά ποσοστιαία μονάδα του αρχικού FEV₁ %προβλ. μετά από βρογχοδιαστολή

† Δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα κατ' ελάχιστο: βήχας, απόχρεμψη, MRC δύσπνοια ≥ 2 , συριγμός.

Πίνακας 8. Παλίνδρομη λογιστική ανάλυση για την πρόβλεψη συχνών νοσηλειών (≥της διάμεσης τιμής του ετήσιου δείκτη). Το τελικό πρότυπο περιλαμβάνει μόνο τις σημαντικές μεταβλητές στο επίπεδο του 5%, αφού εφαρμόστηκαν οι σταδιακές διαδικασίες επιλογής.

	OR	95% CI
Κάπνισμα	1.76	1.50-2.26
FEV1 (%προβλ)*	1.03	1.01-1.06
Αναπνευστικά συμπτώματα στην έναρξη της μελέτης †	4.49	1.17-17.22
Χρόνιος βήχας	1.2	0.7-2.9*
Χρόνια απόχρεμψη	1.5	0.5-7*

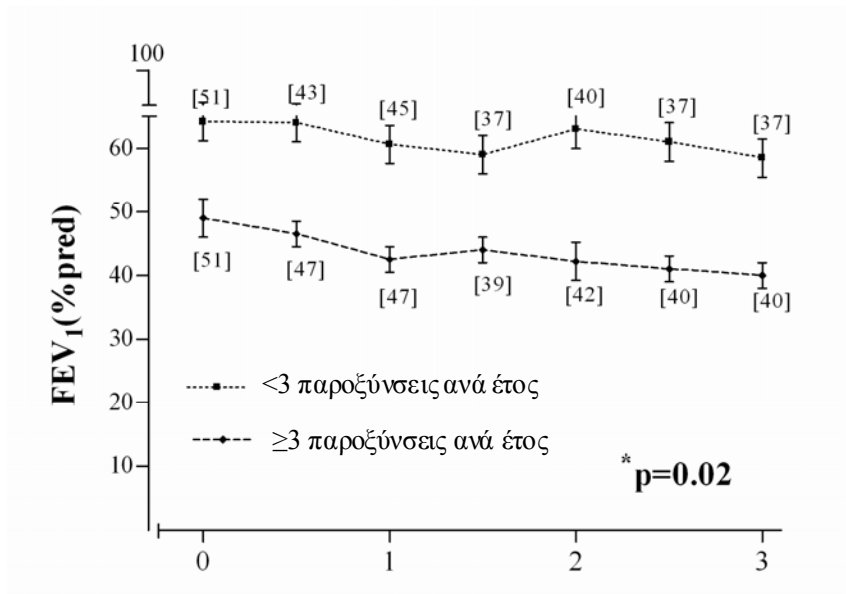
* ελάττωση ανά ποσοστιαία μονάδα του αρχικού FEV₁ %προβλ. μετά από βρογχοδιαστολή

† Δύο από τα ακόλουθα συμπτώματα κατ' ελάχιστο: βήχας, απόχρεμψη, MRC δύσπνοια ≥2, συριγμός.

4. Ρυθμός μεταβολής FEV₁

Το μέσο ετήσιο ποσοστό μεταβολής FEV₁(%προβλεπομένης τιμής) (ΔFEV₁,%προβλ./έτος) όλων των ασθενών ήταν -2.8 (95%CI 2.2, 3.0, p<0.0001) αντιστοιχώντας σε 74ml/έτος. Η στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων έδειξε ότι το ετήσιο ποσοστό μεταβολής ήταν σημαντικά υψηλότερο στους καπνιστές έναντι των πρώην καπνιστών. Λαμβάνοντας υπόψη τη συχνότητα παροξύνσεων, η κατ' εκτίμηση επίδραση του καπνίσματος προσέθεσε στο ετήσιο ποσοστό μεταβολής FEV₁(%προβλεπομένης τιμής) -1.8(-2.1,-1.5) ποσοστιαίες μονάδες (p=0.004). Υπήρξε δε, μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ μεταβολής FEV₁ και της συχνότητας παροξύνσεων (Σχήμα 12). Η ΔFEV₁,%προβλ./έτος ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις, λαμβάνοντας υπόψη την καπνιστική συνήθεια των ασθενών. Η κατ' εκτίμηση επίδραση των συχνών παροξύνσεων στη ΔFEV₁,%προβλ./έτος ήταν -1.4(-1.05, -1.75) ποσοστιαίες μονάδες (p=0.02).

Όταν τα αποτελέσματα αναλύθηκαν για κάθε κατηγορία καπνίσματος ξεχωριστά, μια στατιστικά σημαντική μείωση του FEV₁ κατά τη διάρκεια της περιόδου παρακολούθησης βρέθηκε σε κάθε κατηγορία, αλλά όχι σε εκείνη των πρώην καπνιστών που είχαν σπάνιες παροξύνσεις της νόσου (Πίνακας 8).



Σχήμα 12. Μεταβολή του FEV₁(%προβλ) σύμφωνα με τη συχνότητα παροξύνσεων. Οι τιμές αντιπροσωπεύουν μέσο όρο και σταθερό λάθος και οι αριθμοί εντός παρενθέσεως απεικονίζουν τους ασθενείς με τις έγκυρες αναγνώσεις σε κάθε χρονικό σημείο. * διαφορά στο μέσο ετήσιο ποσοστό μεταβολής FEV₁ (%προβλ) μεταξύ των ασθενών με συχνές και μη, παροξύνσεις.

Πίνακας 8. Μέση ετήσια μεταβολή FEV₁(%προβλ)* κατά τη διάρκεια της τριχρονής περιόδου μελέτης για όλους τους ασθενείς, τους καπνιστές και τους πρώην-καπνιστές χωριστά, σύμφωνα με τη συχνότητα παροξύνσεων.

<i>Παροξύνσεις</i>	Καπνιστές			Πρώην Καπνιστές				
	n	ΜΟ	ΣΕ	n	ΜΟ	ΣΕ		
συχνά παροξύνσεις (≥διάμεσο ετήσιο δείκτη)	22	-4.10	(0.64)	p<0.0001	29	-2.80	(0.76)	p<0.0001
σπάνια παροξύνσεις (<διάμεσο ετήσιο δείκτη)	19	-3.15	(1.34)	p=0.002	27	-0.85	(0.41)	p=0.3

ΜΟ= μέσος όρος, 95%ΣΕ= standard error , * προσαρμοσμένη για φύλο, ηλικία, κάπνισμα και αρχικό FEV₁(%προβλ).

5. Μεταβολές στους δείκτες Ποιότητας Ζωής

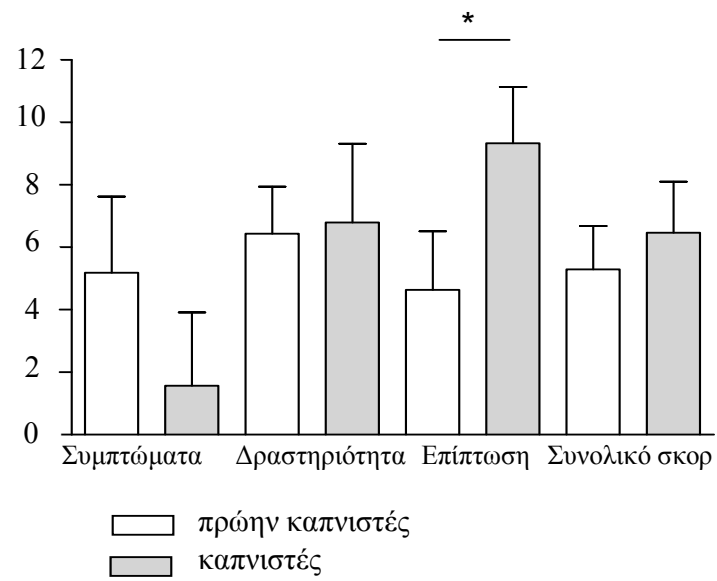
Οι κατά μέσο όρο τιμές των διαφόρων θεμάτων του ερωτηματολογίου SGRQ όπως και οι ετήσιες μεταβολές παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Σημαντικές μεταβολές παρατηρήθηκαν στους τομείς δραστηριότητας και συνολικού σκορ (Wilcoxon matched pair test, $p=0.001$ και $p=0.04$, αντίστοιχα).

Οι καπνιστές ασθενείς με ΧΑΠ παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερες μεταβολές στο σκορ που προκύπτει στον τομέα του ερωτηματολογίου που αφορά την επίπτωση της νόσου στη ζωή των ασθενών (Σχήμα 13). Όσον αφορά τα επιμέρους και το συνολικό σκορ του ερωτηματολογίου σε σχέση με τη συχνότητα παροξύνσεων παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά στους τομείς συμπτωμάτων και δραστηριοτήτων και συνολικού σκορ. Η μέση ετήσια μεταβολή για τους ασθενείς που είχαν ετήσιο δείκτη παρόξυνσης μεγαλύτερο της διαμέσου τιμής ήταν $5.9(0.7)$ προς $0.6(1)$ για τους ασθενείς με δείκτη παροξύνσεων μικρότερο του διάμεσου δείκτη αντίστοιχα, $p=0.05$ (Σχήμα 14). Περαιτέρω ανάλυση έδειξε ότι στην ομάδα των ασθενών με συχνές παροξύνσεις υπήρχε επιπλέον μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αρχικού συνολικού σκορ και του αριθμού παροξύνσεων για κάθε ασθενή ξεχωριστά ($r^2=0.38$, $p=0.001$).

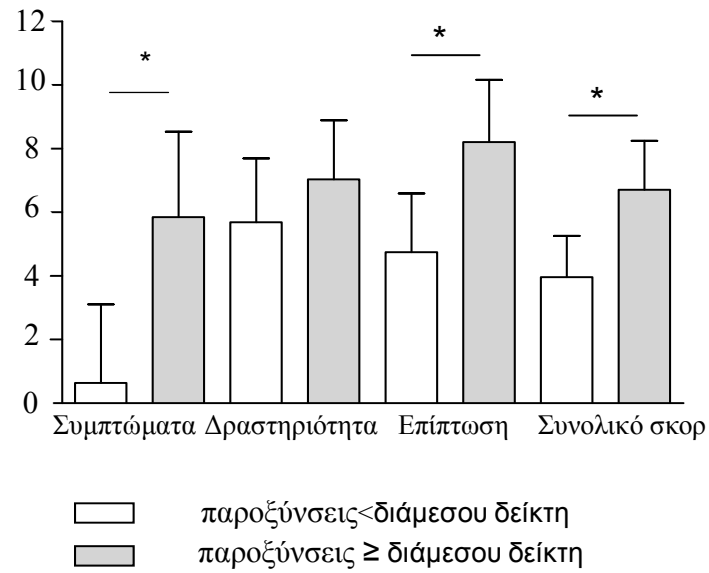
Πίνακας 9. Μέση ετήσια μεταβολή των παραμέτρων του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής SGRQ, κατά τη διάρκεια της τρίχρονης περιόδου μελέτης για όλους τους ασθενείς.

ΧΡΟΝΙΚΗ ΠΕΡΙΟΔΟΣ	Συμπτώματα	Δραστηριότητα	Επίπτωση	Συνολικό σκορ
Έναρξη μελέτης	45.8(5)	53.5(5)	31.9(4)	40.5(4)
6 μήνες	51.2(5)	63.5(6)	41.6(4)	49.8(5)
12 μήνες	60.0(6)	70.1(6)	48.7(5)	57.5(5)
18 μήνες	43.0(5)	60.9(6)	32.1(5)	42.8(5)
24 μήνες	42.0(4)	60.0(7)	35.0(5)	41.0(4)
30 μήνες	45.6(4)	65.4(7)	41.9(4)	44.7(4)
36 μήνες	49.7(5)	74.4(7)	50.9(5)	57.2(5)
Ετήσια μεταβολή	3.2(0.3)	6.5(6)*	6.8(0.6)*	5.7(0.5)**

Wilcoxon matched pair test, *p=0.001 και **p=0.04.



Σχήμα 13. Μέση ετήσια μεταβολή των παραμέτρων του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής SGRQ, κατά τη διάρκεια της τριχρονής περιόδου μελέτης για όλους τους ασθενείς, ανάλογα με τις καπνιστικές συνήθειες. (Διαφορές μεταξύ ομάδων * $p=0.01$).



Σχήμα 14. Μέση ετήσια μεταβολή των παραμέτρων του ερωτηματολογίου ποιότητας ζωής SGRQ, κατά τη διάρκεια της τρίχρονης περιόδου μελέτης για όλους τους ασθενείς, ανάλογα με την συχνότητα των παροξύνσεων. (Διαφορές μεταξύ ομάδων * p=0.05).

III. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

A. Κύρια ευρήματα

Στην παρούσα μελέτη, αξιολογήθηκε η αλληλεπίδραση μεταξύ του FEV₁ και της συχνότητας παροξύνσεων ΧΑΠ σε έναν πληθυσμό 102 ασθενών με νόσο ποικίλης βαρύτητας για μία περίοδο τριών ετών συνολικά. Οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ΧΑΠ (\geq ετήσιου διάμεσου δείκτη) παρουσίασαν μεγαλύτερη πτώση του FEV₁ σε σύγκριση με τους υπόλοιπους ασθενείς. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης προτείνουν ότι το κάπνισμα είναι ένας σημαντικός καθοριστικός παράγοντας της ελάττωσης της λειτουργίας των πνευμόνων σε ασθενείς με ΧΑΠ. Το μεγαλύτερο ποσοστό πτώσης του FEV₁ βρέθηκε στους καπνιστές που παρουσίασαν συχνές παροξύνσεις. Ωστόσο, το νέο και ιδιαίτερα ενδιαφέρον σημείο είναι η σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ της συχνότητας παροξύνσεων και της μεταβολής FEV₁ ακόμη και στους πρώην-καπνιστές. Η μελέτη αυτή επιπλέον αποδεικνύει ότι η βαρύτητα της νόσου και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων συνδέονται με έναν αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων και εισαγωγών σε νοσοκομείο λόγω αυτών.

Η ποιότητα ζωής των ασθενών με συχνές παροξύνσεις παρουσιάζει σημαντικά μεγαλύτερη επιβάρυνση συνολικά αλλά και όσον αφορά τους τομείς των καθημερινών δραστηριοτήτων και συμπτωμάτων στο ερωτηματολόγιο SGRQ. Παράλληλα, βρέθηκε μια σημαντική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των παροξύνσεων και του συνολικού γενικού σκορ του ερωτηματολογίου στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις.

Τα παραπάνω ευρήματα υποστηρίζουν αποτελέσματα προηγούμενων μελετών που αναφέρουν ότι οι παροξύνσεις έχουν σημαντική επίπτωση στην ελάττωση του FEV₁ (17)(18) παρά τις διαφορές στους υπό μελέτη πληθυσμούς και στη μεθοδολογία.

B. Περιορισμοί στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων

Τα αποτελέσματα αυτά είναι σημαντικά δεδομένης του μικρού αριθμού μελετών αναφορικά με το ρόλο των παροξύνσεων στη φυσική πορεία της ΧΑΠ. Ωστόσο πρέπει να ληφθούν υπόψη οι πιθανοί περιορισμοί που θέτουν ο πληθυσμός και η μεθοδολογία της παρούσας μελέτης.

Κατ' αρχάς, ο καθορισμός της παρόξυνσης ΧΑΠ είναι ακόμα υπό συζήτηση (1)(2)(14). Εντούτοις, χρησιμοποιήσαμε το γενικά αποδεκτό καθορισμό από τους Anthonisen και συν (51) και στη έναρξη της μελέτης, αξιολογήσαμε την κατάσταση των ασθενών χρησιμοποιώντας αποδεκτά ερωτηματολόγια (75)(83).

Δεύτερον, οι ασθενείς με ΧΑΠ έχουν αμβλυμμένη αντίληψη δύσπνοιας και ίσως αναφέρουν λιγότερες παροξύνσεις από αυτές που είχαν (54). Προκειμένου να ξεπεραστεί αυτό το πρόβλημα και να αυξηθεί η ακρίβεια της διάγνωσης μιας παρόξυνσης, χρησιμοποιήσαμε τη μεθοδολογία των ημερολογιακών καρτών. Αυτή είναι μια αποδεκτή μεθοδολογία για την αξιολόγηση των παροξύνσεων ΧΑΠ (17)(53). Κατ' αυτό τον τρόπο βρήκαμε ένα ετήσιο δείκτη παρόξυνσης 2.85 που είναι παρόμοιος με τα προηγουμένως αναφερόμενα ποσοστά όπου οι κάρτες ημερολογίων χρησιμοποιήθηκαν (17) και υψηλότερος από τα αναφερόμενα ποσοστά όταν οι παροξύνσεις προσδιορίστηκαν αναδρομικά με τη μορφή ερωτηματολογίου (18). Μπορεί βεβαίως να υποστηριχθεί ότι τα κριτήρια που χρησιμοποιήσαμε σε αυτήν την μελέτη για τον καθορισμό, την αρχή και το πέρας μίας παρόξυνσης είναι υποκειμενικά, και επομένως χαμηλής κλινικής σπουδαιότητας, επειδή εξαρτώνται από τις εκθέσεις των συμπτωμάτων των ασθενών. Ωστόσο, αυτά τα κριτήρια εφαρμόζονται ευρέως στην ιατρική πρακτική και στη διεθνή βιβλιογραφία (17)(51)(66).

Επιπλέον μια περίοδος τριών ετών ίσως είναι ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα στην πορεία της ΧΑΠ. Ωστόσο, τα βασικά σημεία ενδιαφέροντος αυτής της μελέτης αξιολογήθηκαν σε τρί- και εξαμηνιαία διαστήματα, κατά τη διάρκεια τριών ετών ακόλουθης περιόδου. Παρά δε, το γεγονός πως τρία έτη είναι ένα σχετικά μικρό χρονικό διάστημα, παραμένει μια ικανοποιητική περίοδος για τη στατιστική αξιολόγηση. Επιπλέον, ο σκοπός της ανάλυσης στη μελέτη αυτή, ήταν να αξιολογηθεί το ποσοστό αλλαγής FEV₁ με το χρόνο, παρά να βρεθούν οι απόλυτες μεταβολές του FEV₁. Ακόμη περισσότερο, η χρήση των ημερολογιακών καρτών για τη διάγνωση των παροξύνσεων απαιτεί τη συμμόρφωση του ασθενή η οποία μπορεί να μειωθεί με το χρόνο (53). Κατά συνέπεια, η τρίχρονη ακόλουθη περίοδος αυτής της μελέτης ήταν μια λογική διάρκεια για τον συγκερασμό διαγνωστικής ακρίβειας και συμμόρφωσης στις αρχές της μελέτης.

Πρέπει να υπογραμμιστεί επίσης ότι σε αυτήν την μελέτη, η ελάττωση της λειτουργίας των πνευμόνων (Δ FEV₁, %προβλ./έτος) ήταν σημαντικά υψηλότερη στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις ΧΑΠ. Αυτό θα μπορούσε να ερμηνευθεί και ως εξής: παρατηρήθηκε μια μεγάλη μεταβολή στους ασθενείς με συχνές παροξύνσεις επειδή αυτοί είχαν επιπλέον χαμηλή τιμή του FEV₁ στην έναρξη της μελέτης κι όχι επειδή είχαν συχνές παροξύνσεις ("horse-racing effect"). Ωστόσο υπάρχουν λόγοι για τους οποίους μπορεί να υποστηριχθεί ότι αυτό δεν συνέβη στην παρούσα μελέτη. Προκειμένου να ελέγξουμε τη σχέση αυτή έχουμε υπολογίσει την πλήρη τροχιά αύξησης FEV₁ (ύψος και κλίση μεταβολής) κάθε ατόμου και έχουμε αξιολογήσει τις διαφορές στα ποσοστά αλλαγής κατά τη διάρκεια του χρόνου, λαμβάνοντας υπόψη επίσης τις πιθανές διαφορές των αρχικών τιμών μεταξύ των ομάδων. Επιπλέον, το δείγμα χωρίστηκε σε σχετικά ομοιογενείς ομάδες (GOLD) και έπειτα εφαρμόστηκε η ανάλυση ώστε, να εξασφαλιστεί ότι ο αρχικός FEV₁ δεν θα είναι πολύ διαφορετικός μεταξύ των ομάδων.

Γ. Παράγοντες κινδύνου αυξημένης συχνότητας παροξύνσεων

Στην τρέχουσα έρευνα αξιολογήθηκαν οι πιθανοί παράγοντες κινδύνου για ένα αυξανόμενο ποσοστό παροξύνσεων. Τα συμπεράσματά της μελέτης προτείνουν ότι ο αρχικός FEV₁ προβλέπει τη μελλοντική κατάσταση παρόξυνση ενός ασθενή (συχνές ή όχι παροξύνσεις) (Πίνακας 2). Μια σημαντική σχέση μεταξύ της συχνότητας των παροξύνσεων και ομάδες GOLD σταδίων της ασθένειας καταδείχθηκε επίσης (Σχήμα 1). Ασθενείς με βαρύτερη νόσο είχαν σχετικά υψηλότερο αριθμό παροξύνσεων. Ως εκ τούτου, αν και οι καπνιστές σε αυτήν την μελέτη είχαν συχνότερα παροξύνσεις από τους πρώην-καπνιστές, αυτή η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Φαίνεται λογικό ότι η συχνότητα επιδείνωσης θα αυξάνεται με τη βαρύτητα της ΧΑΠ αλλά υπάρχουν ελάχιστα βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν ότι, καθώς ο FEV₁ μειώνεται με το χρόνο, η συχνότητα παροξύνσεων αυξάνει (16)(89).

Ωστόσο, μια διαφορετική ανάλυση είναι επιπλέον απαραίτητη για να αξιολογηθεί λεπτομερώς η σχέση μεταξύ των σταδίων της GOLD και των παροξύνσεων ή για να προσδιορισθεί ένα πιθανό σημείο ελάττωσης του FEV₁ πέρα του οποίου η συχνότητα παροξύνσεων αυξάνει σημαντικά.

Η δύσπνοια, ο χρόνιος βήχας και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων (Πίνακας 2) βρέθηκε ότι σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα να έχει κάποιος ασθενής συχνές παροξύνσεις ή νοσηλεία λόγω παρόξυνσης. Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι ο χρόνιος βήχας και τα συμπτώματα βρογχίτιδας σχετίζονται με τον κίνδυνο συχνών παροξύνσεων (4)(54) και ο βαθμός δύσπνοιας έχει συνδεθεί με την υποτροπή τους (90) και με παρατεταμένη ανάρρωση μετά από παρόξυνση (56).

Παρά το γεγονός ότι η αυξημένη παραγωγή πτυέλου φανερώνει φλεγμονή των αεραγωγών ή/και βακτηριδιακή αποίκιση τους (90), η αυξημένη απόχρεμψη δεν έχει αναφερθεί ως σημαντικός παράγοντας αυξανόμενης συχνότητας παροξύνσεων (56)(54). Αυτή η απόκλιση μπορεί ίσως να εξηγηθεί από την πολυπλοκότητα των φαινοτύπων της ΧΑΠ (65)(91).

Δ. Ο ρυθμός μεταβολής του FEV₁

Η προοδευτική ελάττωση του FEV₁ που αναφέρεται στους ασθενείς μας είναι μεγαλύτερη από αυτή που αναφέρεται στο γενικό πληθυσμό ΧΑΠ (4). Εντούτοις, το ποσοστό μεταβολής FEV₁ διαφέρει από άτομο σε άτομο και είναι ανάλογο με τον πληθυσμό που μελετάται. Παραδείγματος χάριν, τα αναφερόμενα ποσοστά από τους Simmons και συν (33) για τους ασθενείς που συμμετείχαν LUNG HEALTH STUDY ήταν 60-100 ml/έτος μεταξύ των καπνιστών με ήπια ΧΑΠ. Η μελέτη ISOLDE ανέφερε 50 ml/έτος μείωση του FEV₁ για τους ασθενείς που χρησιμοποιούσαν εισπνεόμενα στεροειδή [φλουτικαζόνη] και 59 ml/έτος για την ομάδα placebo αντίστοιχα (34). Στην παρούσα μελέτη, η πτώση του FEV₁ ήταν 74 ml/έτος αλλά το δείγμα μας μπορεί να είναι πιο ομοιογενές από δημογραφική άποψη, δεδομένου ότι όλοι οι ασθενείς ήταν λευκοί Έλληνες και ίσως περισσότερο ετερογενές από εκείνο άλλων μελετών όσον αφορά τη βαρύτητα νόσου, το κάπνισμα και ιδιαίτερα τις μορφές θεραπείας (λιγότερο από 40% των ασθενών έπαιρναν εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή).

Η παρούσα μελέτη δείχνει ότι οι συχνές επιδεινώσεις συνδέονται με αυξημένη απώλεια του FEV₁. Αυτό είναι σύμφωνο με προηγούμενες μελέτες (17)(18)(92). Ωστόσο ο σχεδιασμός τους ήταν διαφορετικός από την παρούσα μελέτη από την άποψη του πληθυσμού και της αξιολόγησης της έκβασης.

Πιο συγκεκριμένα, οι Donaldson και συν(17) παρακολούθησαν 109 ασθενείς COPD για 4 έτη βασισμένοι στις ημερολογιακές κάρτες, αλλά η αξιολόγηση του FEV₁ έγινε μόνο σε 32 ασθενείς. Οι Kanner και συν (18) βρήκαν μια αυξημένη πτώση του FEV₁ μόνο στους καπνιστές με συχνές παροξύνσεις. Εντούτοις, αξιολόγησαν τις παροξύνσεις ετησίως μόνο μέσω ερωτηματολογίου και ο πληθυσμός μελέτης περιέλαβε σχετικά νέα άτομα με ήπια ΧΑΠ. Αυτοί οι λόγοι θα μπορούσαν να εξηγήσουν το χαμηλό αναφερόμενο ποσοστό παρόξυνσης (0.24/yr) στην τελευταία μελέτη.

Οι Dowson και συν (92), βρήκαν μια σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ συχνότητας επιδείνωσης και ελαττωμένης λειτουργίας των πνευμόνων όσον αφορά, τη ζωτική χωρητικότητα και τη διαχυτική ικανότητα του πνεύμονα για το μονοξείδιο άνθρακα, αλλά όχι τον FEV₁. Εντούτοις, τα στοιχεία τους προέκυψαν αποκλειστικά από ασθενείς με ανεπάρκεια α₁-αντιθρυψίνης συλλέχθηκαν στην εξαμηνιαία αξιολόγηση των ασθενών.

Παρατηρούμε λοιπόν πως οι νεώτερες μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα πως παροξύνσεις και ρυθμός ελάττωσης ΧΑΠ σχετίζονται αν και μεταξύ τους υπήρχαν μεθοδολογικές διαφορές, Υπάρχουν λοιπόν δεδομένα που έρχονται σε αντιπαράθεση με παλαιότερες μελέτες (4)(5) και πιθανότατα οι διαφορές που αφορούν την επιλογή του πληθυσμού, τον καθορισμό και διάγνωση των παροξύνσεων μπορούν να ερμηνεύσουν τις διαφορές αυτές.

Στην τρέχουσα προοπτική μελέτη, παρακολουθήσαμε έναν πληθυσμό ασθενών με ΧΑΠ, συμπεριλαμβάνοντας ασθενείς ποικίλης βαρύτητας. Σε συμφωνία με τα αποτελέσματα προηγούμενων μελετών (18)(22), οι καπνιστές είχαν μια ταχύτερη ελάττωση του FEV₁, ιδιαίτερα εκείνοι που είχαν συχνές παροξύνσεις. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα συνδέεται με την αυξημένη φλεγμονή των αεραγωγών και με αυξημένο ρυθμό πτώσης του FEV₁ (4)(65). Ωστόσο, η αρνητική εκδήλωση του ενεργού καπνίσματος μπορεί να «καλύψει» την παράλληλη φλεγμονώδη

διαδικασία που χαρακτηρίζει την ΧΑΠ (93). Προηγούμενες μελέτες έχουν δείξει ότι η φλεγμονή των αεραγωγών μπορεί να εμμείνει ανεξάρτητα από το κάπνισμα στη ΧΑΠ (94)(95).

Μια ξεχωριστή παρατήρηση της μελέτης μας είναι ότι οι πρώην-καπνιστές ασθενείς με συχνές παροξύνσεις παρουσίασαν σημαντική μείωση του FEV₁. Αντίθετα, οι πρώην - καπνιστές που είχαν ετήσιο δείκτη παρόξυνσης μικρότερο του διαμέσου δεν παρουσίασαν σημαντική απώλεια FEV₁. Αυτό είναι σημαντικό επειδή, η φυσική πορεία της νόσου στους ασθενείς με προχωρημένο στάδιο ΧΑΠ δεν είναι ακόμη καλά καθορισμένη. Ιδιαίτερα μάλιστα στους ασθενείς που εγκαταλείπουν το κάπνισμα (96).

Σε μια προηγούμενη μελέτη, οι Kanner και συν (18), δεν βρήκαν καμία σημαντική αλληλεπίδραση μεταξύ των παροξύνσεων και του FEV₁ στους πρώην καπνιστές. Εντούτοις, τα στοιχεία τους προέκυψαν από έναν πληθυσμό με αρχόμενη ΧΑΠ (μέσος όρος FEV₁ 78.2%προβλ.) και χαμηλή συχνότητα παρόξυνσης. Αντιθέτως στην παρούσα μελέτη οι ασθενείς είχαν σαφώς πιο προχωρημένη ασθένεια. Έτσι θα μπορούσε να ερμηνευθεί το γεγονός πως η υψηλότερη συχνότητα των παροξύνσεων βρέθηκε να συσχετίζεται σημαντικά με την μεταβολή του FEV₁ ακόμη και στους πρώην-καπνιστές.

Ε. Συσχέτιση μεταβολής FEV₁ και παροξύνσεων

Οι παροξύνσεις ΧΑΠ αυξάνουν τη φλεγμονή στον πνεύμονα (66)(67). Όταν η παρόξυνση συμβαίνει συχνά είναι πιθανό να ασκείται μια επαναλαμβανόμενη αρνητική δράση στη λειτουργία πνευμόνων. Είτε, σημαντικές φυσιολογικές αλλαγές κατά τη διάρκεια της επιδείνωσης είτε, μια ελλιπής αποκατάσταση, θα μπορούσαν να εξηγήσουν ότι ο ασθενής δεν μπορεί να επανακτήσει το

προηγούμενο επίπεδο πνευμονικής λειτουργίας (54). Έτσι, ίσως μεταβεί σε ένα πιο προχωρημένο στάδιο νόσου.

Κατ' επέκταση εάν η βαρύτητα της νόσου συνδέεται με αυξανόμενη συχνότητα παροξύνσεων όπως τα αποτελέσματά αυτής της μας προτείνουν, ένας φαύλος κύκλος μπορεί να προκύψει. Η λειτουργικότητα των πνευμόνων σε ένα προχωρημένο στάδιο νόσου, ακόμα κι αν δεν επηρεάζεται από το ενεργό κάπνισμα, μπορεί να δέχεται την επαναλαμβανόμενη δυσμενή επίδραση των παροξύνσεων της ΧΑΠ.

Z. Ποιότητα ζωής

Στη μελέτη αυτή παρατηρήσαμε διαχρονικά σημαντικές μεταβολές στο συνολικό σκορ της ποιότητας ζωής και την φυσική δραστηριότητα. Πέραν αυτού παρατηρήθηκε ότι οι ασθενείς με συχνές παροξύνσεις παρουσίασαν σημαντικές μεταβολές σε επιμέρους σκορ και στο γενικό σκορ της ποιότητας ζωής. Σε αυτή την κατηγορία μάλιστα ο δείκτης παρόξυνσης βρέθηκε να συσχετίζεται γραμμικά με τη μεταβολή του συνολικού σκορ της ποιότητας ζωής.

Αυτό είναι σε συμφωνία με προηγούμενες μελέτες (3)(50). Η συχνότητα των παροξύνσεων θεωρείται παράγοντας που επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής και η επίπτωση αυτή μπορεί να διαρκέσει περισσότερο από 3 μήνες. Ασθενείς με δείκτη παρόξυνσης >1.65 ανά έτος παρουσιάζουν σημαντικότερη επιβάρυνση στο συνολικό δείκτη ποιότητας ζωής σε σχέση με αυτούς που έχουν λιγότερες παροξύνσεις (2.9 και 2.4 μονάδες αύξησης αντίστοιχα)(3).

Ωστόσο η διαφορά που βρέθηκε στην παρούσα μελέτη μεταξύ ασθενών με συχνές και μη συχνές παροξύνσεις ήταν οριακά σημαντική σε αντίθεση με τις προαναφερόμενες μελέτες (3). Πρέπει όμως να υπογραμμισθεί ότι αυτές οι μελέτες είτε αφορούν είναι κλινικές μελέτες αξιολόγησης φαρμακευτικών σκευασμάτων,

είτε μικρότερης διάρκειας (50). Στην παρούσα μελέτη ωστόσο, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς με αυξημένο ετήσιο δείκτη παρόξυνσης χωρίς να υπάρχει παρέμβαση στα πλαίσια ενός φαρμακευτικού πρωτοκόλλου και παρακολούθηθηκαν για τρία έτη. Αυτό ίσως να αμβλύνει τις διαφορές μεταξύ των ασθενών. Πιθανώς η ποιότητα ζωής ασθενών με χαμηλή συχνότητα παροξύνσεων να επηρεάστηκε κατά τη διάρκεια παρακολούθησης εξίσου σημαντικά από άλλες παραμέτρους πέραν των παροξύνσεων. Εικάζεται ότι όχι μόνο η συχνότητα αλλά και η αργή αποδρομή μιας παρόξυνσης μπορεί να είναι ένα αίτιο αρνητικής επίδρασης στην ποιότητα ζωής (3)(50). Εκτός αυτού άλλοι παράγοντες όπως ο αυξημένος ρυθμός πτώσης του FEV_1 , η φαρμακευτική παρέμβαση, η ψυχο - κοινωνική κατάσταση και η ηλικία είναι γνωστό πως μπορούν να επηρεάσουν την ποιότητα ζωής (73)(74).

Πέραν όμως των περιορισμών αυτών, τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σημαντικά γιατί επιβεβαιώνουν την αρνητική επίπτωση των παροξύνσεων στην ποιότητα ζωής των ασθενών σε ένα πληθυσμό με τα χαρακτηριστικά που αναφέρθηκαν παραπάνω.

IV. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με βάση τα αποτελέσματα αλλά και τους περιορισμούς της παραπάνω μελέτης χρήσιμα συμπεράσματα μπορούν να εξαχθούν :

A. Η βαρύτητα της νόσου και η παρουσία χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων είναι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου για αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων και νοσηλείων στους ασθενείς με ΧΑΠ.

B. Η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων εμφανίζεται επίσης να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με την μεταβολή του FEV₁ και επιταχύνει την απώλεια αυτού. Το κάπνισμα ωστόσο παραμένει ο σημαντικότερος καθοριστικός παράγοντας της έκπτωσης της λειτουργίας των πνευμόνων. Κατά συνέπεια, το κάπνισμα και οι συχνές παροξύνσεις μπορούν να έχουν συνεργικά αποτελέσματα στην επιτάχυνση της έκπτωσης της λειτουργίας των πνευμόνων.

Γ. Επιπλέον, η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων εμφανίζεται επίσης να συσχετίζεται στατιστικώς σημαντικά με την ποιότητα ζωής των ασθενών με ΧΑΠ. Ασθενείς με συχνές παροξύνσεις παρουσίασαν σημαντικά μεγαλύτερες μεταβολές στους δείκτες ποιότητας ζωής του ερωτηματολογίου SGRQ.

Δ. Επομένως, όχι μόνο η διακοπή του καπνίσματος αλλά και η μείωση της συχνότητας των παροξύνσεων θα πρέπει ίσως να αποτελέσει ένας σημαντικό στόχος στη στρατηγική αντιμετώπισης της ΧΑΠ.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al; GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1256-76.
2. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995; 8(8):1398-420.
3. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P et al. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163(1):122-8.
4. Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977; 25;1(6077):1645-8.
5. Howard P. A long-term follow-up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. *Br J Industr Med* 1970; 27: 326-333.
6. Decramer M, Gosselink R, Bartsch P, Lofdahl CG, Vincken W, Dekhuijzen R, Vestbo J, Pauwels R, Naeije R, Troosters T. Effect of treatments on the progression of COPD: report of a workshop held in Leuven. *Thorax* 2005; 60(4):343-9.
7. Voelkel NF, Tuder R., COPD: exacerbation. *Chest* 2000; 117(5 Su 2):376S-9S.

8. White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003; 58(1):73-80.
9. Sethi S. Infectious etiology of acute exacerbations of chronic bronchitis. *Chest* 2000; 117(5 Suppl 2):380S-5S.
10. Hill A, Gompertz S, Stockley R., Factors influencing airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2000;55(11):970-7.
11. Seemungal T, Harper-Owen R, Bhowmik A, Moric I, Sanderson G, Message S, Maccallum P, Meade TW, Jeffries DJ, Johnston SL, Wedzicha JA. Respiratory Viruses, Symptoms, and Inflammatory Markers in Acute Exacerbations and Stable Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(9):1618-1623.
12. Sethi S, Murphy TF. Bacterial infection in chronic obstructive pulmonary disease in 2000: a state-of- the-art review. *Clin Microbiol Rev*. 2001 Apr;14(2):336-63.
13. Wilson R. The role of infection in COPD. *Chest*. 1998 Apr;113(4 Suppl):242S-248S
14. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest*. 2000; 117(5 Suppl 2):398S-401S.
15. Spencer S, Calverley PM, Sherwood Burge P, Jones PW. Health status deterioration in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):122-8.
16. Miravittles M, Guerrero T, Mayordomo C, et al. Factors associated with increased risk of exacerbation and hospital admission in a cohort of ambulatory COPD patients: a multiple logistic regression analysis. The EOLO Study Group. *Respiration*. 2000; 67(5):495-501.

17. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 2002. 57(10):847-52.
18. Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE. Lower respiratory illnesses promote FEV1 decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:358-64.
19. Lebowitz MD, Burrows B. The relationship of acute respiratory illness history to the prevalence and incidence of obstructive lung disorders. *Am J Epidemiol* 1977; 105:544-554.
20. Burrows B. Airways obstructive diseases: pathogenetic mechanisms and natural histories of the disorders. *Med Clin North Am* 1990; 74:547-560.
21. Sherrill DL, Lebowitz MD, Knudson RJ, Burrows B. Smoking and symptom effects on the curves of lung function growth and decline. *AmRev Respir Dis* 1991; 144:17-22.
22. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV1 decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:1530-1535.
23. Rennard S, Farmer G. Exacerbations and Progression of Disease in Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1, 88-92.
24. Kreukniet J, Orié NG. Chronic bronchitis, bronchial asthma, a host factor in patients with pulmonary tuberculosis. *Allerg Asthma*. 1961;7:220-30.
25. Verhoeven GT, Verbraak AF, Boere-van der Straat S, Hoogsteden HC, Bogaard JM. Influence of lung parenchymal destruction on the different

- indexes of the methacholine dose-response curve in COPD patients. *Chest* 2000; 117(4):984-90.
26. Finkelstein R, Ma HD, Ghezzi H, Whittaker K, Fraser RS, Cosio MG. Morphometry of small airways in smokers and its relationship to emphysema type and hyperresponsiveness. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(1):267-76.
 27. Parker DR, O'Connor GT, Sparrow D, Segal MR, Weiss ST. The relationship of nonspecific airway responsiveness and atopy to the rate of decline of lung function. The Normative Aging Study. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3):589-94.
 28. Anthonisen NR, Wright EC, Hodking JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133:14-20.
 29. Barter C, Campbell AH. Relationship of constitutional factors and smoking to decrease in 1-second forced expiratory volume. *Am Rev Respir Dis* 1976; 113:305-314.
 30. Burrows B, Knudson RJ, Camilli AE, Lyle SK, Lebowitz MD. The "horse-racing effect" and predicting decline in forced expiratory volume in one second from screening spirometry. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:788-793.
 31. Ulrik CS, Backer V, Dirksen A. Mortality and decline in lung function in 213 adults with bronchial asthma: a ten-year follow up. *J Asthma.* 1992; 29(1):29-38.
 32. Zervou MI, Tzortzaki EG, Makris D, Gaga M, Zervas E, Economidou E, Tsoumakidou M, Tzanakis N, Milic-Emili J, Siafakas NM. Differences in microsatellite DNA level between asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* 2006;28(3):472-8.

33. Stanescu D, Sanna A, Veriter C, Kostianev S, Calcagni PG, Fabbri LM, Maestrelli P. Airways obstruction, chronic expectoration, and rapid decline of FEV₁ in smokers are associated with increased levels of sputum neutrophils. *Thorax* 1996; 51(3):267-71.
34. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA et al. Long term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. *N Eng J Med* 1999; 340:1948-53.
35. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleerup EC, Murray RP, Bjornson WM, Tashkin DP. Smoking reduction and the rate of decline in FEV₁: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005; 25:1011-1017.
36. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000; 320(7425): 1297-303.
37. Siafakas NM, Tzortzaki E. Few smokers develop COPD. Why? *Respir Med* 2002; 615
38. Kerstjens HAM, Rijcken B, Schouten JP, Postma DS. Decline of FEV₁ by age and smoking status: facts, figures, and fallacies. *Thorax* 1997;52:820-827.
39. Ramsey SD, Hobbs FD. Chronic obstructive pulmonary disease, risk factors, and outcome trials: comparisons with cardiovascular disease. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3(7):635-40.
40. Monso E, Rosell A, Bonet G, Manterola J, Cardona PJ, Ruiz J, Morera J. Risk factors for lower airway bacterial colonization in chronic bronchitis. *Eur Respir J*. 1999; 13(2):338-42.

41. Hill AT, Campbell EJ, Hill SL, Bayley DL, Stockley RA. Association between airway bacterial load and markers of airway inflammation in patients with stable chronic bronchitis. *Am J Med.* 2000; 109(4):288-95.
42. Hill AT, Bayley DL, Campbell EJ, Hill SL, Stockley RA. Airways inflammation in chronic bronchitis: the effects of smoking and alpha1-antitrypsin deficiency. *Eur Respir J* 2000; 15(5):886-90.
43. Wedzicha JA. Airway infection accelerates decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1757-8.
44. MacNee W. Airway infection does not accelerate decline in lung function in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(10 Pt 1):1758-60.
45. Martinez JA, Straccia L, Sobrani E, et al. Dyspnea scales in the assessment of illiterate patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2000; 320:240-3.
46. Makris D, Tzanakis N, Moschandreas J, Siafakas NM. Dyspnea assessment and adverse events during sputum induction in COPD. *BMC Pulm Med* 2006; 6:17.
47. Miravittles M, Ferrer M, Pont A et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004; 59(5):387-95.
48. Ciba Guest Symposium, *Thorax*, 1959, 14, 286.
49. Mitchell, R S, et al, *American Review of Respiratory Diseases*,1968, 98, 601.
50. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 157:1418-22.

51. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987; 106:196-200.
52. Emerman CL, Cydulka RK. Use of peak expiratory flow rate in emergency department evaluation of acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Emerg Med*. 1996; 27(2):159-63.
53. Wilkinson T, Donaldson G, Hurst J, Seemungal T, Wedzicha J. Early Therapy Improves Outcomes of Exacerbations of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:1298–1303.
54. Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(5):1608-13.
55. Bhowmik A, Seemungal TA, Sapsford RJ, Wedzicha JA. Relation of sputum inflammatory markers to symptoms and lung function changes in COPD exacerbations. *Thorax* 2000; 55(2):114-20.
56. Ball P, Harris JM, Lawson D, et al. Acute infective exacerbations of chronic bronchitis. *QJM* 1995; 88(1):61-68.
57. Di Stefano A, Capelli A, Lusuardi M, Balbo P, Vecchio C, Maestrelli P, Mapp CE, Fabbri LM, Donner CF, Saetta M. Severity of airflow limitation is associated with severity of airway inflammation in smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158(4):1277-85.
58. Aaron S, Angel J, Dales R. Granulocyte Inflammatory Markers and Airway Infection during Acute Exacerbation of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 349-355.
59. Balbi B, Bason C, Balleari E, Fiasella F, Pesci A, Ghio R, Fabiano F. Increased bronchoalveolar granulocytes and granulocyte/macrophage colony-

- stimulating factor during exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1997; 10(4):846-50.
60. Selby C, Drost E, Gillooly M, Cameron E, Lamb D, MacNee W. Neutrophil sequestration in lungs removed at surgery. The effect of microscopic emphysema. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994; 149(6):1526-33.
 61. Crooks SW, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Bronchial inflammation in acute bacterial exacerbations of chronic bronchitis: the role of leukotriene B4. *Eur Respir J* 2000; 15(2):274-80.
 62. Saetta M, Turato G, Facchini FM, Corbino L, Lucchini RE, Casoni G, Maestrelli P, Mapp CE, Ciaccia A, Fabbri LM. Inflammatory cells in the bronchial glands of smokers with chronic bronchitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156(5):1633-9.
 63. Balzano G, Stefanelli F, Iorio C, De Felice A, Melillo EM, Martucci M, Melillo G. Eosinophilic inflammation in stable chronic obstructive pulmonary disease. Relationship with neutrophils and airway function. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160(5 Pt 1):1486-92.
 64. Keatings VM, Collins PD, Scott DM, Barnes PJ. Differences in interleukin-8 and tumor necrosis factor-alpha in induced sputum from patients with chronic obstructive pulmonary disease or asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153(2):530-4.
 65. Maestrelli P, Saetta M, Mapp CE, Fabbri LM. Remodeling in response to infection and injury. Airway inflammation and hypersecretion of mucus in smoking subjects with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(10 Pt 2):S76-80.

66. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001; 17(6):1112-9.
67. Tsoumakidou M, Tzanakis N, Chrysofakis G, Kyriakou D, Siafakas NM. Changes in sputum T-lymphocyte subpopulations at the onset of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2005; 99(5):572-9.
68. Creutzberg EC, Wouters EF, Vanderhoven-Augustin IM, Dentener MA, Schols AM. Disturbances in leptin metabolism are related to energy imbalance during acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1239-45.
69. Di Francia M, Barbier D, Mege JL, Orehek J. Tumor necrosis factor-alpha levels and weight loss in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150(5 Pt 1):1453-5.
70. Kessler R, Faller M, Fourgaut G, Menecier B, Weitzenblum E. Predictive factors of hospitalization for acute exacerbation in a series of 64 patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):158-64.
71. Schols AM, Slangen J, Volovics L, Wouters EF. Weight loss is a reversible factor in the prognosis of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 157(6 Pt 1):1791-7.
72. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996; 51(1):44-7.

73. Ketelaars CA, Schlosser MA, Mostert R, Huyer Abu-Saad H, Halfens RJ, Wouters EF. Determinants of health-related quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1996; 51(1):39-43.
74. Tsukino M, Nishimura K, Ikeda A, Koyama H, Mishima M, Izumi T. Physiologic factors that determine the health-related quality of life in patients with COPD. *Chest* 1996; 110(4):896-903.
75. Jones PW, Quirk FH, Baveystock CM, Littlejohns P. A self-complete measure of health status for chronic airflow limitation. The St. George's Respiratory Questionnaire. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145(6):1321-7.
76. Osman IM, Godden DJ, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Quality of life and hospital re-admission in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. 1997; 52(1):67-71.
77. Osman LM, Calder C, Robertson R, Friend JA, Legge JS, Douglas JG. Symptoms, quality of life, and health service contact among young adults with mild asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 (Feb. 1); 161(2 Pt. 1):498- 503 [1998;161:498-503].
78. Wilson CB, Jones PW, O'Leary CJ, Cole PJ, Wilson R. Validation of the St. George's Respiratory Questionnaire in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:536-41.
79. Munzenberger PJ, Van Wageningen CA, Abdulhamid I, Walker PC. Quality of life as a treatment outcome in patients with cystic fibrosis. *Pharmacotherapy* 1999; 19:393- 8.
80. Tzanakis N, Samiou M, Siafakas NM, Bouros D. Evaluation of health-related quality-of-life and dyspnea scales in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Correlation with pulmonary function tests. *European Journal of Internal Medicine* 2005; 16 105- 112.

81. Dowson LJ, Newall C, Guest PJ, Hill SL, Stockley RA. Exercise capacity predicts health status in alpha(1)-antitrypsin deficiency. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(4):936-41.
82. Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, et al. COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004; 125(3):892-900.
83. Ferris BG. Epidemiology Standardization Project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118:7-57.
84. American Thoracic Society, (ATS). Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152:1107-36.
85. Tzanakis N, Kallergis K, Bouros DE, et al. Short-term effects of wood smoke exposure on the respiratory system among charcoal production workers. *Chest* 2001; 119(4):1260-5.
86. Sherrill D, Viegi G. On modelling longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:S217-222.
87. Pinheiro JC, Bates DM. Mixed-effects models in S and S-PLUS, New York, NY:Springer, 2000.
88. Ihaka R, Gentleman RA. R: A language for data analysis and graphics. *J. Comput. Graph. Stat.* 5 3. 1996; 299-314.
89. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Longitudinal changes in the nature, severity and frequency of COPD exacerbations. *Eur Respir J* 2003; 22(6):931-6.

90. Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001; 17(5):928-33.
91. Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002; 57(9):753-4.
92. Dowson L J., Guest PJ., Stockley R A. Longitudinal Changes in Physiological, Radiological, and Health Status Measurements in α_1 -Antitrypsin Deficiency and Factors Associated with Decline *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2001; 164(10), 1805-1809.
93. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koeter GH, Timens W. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000; 55(1):12-8.
94. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on mononuclear cell infiltration in the bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994;7:247s.
95. Hodge S, Hodge G, Holmes M, et al. Increased airway epithelial and T cell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J* 2005; 25(3):447-54.
96. Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164(3):339-40.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ



ELSEVIER

respiratoryMEDICINE

Exacerbations and lung function decline in COPD: New insights in current and ex-smokers

D. Makris^{a,*}, J. Moschandreas^b, A. Damianaki^c, E. Ntaoukakis^c,
N.M. Siafakas^a, J.M. Emili^d, N. Tzanakis^a

^aDepartment of Thoracic Medicine, University of Crete, Medical School, P.O. Box 1352, 71110 Heraklion, Greece

^bDepartment of Medical Statistics, University of Crete, Medical School, Heraklion, Greece

^cThoracic Medicine Department, "Agios Georgios" General Hospital, Chania, Greece

^dMcGill University, Meakins-Christie Laboratories, 3626 St. Urbain Street, Montreal, QC, Canada H2X 2P2

Received 27 June 2006; accepted 8 October 2006

KEYWORDS

Smoking;
Forced expiratory volume in 1s;
Dyspnoea

Summary

Aim: To investigate whether there is a significant relationship between an increased frequency of exacerbations and the rate of forced expiratory volume in 1s (FEV₁) decline in COPD patients.

Methods-measurements: About 102 COPD patients (44 smokers, 58 ex-smokers) participated in a 3-year prospective study. Exacerbations were identified as worsening of patient's respiratory symptoms as recorded on diary cards. Spirometry was performed every 6 months. The effect of frequent exacerbations on lung function was investigated using random effects models.

Results: The median (mean(95% CI)) annual exacerbation rate was 2.85 (3.1 (2.7–3.6)). Patients with an annual exacerbation rate over the median rate had significantly lower baseline post-bronchodilation FEV₁(%pred), higher MRC dyspnoea score and chronic cough compared to patients who had an annual exacerbation rate less than the median. The average annual rate of FEV₁(%pred), adjusted for smoking decline (Δ FEV₁), was found significantly increased in frequent compared to infrequent exacerbators ($P = 0.017$). The highest Δ FEV₁ was observed in smokers frequent exacerbators and a significant interaction between exacerbation frequency and Δ FEV₁ was also observed in ex-smokers.

Conclusions: Our findings suggest that an increased frequency of exacerbations is significantly associated with FEV₁ decline even in ex-smokers. Thus, smoking and frequent exacerbations may have both negative impact on lung function. Smoking cessation and prevention of exacerbations should be a major target in COPD.

© 2006 Published by Elsevier Ltd.

*Corresponding author. Tel.: +30 81 392433; fax: +30 81 542650.

E-mail address: appollon7@hotmail.com (D. Makris).

Introduction

In COPD, exacerbations caused mainly by infections of the tracheobronchial tree or inhalation of toxic gases,¹ are an important characteristic of the disease. During an exacerbation a remarkable worsening of a patient's baseline symptoms is observed. COPD exacerbations are the major cause of physician visits and hospital admissions associated with acute respiratory failure, causing premature mortality as well as a worsening of the quality of life.¹ Furthermore, the number of past exacerbations has been related both to the risk of future recurrent exacerbations and to relapse following treatment.² Thus, frequent exacerbations followed by incomplete recovery may be an important risk factor of lung function decline.³ However, the influence of exacerbations on the progression of the COPD has not been well established.⁴⁻⁶

The British Hypothesis, proposed in the 1960s, was that repetitive chest infections or chronic airway infection might be the cause of airway obstruction. This hypothesis was tested in two longitudinal studies, the conclusions of which were that exacerbations had no effect on the annual rate of change of FEV₁.^{4,5} However, the landmark study of Fletcher and Peto⁴ was performed only in patients with mild COPD. Other studies on lung function decline have come to the opposite conclusion. Kanner et al.⁷ found an accelerated rate of FEV₁ decline due to lower respiratory illnesses in smokers with mild COPD. Donaldson et al.⁸ reported a relation between exacerbations and lung function decline in 32 COPD patients. The same group also reported an incomplete recovery of lung function in 7% of COPD patients.³ In this setting, questions still remain due to small number of carefully designed studies of appropriate patients with varying disease severity.

Our primary aim in this study is to investigate whether an increased frequency of exacerbations is associated with an accelerated rate of FEV₁ decline in both smokers and ex-smokers with COPD.

Methods

Patients

This investigation was a 3-year prospective study, incorporating a run-in period and outpatient clinic visits, scheduled every 3 months. Consecutive sampling was used to recruit patients with a diagnosis of COPD according to the GOLD definition,^{9,10} who attended the respiratory outpatient clinic at Chania General Hospital on the island of Crete, Greece, between June 2002 and October 2002. A history of bronchial asthma or other respiratory disease and continuous use of systemic steroids more than 30 days in the previous year were used as exclusion criteria. One hundred and six patients agreed to participate. Seventy-three patients were continuously being taken care of at the clinic and of 33 patients referred to the clinic for first time during the recruitment period and fulfilled inclusion criteria. The study was approved by the ethics committee of the local health authority and the patients provided their consent.

At recruitment participants provided responses to questions related to smoking history, respiratory symptoms and

signs, MRC (4-point scale) and current medication use.^{11,12} Smoking status was verified by exhaled CO at each visit.¹³ A run-in period of 4 weeks following recruitment was used to ensure that all patients had been free of an acute exacerbation and had not received antibiotics or short courses of systemic corticosteroids over the same period. Four subjects were withdrawn during the run-in period. The remaining 102 patients were reviewed for a total follow-up of 3 years.

Spirometry

Every 6 months post-bronchodilation spirometry was performed following premedication with 200 µg salbutamol via metered-dose inhaler, according to standardized guidelines,¹⁴ using a computerised system (Lab, 2.12; Jaeger; Wuerzburg, Germany). Attention was taken on the day that the spirometry was performed, the subject was free of an exacerbation; otherwise the test was postponed until recovery.

Definition of COPD exacerbation

The definition of an exacerbation was based on criteria described previously by Anthonisen et al.¹⁵ requiring either, increase of at least two major respiratory symptoms (dyspnoea, sputum amount, and sputum purulence) or, increase of one major symptom in addition to at least one minor symptom (wheeze, cough, fever, nasal discharge, sore throat), for at least two consecutive days. The first day with increased symptoms was taken as the onset of the exacerbation. Following an exacerbation, patients were required to have a 2-week period (recovery period) with the same or less symptoms as those present before the start of an exacerbation before another exacerbation was studied.

Monitoring of exacerbation

A patient directed diary card and hospital-outpatient clinic data were used to identify exacerbations.

Diary card: The development of the diary card was based in previously used diary card¹⁶ following accepted principles.¹⁵ Accordingly, all patients were instructed to record, at the end of each day, any increase in major and minor symptoms with regard to the last 24 h. Patients recorded changes in their symptoms using a binary coded system. For each symptom, two options were available on the diary card: either increased perception/new onset or not. Consequently, they were instructed to mark the corresponding area on the diary card, when they perceived an increase over their normal, stable condition in chronic symptoms or symptoms of new onset, otherwise they had to mark the area of "no increase perception/no new onset".

Patients were seen and diary cards were collected in scheduled outpatient clinic visits every 3 months. Patients were also instructed to call three members (D.M., A.D., E.N.) of the medical team and to attend unscheduled visits whenever they noticed deterioration in symptoms. In these cases, patients were assessed within 48. Their symptoms were validated and exacerbations were diagnosed according to Anthonisen's criteria and termed as "reported exacerbation".

tions". A standard protocol based on GOLD statement⁹ was used for individual exacerbation treatment.

The diary symptom card was checked for repeatability and accuracy. Briefly, a member of the medical team (AD)—blinded to patient's progress—visited 25 patients, randomly selected, thrice in each year and administered a symptoms-questionnaire identical to diary cards, with regard to the last 24 h. Consequently, the correlation between questionnaire and diary card was evaluated for all items. Significant correlations were found in all items; the lowest correlation was found in nasal discharge item ($\rho = 0.74$, $P = 0.001$). Additionally, 25 patients randomly selected, were especially instructed to notify the medical centre when they had increased symptoms. These patients were seen on the same day and consequently on the 7th, 14th, 21st, 30th day by a member of the medical team (EN) who administered the above-mentioned questionnaire. This procedure was repeated until 75 cases of exacerbation were available for assessment. The agreement between questionnaire and diary card as to whether an exacerbation was ended or not, was 88%.

Medical records: Exacerbations where no diary card symptoms were recorded were identified by questioning the patients about their symptoms when at the clinic visits or, or by reviewing the outpatient clinic and admissions medical records every 6 months.

Exacerbation rate

The total number of exacerbations was obtained by adding the number of exacerbations recorded in the diary cards to the number of exacerbations identified in the medical records that were not recorded in the cards (Fig. 1). The annual rate for each patient was calculated by dividing the total number of exacerbations by the number of days participated in the study and multiplying by 365.

Classifications

Patients were grouped into two categories according to the annual rate of total number of exacerbations experienced. Those experiencing more than the median annual exacerbation rate were termed "frequent exacerbators" whereas those with fewer than the median were considered "infrequent exacerbators". This classification scheme was used in previous studies of similar design.⁸ Each of the two above categories were then classified into two subgroups, current or ex-smoker.

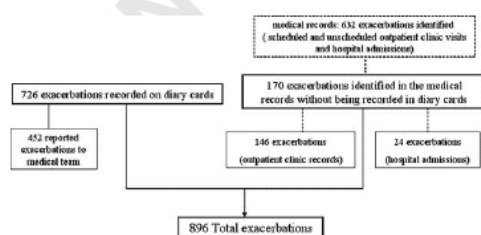


Figure 1 Registration characteristics of exacerbations in this study.

Statistical analysis

Random effects modelling (REM or the multilevel model for change) was used to investigate the possible relationship between exacerbation frequency and lung function decline. REM is the most suitable method for estimating rates of change, with allowance for the correlation structure of repeated measurements.¹⁷ In analysis, the dependant variable was change in post-bronchodilation forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) expressed either as a percentage of the predicted value or in millilitres (ml) logarithmically transformed, adjusting for age, height, sex and baseline lung function. Initially, unconditional growth models were fitted in order to describe net variation in slope and intercept between individuals. Subsequently, conditional analyses were undertaken in which systematic inter-individual differences in intercept and slope were examined as a function of the binary fixed effect representing frequent/infrequent exacerbations, adjusting for smoking status. Power analysis based on sample size gave a power of over 80% to detect a difference of 1 percentage unit between two groups, based on 5 repeated measurements, variance 500 and a correlation of about 0.9 between respective measurements.

Smokers and ex-smokers were also considered as separate groups. Full maximum likelihood estimation was used in all models and improvement in model fit was assessed using Akaike's information criterion (AIC). Fixed effects were tested for statistical significance using *t*-statistics. Model fit was assessed using plots of levels 1 and 2 standardized residuals against fitted values. The *lme* function in the *nlme* package in the *R* environment (*R* versus 1.7) was used.¹⁸

Analysis was repeated stratifying the patients into two groups according either to the median rates of reported exacerbations or, of medical records identified exacerbations. Similar results were obtained and therefore are not presented in detail.

Results

Baseline characteristics of participants are presented in Table 1. According to the GOLD severity of COPD 22(21.5%) patients were stages 0–I, 33(32.5%) were stage II, 29(28.5%) were stage III, 18(17.5%) were stage IV. Six subjects were lost to follow up and 13 died during the 3-year study period. These subjects were at baseline of similar age, FEV₁ (%pred), and smoking status to those who completed more than five spirometric assessments ($P > 0.05$). The participants recorded their symptoms on the diary cards for median(IQR) 720(720–1080) days. There was no significant difference in compliance rates of the diary cards between frequent and infrequent exacerbators (Mann–Whitney *U*-test, $P = 0.83$).

There were available 597 spirometric assessments for analysis which are less than scheduled because of patient withdrawals, missing assessments or, exacerbations. Frequent exacerbators performed mean(95% CI) 5.2(5.6–5.9) spirometric tests and infrequent exacerbators 4.5(5.1–6) ($P = 0.12$).

tions". A standard protocol based on GOLD statement⁹ was used for individual exacerbation treatment.

The diary symptom card was checked for repeatability and accuracy. Briefly, a member of the medical team (AD)—blinded to patient's progress—visited 25 patients, randomly selected, thrice in each year and administered a symptoms-questionnaire identical to diary cards, with regard to the last 24 h. Consequently, the correlation between questionnaire and diary card was evaluated for all items. Significant correlations were found in all items; the lowest correlation was found in nasal discharge item ($\rho = 0.74$, $P = 0.001$). Additionally, 25 patients randomly selected, were especially instructed to notify the medical centre when they had increased symptoms. These patients were seen on the same day and consequently on the 7th, 14th, 21st, 30th day by a member of the medical team (EN) who administered the above-mentioned questionnaire. This procedure was repeated until 75 cases of exacerbation were available for assessment. The agreement between questionnaire and diary card as to whether an exacerbation was ended or not, was 88%.

Medical records: Exacerbations where no diary card symptoms were recorded were identified by questioning the patients about their symptoms when at the clinic visits or, or by reviewing the outpatient clinic and admissions medical records every 6 months.

Exacerbation rate

The total number of exacerbations was obtained by adding the number of exacerbations recorded in the diary cards to the number of exacerbations identified in the medical records that were not recorded in the cards (Fig. 1). The annual rate for each patient was calculated by dividing the total number of exacerbations by the number of days participated in the study and multiplying by 365.

Classifications

Patients were grouped into two categories according to the annual rate of total number of exacerbations experienced. Those experiencing more than the median annual exacerbation rate were termed "frequent exacerbators" whereas those with fewer than the median were considered "infrequent exacerbators". This classification scheme was used in previous studies of similar design.⁸ Each of the two above categories were then classified into two subgroups, current or ex-smoker.

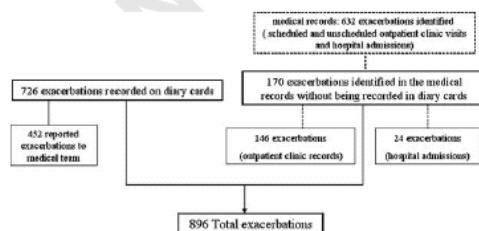


Figure 1 Registration characteristics of exacerbations in this study.

Statistical analysis

Random effects modelling (REM or the multilevel model for change) was used to investigate the possible relationship between exacerbation frequency and lung function decline. REM is the most suitable method for estimating rates of change, with allowance for the correlation structure of repeated measurements.¹⁷ In analysis, the dependant variable was change in post-bronchodilation forced expiratory volume in 1 s (FEV₁) expressed either as a percentage of the predicted value or in millilitres (ml) logarithmically transformed, adjusting for age, height, sex and baseline lung function. Initially, unconditional growth models were fitted in order to describe net variation in slope and intercept between individuals. Subsequently, conditional analyses were undertaken in which systematic inter-individual differences in intercept and slope were examined as a function of the binary fixed effect representing frequent/infrequent exacerbations, adjusting for smoking status. Power analysis based on sample size gave a power of over 80% to detect a difference of 1 percentage unit between two groups, based on 5 repeated measurements, variance 500 and a correlation of about 0.9 between respective measurements.

Smokers and ex-smokers were also considered as separate groups. Full maximum likelihood estimation was used in all models and improvement in model fit was assessed using Akaike's information criterion (AIC). Fixed effects were tested for statistical significance using *t*-statistics. Model fit was assessed using plots of levels 1 and 2 standardized residuals against fitted values. The *lme* function in the *nlme* package in the *R* environment (*R* versus 1.7) was used.¹⁸

Analysis was repeated stratifying the patients into two groups according either to the median rates of reported exacerbations or, of medical records identified exacerbations. Similar results were obtained and therefore are not presented in detail.

Results

Baseline characteristics of participants are presented in Table 1. According to the GOLD severity of COPD 22(21.5%) patients were stages 0–I, 33(32.5%) were stage II, 29(28.5%) were stage III, 18(17.5%) were stage IV. Six subjects were lost to follow up and 13 died during the 3-year study period. These subjects were at baseline of similar age, FEV₁ (%pred), and smoking status to those who completed more than five spirometric assessments ($P > 0.05$). The participants recorded their symptoms on the diary cards for median(IQR) 720(720–1080) days. There was no significant difference in compliance rates of the diary cards between frequent and infrequent exacerbators (Mann–Whitney *U*-test, $P = 0.83$).

There were available 597 spirometric assessments for analysis which are less than scheduled because of patient withdrawals, missing assessments or, exacerbations. Frequent exacerbators performed mean(95% CI) 5.2(5.6–5.9) spirometric tests and infrequent exacerbators 4.5(5.1–6) ($P = 0.12$).

Table 1 Baseline characteristics of 102 COPD patients, overall and by smoking status.

	Overall <i>n</i> = 102	Ex-smokers <i>n</i> = 58	Current smokers <i>n</i> = 44	<i>P</i> -value**
Age (years)	65 (1.0)	68.5 (1.0)	62 (1.6)	0.002
Male/female	86/16	51/7	35/9	NS
FEV ₁ (%pred)*	56.4 (2.2)	52.4 (2.9)	61.8 (3.2)	0.047
Pack-years	52.7 (2.3)	55 (3.4)	49 (2.9)	NS
FEV ₁ /FVC (%)	55 (1.5)	54 (2.1)	57.9 (2.2)	NS
MRC score	1 (0–4)	2 (0–4)	1 (0–3)	NS
Chronic cough, <i>n</i> (%)	68 (66.6)	38 (65)	30 (68)	NS
Chronic sputum, <i>n</i> (%)	48 (47)	28 (49)	20 (45.5)	NS
Chronic wheeze, <i>n</i> (%)	33 (32)	19 (33)	14 (32)	NS
Inhaled steroids, <i>n</i> (%)	38 (37)	22 (38)	16 (36)	NS
Inhaled LABAs, <i>n</i> (%)	39 (38)	23 (40)	16 (36)	NS

Continuous data are expressed as mean (SE), MRC score are presented as median (min–max) unless otherwise indicated. NS = non-significant ($P > 0.05$), MRC = Medical Research Council, LABAs = long acting beta 2 agonists.

*Post-bronchodilation value.

**Current and ex-smokers characteristics were compared using the Mann–Whitney test (for continuous variables) or χ^2 test (for categorical data), as appropriate.

Exacerbations

Ninety-five (93%) patients experienced at least one exacerbation over the 3-year study period. The overall median (mean(95%CI)) annual exacerbation rate was 2.85 (3.1 (2.7–3.6)). The exacerbation rates were 3 (3.3 (3–3.9)), 3 (2.8 (2.5–3.2)) and 2 (2.3 (1.8–2.8)) for the first, second and third year, respectively. About 81% of total exacerbations were recorded on the diary cards; 19% of total exacerbations were not recorded on the cards and were identified from the medical records (outpatient clinics and admissions).

There were no significant differences in the exacerbation rate between smokers and ex-smokers (Fig. 4). Baseline characteristics of COPD patients according to exacerbation status are presented in Table 2. Frequent exacerbators had significantly lower baseline FEV₁% compared to infrequent exacerbators (51.8% versus 60.2%, Mann–Whitney *U*-test, $P = 0.048$), although no differences in the main treatment modalities (long acting beta-2 agonists and/or inhaled corticosteroids) used in frequent and infrequent exacerbators (χ^2 , $P > 0.05$) were observed. The GOLD severity scale of the disease was associated with the number of exacerbations and the number of admissions to hospital (Kruskal–Wallis, P -values 0.007 and 0.0005, respectively).

Additionally, the annual hospital-admission rate due to severe exacerbations was 0.35 (0.27–0.42). The number of admissions was correlated with the number of exacerbations of each patient ($\rho = 0.6$, $P = 0.001$). The duration of hospitalisation (days) was longer in frequent than in infrequent exacerbators 7.3(6.1–8.5) versus 4.3(3.5–5.1), respectively, $P = 0.045$.

Lung function decline

The mean annual rate of FEV₁ (%pred) decline (Δ FEV₁,%pred/year) of the entire group was 2.6 (95% CI 2.2, 3.0, $t = -7.33$, $P < 0.0001$) corresponding to an absolute value of 74 ml/year. REM analysis revealed that the annual

rate of decline was significantly higher in smokers compared to ex-smokers and the estimated effect of smoking, adjusting for exacerbation status, added to the 3-year average decline in FEV₁ (%pred) -1.8 (-2.1 , -1.5) percentage units per year ($P = 0.004$).

There was a significant interaction between FEV₁ decline and exacerbation frequency (Fig. 2). REM analysis revealed that Δ FEV₁, %pred/year was significantly higher in frequent exacerbators than in infrequent exacerbators, controlling for smoking status. The estimated effect of frequent exacerbations added to Δ FEV₁, %pred/year -1.4 (-1.05 , -1.75) percentage units ($P = 0.017$).

When REM was applied for frequent and infrequent exacerbators in each smoking category, a statistically significant decrease in FEV₁ over the 3-year period was seen in each category, but not in ex-smokers infrequent exacerbators (Table 3).

The analyses were repeated using the log-transformed FEV₁ values (ml). The results were very similar to the above and therefore are not presented in detail (Fig. 3).

Discussion

In this investigation, we evaluated the interaction between FEV₁ and COPD exacerbations in a population consisting of 102 patients with COPD of varying severity for a total of 3-year follow-up period. The main findings of this study are (i) COPD patients with frequent exacerbations showed a higher rate of decline in FEV₁ compared to patients with infrequent exacerbations, (ii) the highest rate of decline in FEV₁ was demonstrated in smokers who are frequent exacerbators, and (iii) although the data of this study suggest that smoking is a major determinant of the lung function decline in COPD, the novel point is the considerable interaction between exacerbation frequency and lung function decline in COPD even in ex-smokers. These findings support previous studies reporting that increased frequency of exacerbations is significantly associated with FEV₁ decline.^{7,8}

Table 2 Baseline characteristics of frequent (\geq median annual exacerbation rate) and infrequent exacerbators ($<$ median annual rate).

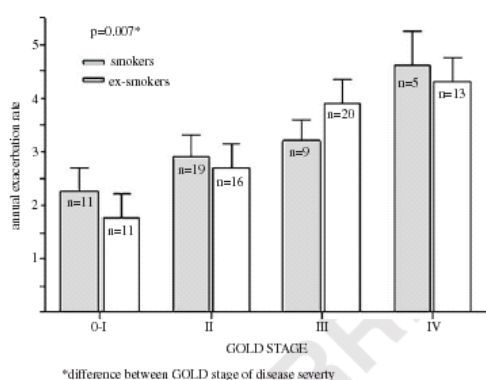
	Frequent exacerbations <i>n</i> = 51	Infrequent exacerbations <i>n</i> = 46	<i>P</i> -value*
Age (years)	67 (3)	63 (2.5)	NS
Male/female	42/9	39/7	NS
Current smokers/ex-smokers	22/29	19/27	NS
Pack-years	55 (3)	49 (4)	NS
FEV ₁ (%pred) [†]	51.8 (3)	60.2 (3)	0.048
FEV ₁ /FVC (%)	52.5 (2)	58.5 (2)	NS
MRC score, median (min–max)	2 (1–4)	1 (0–3)	0.005
Chronic cough, <i>n</i> (%)	40(78)	24(52)	0.005
Chronic sputum, <i>n</i> (%)	26(51)	19 (41)	NS
Chronic wheeze, <i>n</i> (%)	18(35)	12(26)	NS
Respiratory symptoms at baseline [‡]	39 (76)	23 (50)	0.005
Inhaled steroids, <i>n</i> (%)	16 (31)	21 (45)	NS
Inhaled LABAs, <i>n</i> (%)	15 (29)	22 (47)	NS

Continuous data are expressed as mean (SER) unless otherwise indicated. NS = non-significant ($P > 0.05$), MRC = Medical Research Council, LABAs = long acting beta 2 agonists.

*Current and ex-smokers characteristics were compared using the Mann–Whitney test (for continuous variables) or χ^2 test (for categorical data), as appropriate.

[†]Post-bronchodilation value.

[‡]At least two out of the following four symptoms were present: cough, sputum, MRC dyspnea score ≥ 2 , wheezing.

**Figure 2** COPD exacerbations during the 3-year study period according to GOLD stages.

This study has limitations. First, the definition of COPD exacerbation is still under discussion and no consensus exists for the identification of exacerbations.^{3,7,19,20} However, we used the generally accepted definition of Anthonisen's et al.¹⁵ and on baseline, we evaluated baseline patients' status using previously validated questionnaires.^{11,12} Second, it is known that COPD patients have a low perception of dyspnoea and underreport exacerbations to physicians.²¹ In order to increase the accuracy of the diagnosis of an exacerbation, we used daily records data of respiratory symptoms. This is an accepted methodology for the assessment of COPD exacerbations in terms of symptoms.^{8,21} Despite the fact that collecting daily prospective data on symptom changes is rather difficult to be applied widely in the everyday clinical practice, it offers the advantage that

episodes when patients experience an exacerbation and record their symptoms but do not consult their physician can be analysed. In this way, we found a median annual exacerbation rate of 2.85 (mean 3.1) which is similar to previously reported rates where diary cards were used⁸ and higher than the reported rates when symptoms questioning alone was used.^{7,20} Some might argue that the criteria used in this study for definition, onset and resolution of exacerbations are subjective, not "solid" and therefore of low clinical importance because they depend on patients reports of symptoms. However, these criteria are applied widely in medical practice and previous studies used similar methodology.^{8,15,22,23}

The main endpoints of this study were assessed at 3- and 6-month intervals, during the 3-year follow-up period. Despite that a 3-year period is a relatively short time period in the course of the disease, it is a sufficient period for statistical evaluation. In addition, the primary aim of the lung function modelling procedures presented here was to assess the rate of change in FEV₁ with time rather than focus on absolute FEV₁ values. Furthermore, the use of daily cards for the diagnosis of exacerbations requires patient's compliance that may decrease with time. Thus, we believe that the 3-year follow-up period of this study was a reasonable duration for balancing diagnostic accuracy and compliance.

It might be implying that although we are seeing high rates of decline in frequent exacerbators, this may be because they have lower baseline values and not because they are frequent exacerbators. We believe that this was not the case in the present study. In order to control further for the "horse-racing effect", we have modelled the complete FEV₁ growth trajectory (intercept and rate of

Table 3 Average annual FEV₁ decline (%pred)* over the 3-year-study period obtained using random effects modelling, for all COPD patients, smokers and ex-smokers separately, by exacerbation status.

Exacerbation status	Smokers			<i>P</i> < 0.0001	Ex-smokers			<i>P</i> = 0.3
	<i>n</i>	Mean	95% CI		<i>n</i>	Mean	95% CI	
Frequent exacerbations (≥ median annual rate)	22	-4.10	(-4.40, -3.80)		29	-2.80	(-3.1, -2.5)	<i>P</i> < 0.0001
Infrequent exacerbations (< median annual rate)	19	-3.15	(-3.55, -2.75)	<i>P</i> = 0.002	27	-0.85	(-1.1, -0.5)	

*Adjusted for sex, age, smoking status, baseline FEV₁ (%pred).

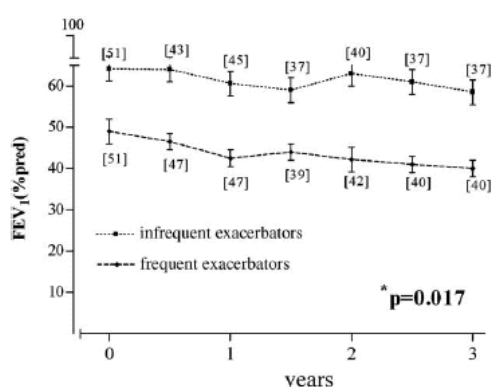


Figure 3 FEV₁(%pred) change from baseline over the 3-year study period by total exacerbation status. Values are means with bars representing \pm and numbers in brackets reflect patients with valid readings at each time point. *Difference in average annual decline rate in FEV₁(%pred) between frequent and infrequent exacerbators, obtained by REM.

change) of each individual and have assessed differences in rates of change over time, whilst also accounting for possible differences in baseline values between groups. Furthermore, to ensure that baseline FEV₁ are not too different between groups we classified the study population into relatively homogeneous groups (GOLD) and then applying the REM.

The progressive decline of lung function reported in our COPD patients is greater than that reported in the general population.⁴ However, there is considerable intersubject variation in the rate of FEV₁ decline, depending on the population studied. For example, Simmons et al.²⁴ reported rates of 60–100 ml/year among smokers with mild-to-moderate COPD while the ISOLDE study reported 50 and 59 ml/year decline in FEV₁ in fluticasone treated and placebo groups, respectively.²⁵ In the present study, the estimated overall mean FEV₁ decline was 74 ml/year but our sample may be more homogenous in terms of race-ethnicity since all patients were white Greeks living in the island of Crete and in their vast majority male. In addition our

population represented mainly COPD patients followed at a specialist hospital clinic. In this respect, it is reasonable to consider that less symptomatic patients were probably not referred to the clinic.²⁶ This could be also a plausible explanation for the fact that ex-smokers had similar cough, sputum production and use of medication as the continuous smokers in this study. On the other hand this population is probably more heterogeneous than those of other studies with respect to baseline disease severity, smoking status and particularly treatment modalities; for instance a total of 38% of our patients were treated with inhaled steroids. Therefore, the conclusions drawn in the present investigation should be rather applied to male COPD patients with increased respiratory symptoms than to the general COPD population.

The present study shows that frequent exacerbations are associated with an accelerated loss of FEV₁ compared to infrequent exacerbations. Our findings is in accordance with previous studies,^{7,8,27} although their design was different from our study in terms of the population studied and outcome assessment. Donaldson et al.⁸ prospectively followed 109 COPD patients for 4 years based on diary cards, but the assessment of FEV₁ decline was made on a subgroup of 32 patients of their cohort. Kanner et al.⁷ found an accelerated FEV₁ decline only in smokers with frequent exacerbations. However, they assessed exacerbation only by questioning their participants annually, and their group comprised relatively young individuals with early COPD. These reasons could explain the low reported exacerbation rate (0.24 year⁻¹) in the latter study. Dowson et al.²⁷ found a significant interaction between exacerbation frequency and lung function decline in terms of vital capacity and diffusing capacity of the lung for carbon monoxide but not with FEV₁. However, their data derived exclusively from patients with α_1 -antitrypsin-deficiency and exacerbation data were mainly collected at 6-month assessment.

In agreement with other studies,^{7,28} the smokers in this study had a more rapid FEV₁ decline, particularly those with frequent exacerbators. Smoking is known to be associated with both increased airway inflammation and accelerated rate of FEV₁ decline.^{4,29} However, the inflammatory manifestation of current smoking may mask the underlying ongoing inflammatory process characterizing COPD.³⁰ Previous studies have shown that airway inflammation induced by smoke may persist independently from smoking.^{29,31}

A notable observation of our study is that COPD ex-smokers with frequent exacerbations exhibited a significantly increased rate of FEV₁ decline. In contrast, ex-smokers infrequent exacerbators exhibited no significant loss of lung function. This is of importance because the course of the disease in patients with advanced COPD is not well defined, particularly in patients quitting smoking.³² In a previous study, Kanner and colleagues⁷ found no significant interaction between exacerbations and FEV₁ in subjects who quit smoking. However, their data were derived from a population with early COPD (mean FEV₁ 78.2%pred) and low exacerbation frequency. Thus, we believe that in our cohort of COPD patients with advanced disease, a higher frequency of exacerbations was significantly associated with a negative impact on FEV₁ decline even in ex-smokers.

It should be underlined here that this significant association between exacerbations and FEV₁ decline does not prove a causal relationship. Increased frequency of exacerbations may directly accelerate loss of FEV₁, but the opposite could be also possible: loss of lung function may lead to increased exacerbation frequency. In this respect, a randomized longitudinal clinical intervention study is necessary to assess definitively whether or not frequent exacerbations are the cause of an accelerated rate of lung function decline. However, our findings still suggest a positive feedback involving frequency of exacerbations and FEV₁ decline and that a common pathway for both these two important parameters is possible. Furthermore, the positive association between lung function decline and exacerbation frequency suggests a considerable negative impact of exacerbations on health status and costs. Especially, if one considers that patients with impaired lung function experience also more severe exacerbations.³³

In summary, although the data suggest that continuing smoking is the major determinant of accelerating loss of lung function, an increased frequency of exacerbations appears also to be associated with an accelerated rate of lung function decline. Thus, therapies that have an impact upon exacerbation frequency may modify chronic obstructive pulmonary disease progression in terms of lung function and overall health status. Physicians in charge of patients with COPD should encourage early reporting of all exacerbations in this patient group and they should be alert to offer them prompt therapy. In COPD, not only smoking cessation but also a decrease frequency of exacerbations should be a major target of management.

References

- White AJ, Gompertz S, Stockley RA. Chronic obstructive pulmonary disease. 6: The aetiology of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2003;58(1):73-80.
- Miravittles M, Murio C, Guerrero T. Factors associated with relapse after ambulatory treatment of acute exacerbations of chronic bronchitis. DAFNE Study Group. *Eur Respir J* 2001;17(5):928-33.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Bhowmik A, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(5):1608-13.
- Fletcher C, Peto R. The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1977;25:1467-1471.
- Howard P. A long-term follow-up of respiratory symptoms and ventilatory function in a group of working men. *Br J Ind Med* 1970;27:326-33.
- Decramer M, Gosselink R, Bartsch P, Lofdahl CG, Vincken W, Dekhuijzen R, et al. Effect of treatments on the progression of COPD: report of a workshop held in Leuven. *Thorax* 2005;60(4):343-9.
- Kanner RE, Anthonisen NR, Connet JE, Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
- Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-52.
- Pauwels RA, Buist AS, Calverley PM, et al. GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) Workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(5):1256-76.
- Tzanakis N, Anagnostopoulou U, Filaditaki V, et al. COPD group of the Hellenic Thoracic Society. Prevalence of COPD in Greece. *Chest* 2004;125(3):892-900.
- Martinez JA, Straccia L, Sobrani E, Silva GA, Vianna EO, Filho JT. Dyspnea scales in the assessment of illiterate patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2000;320:240-3.
- Ferris BG. Epidemiology standardization project. II. Recommended respiratory disease questionnaires for use with adults and children in epidemiological research. *Am Rev Respir Dis* 1978;118:7-57.
- Middleton ET, Morice AH. Breath carbon monoxide as an indication of smoking habit. *Chest* 2000;117(3):758-63.
- American Thoracic Society. (ATS). Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152:1107-36.
- Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CP, Hershfield ES, Harding GK, Nelson NA. Antibiotic therapy in exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-200.
- Tzanakis N, Kallergis K, Bouros DE, et al. Short-term effects of wood smoke exposure on the respiratory system among charcoal production workers. *Chest* 2001;119(4):1260-5.
- Sherrill D, Viegi G. On modelling longitudinal pulmonary function data. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:5217-22.
- Ihaka R, Gentleman RA. R: A language for data analysis and graphics. *J Comput Graph Stat* 1996;5(3):299-314.
- Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, et al. Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Eur Respir J* 1995;8(8):1398-420.
- Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, IMPAC Study Group, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax* 2004;59(5):387-95.
- Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
- Gompertz S, Bayley DL, Hill SL, Stockley RA. Relationship between airway inflammation and the frequency of exacerbations in patients with smoking related COPD. *Thorax* 2001;56(1):36-41.
- Patel IS, Seemungal TA, Wilks M, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wedzicha JA. Relationship between bacterial colonisation and the frequency, character, and severity of COPD exacerbations. *Thorax* 2002;57(9):753-4.

Please cite this article as: Makris D, et al. Exacerbations and lung function decline in COPD: New insights in current and ex-smokers. *Respir Med* (2006). doi:10.1016/j.med.2006.10.012

24. Simmons MS, Connett JE, Nides MA, Lindgren PG, Kleeup EC, Murray RP, et al. Smoking reduction and the rate of decline in FEV₁: results from the Lung Health Study. *Eur Respir J* 2005;**25**:1011–7.
25. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, Spencer S, Anderson JA, Maslen TK. Randomized, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *Br Med J* 2000;**43**:320(7425):1297–303.
26. Lindberg A, Bjerg-Backlund A, Rönmark E, Larsson LG, Lundback B. Prevalence and underdiagnosis of COPD by disease severity and the attributable fraction of smoking Report from the Obstructive Lung Disease in Northern Sweden Studies. *Respir Med* 2006;**100**(2):264–72.
27. Dowson LJ, Guest PJ, Stockley RA. Longitudinal changes in physiological, radiological, and health status measurements in α_1 -antitrypsin deficiency and factors associated with decline. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**(10):1805–9.
28. Vestbo J, Prescott E, Lange P. Association of chronic mucus hypersecretion with FEV₁ decline and chronic obstructive pulmonary disease morbidity. Copenhagen City Heart Study Group. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;**153**(5):1530–5.
29. Rutgers SR, Postma DS, ten Hacken NH, Kauffman HF, van Der Mark TW, Koeter GH, et al. Ongoing airway inflammation in patients with COPD who do not currently smoke. *Thorax* 2000;**55**(1):12–8.
30. Turato G, Di Stefano A, Maestrelli P, et al. Effect of smoking cessation on mononuclear cell infiltration in the bronchial mucosa of subjects with chronic bronchitis. *Eur Respir J* 1994;**7**:247s.
31. Hodge S, Hodge G, Holmes M, et al. Increased airway epithelial and Tcell apoptosis in COPD remains despite smoking cessation. *Eur Respir J* 2005;**25**(3):447–54.
32. Shapiro SD. End-stage chronic obstructive pulmonary disease: the cigarette is burned out but inflammation rages on. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;**164**(3):339–40.
33. Andersson F, Borg S, Jansson SA, Jonsson AC, Ericsson A, Prutz C, et al. The costs of exacerbations in chronic obstructive pulmonary disease (COPD). *Respir Med* 2002;**96**(9):700–8.



Research article

Open Access

Dyspnea assessment and adverse events during sputum induction in COPD

Demosthenes Makris*, Nikolaos Tzanakis, Joanna Moschandreas and Nikolaos M Siafakas

Address: Department of Thoracic Medicine, University of Crete, Medical School, Heraklion, Greece

Email: Demosthenes Makris* - appollon7@hotmail.com; Nikolaos Tzanakis - tzanakis@med.uoc.gr; Joanna Moschandreas - joanna@med.uoc.gr; Nikolaos M Siafakas - pneumon@med.uoc.gr

* Corresponding author

Published: 29 June 2006

Received: 27 March 2006

BMC Pulmonary Medicine 2006, 6:17 doi:10.1186/1471-2466-6-17

Accepted: 29 June 2006

This article is available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2466/6/17>

© 2006 Makris et al; licensee BioMed Central Ltd.

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (<http://creativecommons.org/licenses/by/2.0>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Abstract

Background: The inhalation of normal or hypertonic saline during sputum induction (SI) may act as an indirect bronchoconstrictive stimulus leading to dyspnea and lung function deterioration. Our aim was to assess dyspnea and adverse events in COPD patients who undergo SI following a safety protocol.

Methods: Sputum was induced by normal and hypertonic (4.5%) saline solution in 65 patients with COPD of varying severity. In order to minimize saline-induced bronchoconstriction a protocol based on the European Respiratory Society sputum induction Task group report was followed. Dyspnea change was scored using the Borg scale and lung function was assessed by spirometry and oximetry.

Results: Borg score changes [median(IQR) 1.5(0–2)] were observed during SI in 40 subjects; 16 patients required temporary discontinuation of the procedure due to dyspnea-general discomfort and 2 did not complete the session due to dyspnea-wheezing. The change in Borg dyspnea score was significantly correlated with oxygen saturation and heart rate changes and with discontinuation of the procedure due to undesired symptoms. 19 subjects presented an hyperresponsive reaction (decline > 20% from baseline FEV₁). No significant correlation between Borg changes and FEV₁ decline was found. Patients with advanced COPD presented significantly greater Borg and oxygen saturation changes than patients with less severe disease ($p = 0.02$ and $p = 0.001$, respectively). Baseline FEV₁, oxygen saturation and 6MWT demonstrated significant diagnostic values in distinguishing subjects who develop an adverse physiologic reaction during the procedure.

Conclusion: COPD patients undergoing SI following a safety protocol do not experience major adverse events. Dyspnea and oxygen desaturation is more likely to occur in patients with disease in advanced stages, leading to short discontinuation or less frequently to termination of the procedure. Baseline FEV₁, oxygen saturation and 6MWT may have a prognostic value for the development of these adverse events and might be useful to be evaluated in advance.

Background

Induced sputum examination is a relatively non invasive method standardized by Pin et al[1] as an alternative to bronchoscopy procedure for collecting secretions and inflammatory cells from the airways of subjects with Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) and bronchial asthma. The method consists of the induction of airways secretions after the inhalation of progressively increased concentrations of saline aerosol. It is more feasible than bronchoscopy and is considered to provide repeatable and valid results [2].

However, the inhalation of normal or hypertonic saline, may also act as an indirect bronchoconstrictive stimulus in subjects with airflow limitation, leading to further lung function deterioration and worsening of symptoms such as dyspnea[2]. Concerns about the safety of the procedure have been raised especially after the report of a fatal asthma attack, precipitated by inhalation of distilled water[3]. In asthma, the method is considered safe when standard guidelines are applied[4].

In COPD lung function deterioration has been reported during the procedure [5-7]. European Respiratory Society (ERS) sputum induction Task group report[5] has underlined the lack of systematic studies addressing safety issues in patients with advanced COPD. In previous studies [6-10] the main objective was mainly the lung function changes and forced expiratory volume in one second (FEV₁) decline during SI but, little attention was paid in the worsening of dyspnea. However, dyspnea development during SI may affect the tolerability of the method in COPD[8,10]. Thus, for research purposes or for clinical studies investigating cells or mediators measurable in sputum, it is important to realize the potential danger imminent in this procedure and to improve the tolerability of SI.

In the present study we performed SI by administering normal and hypertonic saline in a group of COPD patients, as part of a longitudinal study of lung function decline. Our primary aim was 1) to assess dyspnea and adverse events during the procedure and, 2) to evaluate the relation between dyspnea and lung function change or oxygen desaturation that may occur during the procedure. A secondary endpoint in this study was to determine the diagnostic value of baseline parameters in distinguishing patients who will experience an adverse reaction during SI.

Methods**Subjects**

Sixty five patients, 21 current smokers and 44 ex-smokers, with stable COPD were recruited by consecutive sampling from a cohort of a longitudinal study of lung function

decline in COPD and gave their consent to participate in the study. The diagnosis of COPD was based on the Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) consensus criteria[11]. All patients with COPD had been free of an acute exacerbation for at least 4 weeks before the study and had not received antibiotics or corticosteroids (oral or inhaled) over the same period. No subject had a history of asthma or allergic rhinitis. Twenty patients had concomitant cardiovascular disease in stable condition. The hospital ethical committee ('Agios Georgios' Chania General Hospital, Crete, Greece) approved the protocol.

Study design

Patients attended on two consecutive days. Short acting B₂ agonists and/or anticholinergic inhalers were withheld for a minimum of 8 hours and long acting B₂ agonists for 12 hours before each visit. The subjects were followed for the subsequent two weeks period in order to assign late adverse events.

Baseline assessment (visit 1)

Baseline characteristics were evaluated[12] and 6MWT was performed according to standardized guidelines[13]. The 6MWT was performed indoors about the same time of day, along a 100-foot flat, straight, enclosed hallway with a hard surface that was seldom travelled. The walking course was 30 meters in length and it was marked every 3 meters. Instructions to patients were given according to accepted recommendations[13]. The patient should sit at rest in a chair, located near the starting position, for at least 10 minutes before the test started. Clothing and shoes should be appropriate for walking. During that time, oxygen saturation, pulse and blood pressure were measured and baseline dyspnea was assessed using the Borg scale. A physician should stand near the starting line during the test without walking with the patient. Only the standardized phrases for encouragement[13] were used during the test. When test was finished postwalk Borg dyspnea, oxygen saturation and pulse rate were recorded, as well as the total distance covered.

Sputum induction (visit 2)

Sputum was induced via inhalation of saline solutions aerosol, generated by an ultrasonic nebulizer (Ultraneb 2000; DeVilbiss; Somerset, PA) modifying a previously described protocol[14]. Aerosols of normal saline and hypertonic saline (NaCl 4.5%) were inhaled for subsequent periods of 2 and 8 minutes each (4 periods, 20 minutes in total). The sample was determined to be adequate if at least 1 ml of sputum was collected into a sterile container.

Table 1: Baseline characteristics of all 65 COPD patients

Age, yrs	66(1)
M/F	60(92)/5(8)
Current/ex smokers	21(32)/44(68)
Pack years	53(3.9)
FEV ₁ (% predicted)	48(2.4)
FEV ₁ /FVC	0.46(0.07)
Oxygen saturation %	92(0.4)
MRC dyspnea score	1 (0-4)
Chronic cough	44(6)
Chronic sputum	31(47)
Chronic wheeze	21(32)
Inhaled long acting b-agonists	41(63)
Inhaled corticosteroids	31(47)
6MWT, meters	311(18)
$\Delta\text{Borg}_{6\text{MWT}}$	2.1(0.2)

Continuous data are expressed as mean (SE), categorical data are expressed as n (%), MRC score is expressed as median (range).

Adverse events

The patients were free to ask for discontinuation of the procedure in case they experienced undesired symptoms. At the end of sputum induction, they were asked to record these symptoms in a chart. Any discontinuation of the procedure due to undesired symptoms was termed as "mild adverse event". Any discontinuation of the procedure due to symptoms requiring acute medical pharmaceutical intervention-hospitalization was termed as "major adverse event".

Dyspnea assessment

Perception of dyspnea during SI was defined as sensation of bronchoconstriction or, chest tightness or, inability to take a deep breath or, sensation of effort to breath. Dyspnea intensity was rated on the Borg dyspnea scale[15] immediately before each lung function measurement and at the end of sputum induction.

Lung function measurement and O₂ desaturation

Spirometry was performed at baseline and at the end of each time period with a computerized system (Lab. 2.12; Jaeger; Wuerzburg, Germany). This system, which meets the ATS standards, was calibrated every day with standardized techniques according to guidelines[16]. Pulse oximetric saturation (SpO₂) was recorded immediately before each FEV₁ measurement using pulse oximetry (Nonin 8500 M; Nonin Medical; Minneapolis, MN).

Safety protocol

In order to minimize the bronchoconstrictive response to saline inhalation, a safety protocol was followed. The protocol was based on the European Respiratory Society sputum induction Task group report[5]:

a) All subjects were premedicated with 200 µg salbutamol via metered-dose inhaler 30 minutes before spirometry. b) If mild adverse events took place, clinical evaluation was carried out. c) If major adverse events or life threatening adverse events occurred there was a termination of the procedure and patients were treated appropriately. d) Bronchodilators were administered at the end of SI in any subject who experienced dyspnea or decline of FEV₁>20% from the baseline.

The reproducibility of the above was assessed on a pilot study on 10 subjects. These subjects were chosen from the outpatient clinics of Chania General Hospital, Crete, Greece. Five of them were selected based on a physician's diagnosis of stable COPD. The five other subjects chosen from the list of non respiratory outpatient clinics did not have any respiratory disease and did not complain of dyspnea. They were scheduled for two visits, 2 weeks apart. They underwent SI and dyspnea was evaluated by the Borg scale. The reproducibility in this sample was 95%.

Statistical analysis

Descriptive statistics were used to summarize the baseline characteristics and the results were expressed as means(SE) or stated otherwise. Normal distribution was assessed using the Kolmogorov-Smirnov Z test. The independent samples t-test was applied for the comparison of approximately normally-distributed variables and the Mann-Whitney U test where there was evidence of non-normality. Categorical variables were compared using the chi-square test. Borg score change (ΔBorg), adverse events were considered as outcome variables. Correlations between outcome variables and clinical or lung function variables were assessed appropriately either by Pearson's r² or by Spearman's rho. To determine the prognostic value of various parameters in distinguishing patients who will experience an adverse physiologic reaction ($\Delta\text{Borg} > 0$ and adverse events) during SI, receiver-operating-characteristic (ROC) curves were constructed to assign cut-off values and their diagnostic utility. A p value of less than 0.05 was considered as statistically significant. The statistical package SPSS 13.0, (Chicago, IL, USA) was used for the entire analysis.

Results

Patient's baseline characteristics are demonstrated in Table 1. 60 subjects (92%) produced acceptable sputum with a mean (SE) percentage viability 96(9) and squamous cells contamination 17.5(12). All five subjects that did not provide sufficient sputum samples experienced adverse events during the procedure: 2 dyspnea (chest tightness) - excessive wheezing; 2 dyspnea (sensation of effort to breath) - general discomfort; 1 nausea. These subjects presented significantly greater ΔBorg [3(1) versus 1.5(1) p = 0.001], ΔSpO_2 [-2.5(-2) versus -1(1) p = 0.001]

Table 2: Lung function, pulse oximetry and Borg dyspnea score during sputum induction, according to COPD severity.

	Overall	Stage I	COPD severity (GOLD stages)			p-value
	n = 65	n = 5	Stage II n = 24	Stage III n = 22	Stage IV n = 14	
<i>Median (IQR) change*</i>						
Borg	1.5 (0, -2)	0 (0, 1)	1 (0, 1)	1.5 (0, 2)	1.5 (0, 3)	0.02
SpO₂ %	-1 (0, -2)	-0 (0, 0)	-1 (0, -1.5)	-1.5 (0, -3)	-2.5 (-1.5, -3)	0.001
Heart rate	25 (10, 33)	15 (8, 22)	17 (10, 25)	21 (12, 29)	32(10, 45)	0.09
FEV₁	-9.5 (-3, -15)	-11 (-3, -17)	-5 (0,-8)	-12 (-3, -17)	-9 (-3, -12)	0.32

* change from the post-bronchodilation baseline value

and ΔFEV_1 [-18(12) versus -10(8), $p = 0.001$], compared to all other patients. Unsuccessful session of sputum induction was more likely in the group of patients with COPD of stage IV than in patients with less severe disease [Relative Risk (RR) 18, 95%CI 1.7–80].

Adverse events

No major event requiring hospitalization occurred during the procedure. 18 of the 65 patients presented 28 minor adverse events: 16 dyspnea-general discomfort, 9 general discomfort, 1 nausea; 2 did not complete the session due to dyspnea-excessive wheezing. One patient with COPD stage IV experienced a COPD exacerbation two days later treated adequately at home. Patients with stage IV COPD had a significantly increased risk to be in this subgroup

compared to patients with less severe disease (RR 2.9, 95%CI 1.4–6).

Borg score dyspnea

40 subjects (61%) demonstrated $\Delta Borg > 0$. These patients had relatively advanced disease (Table 2), lower baseline SpO₂ [89(0.9) versus 93(0.4), $p = 0.007$], 6MWT (meters) [227(18) versus 352(26), $p = 0.007$] (Figure 1), compared to patients with $\Delta Borg = 0$. Borg score changes were significantly greater in patients who experienced adverse events compared to the rest of the patients (Figure 2). There were no significant differences in $\Delta Borg$ between smokers and ex-smokers [1.4(0.5) versus 1.2(0.4), respectively $p = 0.11$].

Lung function

The average decline of FEV₁ (ΔFEV_1) during the procedure is demonstrated in Figure 3. The mean(SE) change in FEV₁ was overall -9.9(2)% from the baseline. FEV₁ had already fallen by 9.5(2)% from the baseline 2 minutes after saline inhalation. 19 subjects out of 61 (31%) presented an hyperresponsive reaction to saline inhalation (loss of > 20% from the baseline FEV₁).

Correlations between Borg score and oxygen desaturation, lung function

The average $\Delta Borg$ was significantly correlated with average ΔSpO_2 ($r = -0.38$, $p = 0.001$) and adverse events ($\rho = 0.51$, $p = 0.01$). Significant correlations were also present between the $\Delta Borg$ and ΔSpO_2 when each time period was studied separately: 0 to 2 minutes, 2 to 10 minutes, 10 to 12 minutes and 12 to 20 minutes ($r = -0.26$, $p = 0.01$, $r = -0.4$, $p = 0.002$, $r = -0.21$, $p = 0.01$ and $r = -0.45$, $p = 0.001$, respectively).

In contrast there were no significant correlations between $\Delta Borg$ and ΔFEV_1 either considering the average or the values in each time period.

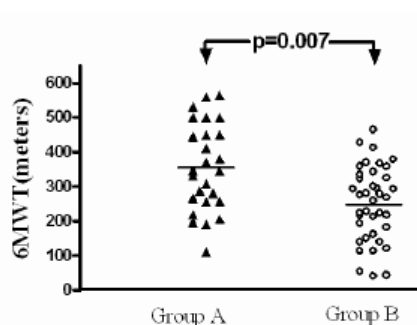


Figure 1
6MWT distance in COPD patients according to Borg dyspnea score during sputum induction. Group A represents patients with mean changes in Borg score = 0; Group B represents patients with mean changes in Borg score > 0. Bars represent mean values.

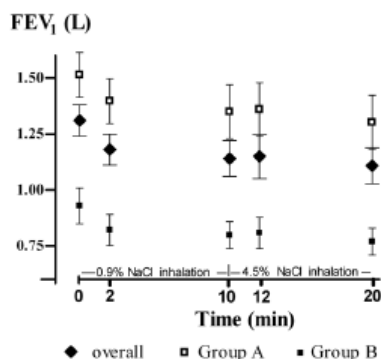


Figure 3
FEV₁ change during sputum induction. Percentage change in FEV₁ with standard errors during sputum induction. Group A represents patients with mean changes in Borg score ≤ 0 ; Group B represents patients with mean changes in Borg score > 0 .

and of 6MWT have a diagnostic value in distinguishing patients who develop an adverse reaction during SI. To the best of our knowledge this has not been reported.

In previous studies addressing SI safety in COPD, the measurement of FEV₁ was considered enough to diagnose acute lung responses[6,7,9]. However, an excessive fall in FEV₁ during SI is not always associated with clinical deterioration[9] or dyspnea development[6]. Thus, it is not unlikely that assessing only FEV₁ during the procedure, early signs of clinical deterioration may be undetected. Consequently, the development of adverse events may affect the tolerability of the procedure[8,9]. In our study, special attention was paid to evaluate dyspnea, in addition to FEV₁ assessment. We found that patients undergoing SI may experience an adverse physiologic reaction, characterized by worsening of dyspnea, undesired symptoms and oxygen desaturation. This adverse reaction was not significantly related to FEV₁ decline but affected the tolerability of the procedure in a proportion of patients. This may have importance in research or clinical studies, especially in patients with advanced disease.

In the studied population, we included subjects with advanced disease since European Respiratory Society report has underlined the lack of systematic studies in this category of patients[5]. Normal and hypertonic saline was administered even in subjects with very severe disease. We

found that COPD patients experienced significant Borg score and oxygen saturation changes, associated with disease severity. COPD subjects of stage IV had an increased risk of developing dyspnea, requiring subsequently discontinuation of the procedure. The degree of discomfort led eight out of 14 (57%) patients in this category to temporary discontinuation and two of them (14%) to early termination of the procedure. In addition, 4 out of 5 patients who did not provide sufficient sputum sample, had stage IV COPD. Hence, patients with advanced COPD may experience excessive dyspnea during sputum induction and they might be reluctant to repeat the procedure in the future. Therefore, sputum induction in this category of patients must be performed with great caution and in the ground of our findings careful monitoring of oxygen saturation and dyspnea is essential.

In the present study all subjects were premedicated with salbutamol. B₂-agonists and anticholinergic inhalers were withheld before SI in order to standardize further our assessment. It is known that inhaled salbutamol does not provide full protection from bronchoconstriction as it has been demonstrated by the adverse responses after saline inhalation[7,9]. However, it remains unclear whether the magnitude of bronchoconstriction could be prevented by pretreatment with larger doses of inhaled salbutamol or with another type of bronchodilator or anti-inflammatory treatment[9,10]. A prospective study is necessary to test this hypothesis.

In this study, 31% of the patients demonstrated an excessive fall ($>20\%$) of FEV₁. According to previous reports, excessive FEV₁ decline ranges, between 11[6] and 50%[9], depending on the COPD population studied. Interestingly, we found that FEV₁ decline had almost reached the average decline 2 minutes after saline inhalation and that FEV₁ did not return to baseline during the procedure. In previous studies in COPD patients[8-10], there hasn't been any assessment before the 5th minute following saline inhalation. In these studies, the greatest decline in FEV₁ seems to occur constantly at the beginning of the procedure, following similar time course patterns to our assessments. The time course pattern of FEV₁ could be explained by the underlying mechanism of the bronchoconstrictive response. The inhalation of normal or hypertonic saline may trigger mast cell and basophil degranulation, in response to an increase of airway osmolarity[17-20]. The release of bronchoconstrictive mediators from mast cells is rapid and essentially completed by five minutes[21]. In line with this early inflammatory response, it has been reported in a time course assessment study in asthmatic patients[18], that the maximal mean fall in FEV₁ occurs at 3 minutes post saline inhalation. In this ground, premedication of the patients with bronchodilators should be a standard safety measure of the

Table 3: Diagnostic performance of baseline characteristics of COPD patients in distinguishing those with an adverse reaction during SI.

	Cut-off value	Sensitivity	Specificity	Positive predictive value	Negative predictive value
A ² ge	>70	65	52	42	77
FEV ₁ (% pred)	<40	83	64	47	91
ΔSpO ₂ (%)	≤91	74	78	54	88
MRC score	> 2	52	86	56	82
Borg	>4	66	55	44	80
6MWT distance (m)	≤155	52	98	90	84
ΔBorg _{6MWT}	>2	82	55	33	73

FEV₁ = post-bronchodilation forced expiratory volume in one second; ΔSpO₂ = oxygen saturation average changes; MRC = Medical Research Council; 6MWT = six minutes walking test; ΔBorg_{6MWT} = Borg dyspnea score change after 6MWT.

procedure. Future studies of different design may identify which is the most effective bronchodilator to prevent this bronchoconstrictive response.

An interesting point in our study is that the development of dyspnea and the fall of the FEV₁ were not significantly correlated. One would expect patients with the most severe airway obstruction to be the most dyspnoeic. However, some patients with severe airway obstruction are minimally symptomatic, whereas others with little objective dysfunction appear to be very dyspnoeic[22]. Several studies have investigated the correlation between dyspnea and lung function[23]. Mahler et al reported that dyspnea and baseline pulmonary function are independent quantities in patients with COPD[24]. Subsequent studies employing newer techniques to quantify breathlessness found either no significant or weak correlations with FEV₁[25,26]. Thus, an excessive fall in FEV₁ is not always correlated with symptoms development and with dyspnea scale scores in COPD[6,9].

A reasonable explanation for this discrepancy between FEV₁ decline and clinical deterioration during SI, may be the subjectiveness of dyspnea perception[27]. Unlike asthmatic patients who experience episodic bronchoconstriction, those with COPD demonstrate chronic airflow limitation that might lead to desensitization. Ottanelli and colleagues have previously reported that a reduced perception of dyspnea during bronchoconstriction may be present in COPD patients[28]. A reduced perception of dyspnea might delay self referral or lead to underreport of discomfort during the procedure. In addition, it may be that some dyspnoeic patients in our study, did not develop their "potential maximal" drop in FEV₁, because they felt uncomfortably and interrupted the procedure thus, demonstrating a submaximal effort in lung function testing. Furthermore, dyspnea during a bronchoconstrictive challenge is associated not only to airway obstruction but also to hyperinflation[29]. In fact, dyspnea perception may be better related with acute hyperinflation than with airflow obstruction sensation in patients with chronic air-

flow obstruction[28]. Patients with advanced COPD may develop dynamic hyperinflation in the setting of a bronchoconstrictive stimulus[9,29]. In the present study the most severely affected patients in terms of baseline disease severity presented the greatest perception of dyspnea during SI. Thus, it is likely that a proportion of patients may have experienced dyspnea during SI due to acute hyperinflation.

In this ground other lung function parameters may be considered in addition to FEV₁, when addressing safety in SI. It has been demonstrated that forced inspiratory rather than expiratory parameters were more sensitive in detecting SI related lung function deterioration and were better associated to dyspnea[9,30]. Forced inspiratory volume in one second(FIV₁) is less affected by airway collapse than FEV₁, reflecting obstruction and hyperinflation[9]. In addition, acute inspiratory capacity changes (IC) account in part for the variability in the perception of dyspnoea after accounting for changes in FEV₁ during bronchoconstriction in patients with chronic airflow obstruction[28]. These data, along with the disassociation between dyspnea and FEV₁ in our study, suggest that possibly other parameters, like FIV₁ or IC should be brought forward to monitor lung function deterioration and adverse events development, during SI. In this ground a new insight for the reason of dyspnea during SI might also be provided. However, the present study was designed to assess dyspnea intensity and adverse events during SI based on ERS sputum induction task group report [5] and thus other lung function parameters were not assessed.

In the present investigation, ΔBorg was significantly correlated with ΔSpO₂. However the correlations between dyspnoea intensity and oxygen saturation changes were weak. A plausible explanation may be that the relationship between hypoxia - ventilatory response and breathlessness in patients with COPD is not linear. Thus, the level of breathlessness is related to hypoxaemia but not in all levels of desaturation[31]. In addition, dyspnea sensation may result from pathophysiological abnormalities

that can be related to non respiratory mechanisms[32]. Therefore, the weak correlations between dyspnea and oxygen saturation changes could be attributable to other factors (emotional, cognitive) which have not been evaluated in the present study.

In the present study, we evaluated the diagnostic performance of baseline clinical characteristics of the patients undergoing SI, in order to distinguish those who will develop an adverse physiologic response during SI. This is important because clinical parameters which can be measured in a simple way, before performing the test, give useful information in advance. In addition, predictors of adverse events and lung function deterioration during SI are not yet widely known [6,9,27]. We found that the development of dyspnoeic events during SI, could be better predicted by the post-bronchodilation FEV₁(%pred), the MRC score, the oxygen saturation and the 6MWT. To the best of our knowledge, this has not been reported until now[5,7,10].

MRC score is a good predictor of exercise capacity. It has showed a consistent relationship with Borg rating and a significant correlation with breathlessness and dynamic hyperinflation measured during walking[33]. Baseline oxygen saturation is also reported to be associated with the hypoxemia during inhalation provocative tests[34]. In addition, our investigation showed that COPD patients with good performance status, by means of walking more than 155 meters during 6MWT, will be less prone to develop dyspnea during the procedure. This is likely to be due to dynamic hyperinflation. 6MWT performance is associated to the oxygen uptake, to the severity of chronic dyspnea in COPD patients and it may also be related with the dynamic hyperinflation which is developed in patients after certain stimuli[9,35]. We believe that since subjects with moderate to severe COPD are characterized by hyperinflation and low performance, 6MWT is possibly a good predictor of developing dyspnea after a stimulus such as the inhalation of saline [9,22].

In summary, we found that normal and hypertonic saline-induced sputum is a safe technique, when certain precautions are taken, in patients with COPD. It is safe even for patients in an advanced stage of the disease. However, excessive dyspnea is more likely to occur in these patients, leading in temporary or permanent discontinuation, affecting tolerance and success of the procedure. Therefore, sputum induction must be performed with great caution and careful monitoring of dyspnea and oxygen saturation in patients with very severe COPD. Post-bronchodilation FEV₁(%pred), oxygen saturation and 6MWT have a prognostic value for the development of dyspnea during SI and it would be useful to be evaluated in advance. We believe that this is important information

and favors further the improvement of SI safety and tolerance especially in advanced COPD.

Abbreviations

COPD = Chronic Obstructive Pulmonary Disease

FIV₁ = forced inspiratory volume in one second

FEV₁ = forced expiratory volume in one second

GOLD = Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease

IC = Inspiratory Capacity

MRC = Medical Research Council

SI = sputum induction

ΔBorg = Borg score changes

ΔFEV₁ = FEV₁ changes

ΔBorg_{6MWT} = Borg dyspnea score changes after 6MWT;

6MWT = six minutes walking test.

Competing interests

The author(s) declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

DM participated in the data collection and drafted the manuscript. NT participated in the data collection, design and coordination of the study. JM performed the statistical analysis. NMS participated in the design of the study and revised the article for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgements

The authors wish to thank Dr Aikaterini Pappa for her valuable contribution in revising the manuscript for important intellectual content. They also thank Dr Anna Tsouri for her technical support, without whom this work would not have been possible.

References

1. Pin I, Gibson PG, Kolendowicz R, Girgis-Gabardo A, Denburg JA, Hargreave FE, Dolovich J: Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992, **47**:25-9.
2. Pizzichini E, Pizzichini MM, Efthimiadis A, Evans S, Morris MM, Squillace D, Gleich GJ, Dolovich J, Hargreave FE: Indices of airway inflammation in induced sputum: reproducibility and validity of cell and fluid-phase measurements. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154**:308-17.
3. Saetta M, Di Stefano A, Turato G, De Caro R, Bordignon D, Holgate ST, Fabbri LM: Fatal asthma attack during an inhalation challenge with ultrasonically nebulized distilled water. *J Allergy Clin Immunol* 1995, **95**:1285-7.

4. Fahy JV, Boushey HA, Lazarus SC, Mauger EA, Cherniack RM, Chinchilli VM, Craig TJ, Drazen JM, Ford JG, Fish JE, Israel E, Kraft M, Lemanske RF, Martin RJ, McLean D, Peters SP, Sorkness C, Szefler SJ, NHLBI Asthma Clinical Research Network: Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in a multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1470-5.
5. Pizzichini E, Pizzichini MM, Leigh R, Djukanovic R, Sterk PJ: Safety of sputum induction. *Eur Respir J* 2002:9s-18s.
6. Vlachos-Mayer H, Leigh R, Sharon RF, Hussack P, Hargreave FE: Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *Eur Respir J* 2000, **16**:997-1000.
7. Sutherland ER, Pak J, Langmack EL, Silkoff PE, Martin RJ: Safety of sputum induction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2002, **96**:482-6.
8. Bhowmik A, Saemungal TA, Sapford RJ, Devala JL, Wedzicha JA: Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998, **53**:953-6.
9. Taube C, Holt O, Mucka M, Jorres RA, Magnussen H: Airway response to inhaled hypertonic saline in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **164**:1810-5.
10. Rytik PH, Lindqvist AE, Laitinen LA: Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2000, **15**:1116-9.
11. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force: Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004, **23**:932-46.
12. Siafakas NM, Vermeire P, Pride NB, Paoletti P, Gibson J, Howard P, Yernault JC, Decramer M, Higenbottam T, Postma DS: Optimal assessment and management of chronic obstructive pulmonary disease (COPD). The European Respiratory Society Task Force. *Eur Respir J* 1995, **8**:1398-420.
13. American Thoracic Society, (ATS): ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **166**:111-7.
14. Tzanakis N, Chrysafakis G, Tsoumakidou M, Kyriakou D, Tsiligianni J, Bouras D, Siafakas NM: Induced sputum CD8+ T-lymphocyte subpopulations in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2004, **98**:57-65.
15. Martinez JA, Straccia L, Sobrani E, Silva GA, Vianna EO, Filho JT: Dyspnea scales in the assessment of illiterate patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med Sci* 2000, **320**:240-3.
16. American Thoracic Society, (ATS): Standardization of Spirometry, 1994 Update, American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, **152**:1107-36.
17. de la Fuente PT, Romagnoli M, Godard P, Bousquet J, Chanet P: Safety of inducing sputum in patients with asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998, **157**:1127-30.
18. Finnelly JP, Wilmet C, Helgate ST: Inhibition of hypertonic saline-induced bronchoconstriction by terfenadine and flurbiprofen. Evidence for the predominant role of histamine. *Am Rev Respir Dis* 1989, **140**(3):593-7.
19. Wark PA, Simpson JL, Hensley MJ, Gibson PG: Safety of sputum induction with isotonic saline in adults with acute severe asthma. *Clin Exp Allergy* 2001, **31**(11):1745-53.
20. Moloney ED, Griffin S, Burke CM, Poulter LW, O'Sullivan S: Release of inflammatory mediators from eosinophils following a hyperosmolar stimulus. *Respir Med* 2003, **97**(8):928-32.
21. Eggleston PA, Kagey-Sobotka A, Lichtenstein LM: A comparison of the osmotic activation of basophils and human lung mast cells. *Am Rev Respir Dis* 1987, **135**(5):1043-8.
22. Fletcher CM: Bronchitis: an international symposium. Assen: The Netherlands discussion. Charles C. IL: Thomas Springfield; 1961:212-214.
23. Burdon JG, Juniper EF, Killan KJ, Hargreave FE, Campbell EJ: The perception of breathlessness in asthma. *Am Rev Respir Dis* 1982, **126**(5):825-8.
24. Mahler DA, Harver A: A factor analysis of dyspnea ratings, respiratory muscle strength, and lung function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1992, **145**(2 Pt 1):467-70.
25. Etayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J: Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996, **154**(6):1726-34.
26. Ferrari K, Gotti P, Misuri G, Amendola M, Rosi E, Grazzini M, Iannelli I, Duranti R, Scano G: Chronic exertional dyspnea and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lung* 1997, **175**(5):311-9.
27. Rutgers SR, ten Hacken NH, Koeter GH, Postma DS: Borg scores before and after challenge with adenosine 5'-monophosphate and methacholine in subjects with COPD and asthma. *Eur Respir J* 2000, **16**:486-90.
28. Ottanelli R, Rosi E, Ronchi MC, Grazzini M, Lanini B, Stendardi L, Romagnoli I, Bertini S, Duranti R, Scano G: Perception of bronchoconstriction in smokers with airflow limitation. *Clin Sci (Lond)* 2001, **101**(5):515-22.
29. Laveneziana P, Lotti P, Coli C, Binazzi B, Chiti L, Stendardi L, Duranti R, Scano G: Mechanisms of dyspnoea and its language in patients with asthma. *Eur Respir J* 2006, **27**(4):742-7.
30. Tantucci C, Blaffi M, Duguet A, Zelter M, Similowski T, Derenne JP, Milic-Emili J: Dynamic hyperinflation and flow limitation during methacholine-induced bronchoconstriction in asthma. *Eur Respir J* 1999, **14**:295-301.
31. Kobayashi S, Nishimura M, Yamamoto M, Akiyama Y, Miyamoto K, Kawamaki Y: Relationship between breathlessness and hypoxic and hypercapnic ventilatory response in patients with COPD. *Eur Respir J* 1996, **9**(11):2340-5.
32. Scano G, Stendardi L, Grazzini M: Understanding dyspnoea by its language. *Eur Respir J* 2005, **25**(2):380-5.
33. Mak VHF, Bugler JR, Roberts CM, Spiro SG: Effect of arterial oxygen desaturation on six minute walk distance, perceived effort, and perceived breathlessness in patients with airflow limitation. *Thorax* 1993, **48**:33-38.
34. Renwick DS, Connolly MJ: Factors affecting oxygen saturation during methacholine challenge in a mixed population. *Respir Med* 1996, **90**(8):473-7.
35. Marin JM, Carrizo SJ, Gascon M, Sanchez A, Gallego B, Celli BR: Inspiratory capacity, dynamic hyperinflation, breathlessness, and exercise performance during the 6-minute-walk test in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001, **163**:1395-9.

Pre-publication history

The pre-publication history for this paper can be accessed here:

<http://www.biomedcentral.com/1471-2466/6/17/prepub>

Publish with **BioMed Central** and every scientist can read your work free of charge

BioMed Central will be the most significant development for disseminating the results of biomedical research in our lifetime.

Sir Paul Nurse, Cancer Research UK

Your research papers will be:

- available free of charge to the entire biomedical community
- peer reviewed and published immediately upon acceptance
- cited in PubMed and archived on PubMed Central
- yours — you keep the copyright

Submit your manuscript here:
http://www.biomedcentral.com/info/publishing_adv.asp



Υπό κρίση στο περιοδικό Respiration

Title: Exhaled breath condensate 8-isoprostane, clinical parameters, radiologic indices and airway inflammation in COPD.

Authors:

Demosthenes Makris¹, Emmanouil Paraskakis¹, Panos Korakas², Emmanouil Karagiannakis², G. Sourvinos³, Nikos Tzanakis¹ and Nikolaos M. Siafakas¹.

¹ Department of Thoracic Medicine and ³ Laboratory of Virology, University of Crete, Medical School, Heraklion, Crete, Greece.

² Department of Radiology, "A. Georgios" Hospital, Crete, Greece.

Correspondence to: D. A. Makris MD
Department of Thoracic Medicine
Albert Calmette University Hospital,
Boulevard Pr. Jules Leclercq
59037 Lille CEDEX France
e-mail: appollon7@hotmail.com

Running head: 8-isoprostane and emphysema in COPD

ABSTRACT

Aim: To investigate the relationship between 8-isoprostane level in exhaled breath condensate (EBC) and clinical parameters, radiologic indices and airway inflammation in COPD patients.

Patients and Methods: We studied 18 COPD patients ex-smokers and 12 healthy controls non smokers. All patients underwent clinical evaluation, sputum induction, high resolution computed tomography (HRCT) of thorax and EBC 8-isoprostane measurement. 8-isoprostane levels were correlated with markers that reflect disease severity, such as dyspnea severity, FEV₁(%pred), emphysema changes and bronchiectasis in HRCT. Emphysema was quantified as the percentage of lung area with attenuation values < 950 Hounsfield units.

Results: 8-isoprostane mean(SE) (pg/ml) levels was significantly elevated in EBC of patients with COPD [18.1(2) vs 5.6(0.7), p=0.0001], irrespective of lung function impairment. 8-isoprostane levels were correlated with emphysema score in HRCT (r²= 0.43, p=0.001) as well as with MRC dyspnea score (and Rho= 0.61, p=0.003).

Conclusion: Our findings suggest that EBC 8-isoprostane is a useful non-invasive marker of oxidative stress that may reflect parenchymal inflammation in COPD patients.

INTRODUCTION

Airway inflammation has a central role in the development and progression of COPD[1]. A growing body of evidence showed that increased oxidative stress is an important pathway of the underlying pathophysiology of airway and lung parenchyma inflammation in COPD patients[2], particularly in smokers[3]. The presence of unbalanced oxidative stress has been related to increased expression of pro-inflammatory mediators, down-regulation of relevant anti-inflammatory genes, increased sequestration of neutrophils in the pulmonary microvasculature, inactivation of antiproteinases, epithelial injury and mucus hypersecretion[4]. The sources of the increased oxidative stress in COPD derive either from inhaled oxidants or/and from the increased amounts of reactive oxygen species, generated by inflammatory and structural cells involved in the pathophysiology of the disease[5].

The detection and measurement of lipid peroxidation products established the involvement of free-radical reactions in disease[6]. Peroxidation of lipids produces bioactive prostaglandin F₂-like compounds, fairly stable at physiological temperatures, can serve as non-invasive makers of the increased oxidant burden[6]. Among products of lipid peroxidation, exhaled breath condensate (EBC) 8-isoprostane levels were found increased both in stable COPD[7][8] and exacerbations[9]. However, the clinical value of EBC 8-isoprostane remains unclear [8][10][11].

The primary aim of the present study was to evaluate the concentrations of 8-isoprostane in the EBC of patients with stable COPD and to investigate, whether there is any relationship 8-isoprostane levels and main parameters of the disease such as symptoms, stage of severity, emphysematous changes and airway inflammation.

METHODS

Subjects

Thirty subjects were prospectively studied: 18 patients with COPD ex-smokers and 12 healthy individuals non-smokers. COPD patients were recruited from the outpatient clinic of Agios Georgios Hospital of Crete, according to the GOLD criteria[1]. At baseline respiratory symptoms history was taken in detail and dyspnea was assessed by the MRC scale. Post bronchodilation spirometry was performed following premedication with 200µg salbutamol via metered-dose inhaler, using a computerized system (Lab, 2.12; Jaeger; Wuerzburg, Germany)[12]. Subjects with a history of Asthma, allergic rhinitis, atopy, or other respiratory disease were excluded from the study. All patients had been free of an exacerbation for at least 4 weeks preceding the study and none had received antibiotics or oral and inhaled corticosteroids over the same period. After initial evaluation, subjects underwent on separate days sputum induction for assessment of airway inflammation, high-resolution Computed Tomography (HRCT) of the thorax for emphysema assessment and EBC 8-isoprostane measurement. The study was approved by the ethics committee of the local health authority and the patients provided written informed consent.

Sputum induction

A previously described procedure was followed for sputum induction, processing, total cell counting, and differential cell counting[13]. Briefly, sputum was induced via inhalation of a hypertonic saline solution aerosol, generated by an ultrasonic nebulizer (Ultraneb 2000; DeVilbiss; Somerset, PA) as previously described. The viscid portions of the expectorated sample were separated from the sputum and processed within 15 min after termination of the induction. The weight of the plugs was determined, and dithiothreitol 0.1% (Sputolysin; Calbiochem; La Jolla, CA) in phosphate-buffered saline solution was added at a ratio of 2 mL to 1 g of the sputum plugs. The samples were agitated on a vortex mixer and placed in a shaking water bath to ensure complete homogenization. Subsequently, RPMI-1640 plus 10% fetal calf serum (FCS) was added in a volume twice that of the homogenized sample and samples were filtered through 48-µm nylon gauze (Thompson; ON, Canada). A total cell count of the filtered sample was performed and viability was tested by means of the trypan blue exclusion staining (Sigma-Adrich Corporation; St. Louis, MO) in a Neubauer hemacytometer. The suspension was then centrifuged at 400g for 5 min, and the pellet was resuspended with RPMI-1640 and 10% FCS. The samples were adjusted to a concentration of 0.35×10^6 cells per millilitre and 50 µL of the cell suspension were centrifuged by an aerospray cytocentrifuge (Wescor; Claremont, ON, Canada) at 300 revolutions per minute with low deceleration for 5 min. Five hundred nonsquamous

cells in coded May-Giemsa-Grunwald cytopspins were counted in a blinded fashion by two independent investigators and averaged. Cell differential counts were expressed as percentage of nonsquamous cells and as absolute number of cells per gram of selected sputum sample. Absolute cell numbers were calculated by multiplying the cell percentage by the total (nonsquamous) cell number in the sputum, divided by the weight of the selected sputum sample.

Radiologic Indexes

Patients underwent high-resolution CT of the thorax with a scanner (Hi-Speed Advantage; GE Medical Systems, Milwaukee, WI), in the supine position. Scanning parameters included collimation of 1 mm, section interval of 10 mm, 120 kV, and 220 mA. Expiratory scans were obtained in all patients by using similar parameters. Images were reconstructed into a bone algorithm, and films were obtained by using standard lung window settings (window level, -700 Hounsfield units(HU); window width, 1,000–1,500 HU). Emphysema was quantified as the relative (%) of lung area occupied by pixels with attenuation values lower than - 950 HU[14][15].

Bronchiectasis was quantified as it has been previously suggested[16]. Briefly, we first assessed the extent assigning a score to each of the lobes according to the percentage of lobar involvement. We used the following scale: grade 0, none; grade 1, (<25%); grade 2, (25%–50%); and grade 3, (>50% involvement of each lobe). Finally, all individual lobar scores were summed to calculate the overall score for the extent of bronchiectasis. In addition, we evaluated the thickness of the bronchial wall in relation to the external diameter of dilated bronchi (EDDB) perpendicular to the transverse plane. We used the following scale: grade 0, normal thickness; grade 1, thickness > 20% and < 50% EDDB; grade 2 > 50% EDDB; and grade 3, complete obliteration of the bronchial lumen. A mean score was calculated per lobe and the sum of individual lobar bronchial wall thickening scores was the overall score for each patient[16]. The images were read in random order by a thoracic radiologist (PK) and were read again, 6 weeks after initial evaluation. The radiologist was blinded to the initial evaluation score to test for intraobserver variation. Inter-observer error was tested as follows: a second radiologist (EK), who was blinded to the initial scores, independently evaluated all high-resolution CT images. Any differences were resolved by consensus.

EBC and 8-Isoprostane measurements

Active smokers were advised not to smoke for at least 12 hours before EBC measurements. EBC was collected as previously described[17] following the standardised recommendations and assessed for repeatability and stability[11][17]. Briefly, EBC was collected using a specially designed double-jacketed glass tube. The tube had an internal/external diameter of 4/7 cm respectively, a length of 45 cm and was adapted to a heat exchanger unit (RHES; Jaeger, Wuerzburg, Germany); thus, the tube was cooled by air (cold air of -20° C, airflow of 80 L/minute). At the proximal end of the tube a two-way unidirectional valve separated inspiration from expiration. Subjects, after rinsing their mouths, breathed tidally through a mouthpiece connected to the condensing chamber for 10 min, while using noselips. One ml of breath condensate was collected at the distal end of the tube and stored at 70° C in a 2-ml sterile plastic tube. The design of the collection system and the saliva trap made salivary contamination unlikely. The repeatability of 8-isoprostane measurements and the stability of the frozen samples were estimated in 5 control subjects and 8 patients with COPD. 8-Isoprostane concentration was determined by a competitive enzyme immunoassay kit (Cayman Chemical; Ann Arbor, MI), previously tested for its utility to assess of 8-isoprostane in EBC [7]. The detection limit of the assay was 4 pg/mL.

Statistical analysis

The results are shown as mean (SE) values or median (min-max) values for continuous data and as n(%) for categorical data. Differences between patients were explored using the Student's t-test for quantitative, normally distributed variables or, if not applicable, with the nonparametric Wilcoxon signed rank test for paired data and the Mann–Whitney test for unpaired data, or Fisher's exact test for qualitative variables. Correlations between 8-isoprostane and normally distributed variables were assessed either by Pearson's r and non-normally distributed variables by Spearman's Rho. A p value of <0.05 was considered significant and the SPSS for Windows 13 (SPSS Inc., Chicago IL, USA) was used for the analysis.

RESULTS

Clinical data of healthy subjects and patients with COPD are summarized in Table 1. The viability of the cells (percentage of total) in induced sputum did not differ between patients and controls or between COPD smokers and COPD smokers. The total cell count ($\times 10^7$ cells per gram) median(min-max), 5.4(1.7-8) was significantly higher in patients than in control subjects [1.0(0.3-2.0), $p=0.0001$]. The percentage of neutrophils was significantly higher in COPD patients compared to controls ($p=0.005$) and a significantly lower percentage of macrophages was found in patients with COPD compared to controls (Figure 1). HRCT quantitative analysis was successfully performed in all COPD patients. The extent of emphysema, expressed as relative lung area with CT number < 950 HU, was mean (SE) 40(5)% of total lung cross-sectional area (range 1 to 70%). Five of 18 patients (28%) had significant detectable bronchiectasis (total bronchiectasis score ≥ 2). Bronchial wall thickening score was 3(0.2).

EBC 8-isoprostane

The respective values of 8-isoprostane measurements (pg/ml) were as follows: COPD patients versus (vs) controls, 18.1(2) vs 5.6(0.7), $p=0.0001$. There were no significant differences between the different stages according to GOLD staging of COPD severity (Figure 2).

Relationship between 8-isoprostane and clinical, HRCT parameters, induced sputum cells

In patients with COPD, there was a significant correlation between 8-isoprostane values and MRC dyspnea score, $Rho = 0.61$, $p=0.003$ (Figure 3). A significant correlation were also found between 8-isoprostane levels and the extent of emphysema, $r^2 = 0.43$, $p=0.001$ (Figure 4). No significant association was found between 8-isoprostane values of COPD patients and either bronchiectasis indexes or sputum cell counts.

DISCUSSION

In the present study we found that 8-isoprostane levels are elevated in the EBC of patients with COPD, irrespectively to lung function impairment. The novel finding of this study is the significant correlation between 8-isoprostane and severity of emphysema as measured by HRCT. In addition, we found that 8-isoprostane levels in EBC of COPD patients were significantly associated with MRC dyspnea scale severity. In this respect, 8-isoprostane EBC may have clinical relevance as a non-invasive biomarker of the underlying inflammatory process in COPD.

In this investigation, we used 8-isoprostane as a non-invasive relatively stable marker of oxidative stress. Since there is currently no standardised method for collecting or processing breath condensate our methodology was based on previously reported methods[7][10]. The 8-isoprostane assay is validated with gas chromatography/MS showing high correlation between added known amounts of 8-Isoprostane and the concentrations measured with enzyme immunoassay[18]. The finding of increased levels of 8-isoprostane observed in this study using a competitive enzyme immunoassay is in agreement with those previously reported in COPD[7][8][9][19].

It has been shown that the concentration of 8-isoprostane is increased in patients with COPD, irrespectively of smoking status and disease severity[7][8]. Despite that 8-isoprostane was found higher in smokers, it was also demonstrated that ex-smokers COPD patients have increased levels of EBC 8-isoprostane compared to normal subjects. This suggests that 8-isoprostane is largely derived from oxidative stress from airway inflammation rather than from cigarette smoking. The levels of 8-isoprostane measured in this study in COPD patients ex-smokers are similar with some of the previous studies[9][20] and lower than others[7][9] suggesting that the values of 8-isoprostane in different investigations vary but the difference between patients and controls is a constant finding. This discrepancy at the absolute values from the various studies could not be easily explained. Many factors may affect the assay of 8-isoprostane of different population. Since normal values are not found yet for 8-isoprostane in EBC, to our view absolute values from different studies could not be compared.

In this investigation we explore the relationship between 8-isoprostane and emphysema. We assessed emphysema score by HRCT using the -950 HU threshold which reflects the microscopic

emphysema[14] and the reduction of CO diffusion[15]. We found a significant correlation between 8-isoprostane levels and extend of HRCT emphysema in patients with COPD. This finding supports other evidence which are suggestive of a relationship between oxidant burden and parenchymal changes[21][22].

Unbalanced oxidative stress may have either a direct effect on target cells in the airways *via* the formation of oxidised mediators such the ROS, isoprostanes and hydroxyl-nonenal, or an indirect via activation of signal transduction pathways and transcription factors[4]. In addition, oxidative stress may also impair the function of anti-proteases such as α_1 -antitrypsin and SLPI, and thereby accelerates the breakdown of elastin in lung parenchyma leading to emphysema[20]. Furthermore, oxidative stress may induce apoptosis in endothelial and epithelial cells that may contribute to the development of emphysema[22][23]. On this basis, EBC 8-isoprostane may reflect the undergoing inflammatory process in the lung parenchyma and it may add in the understanding of the pathophysiology in COPD.

EBC contain fluid from both pure exhaled water vapour and droplets generated from the secretions lining the pulmonary surface. One might say that our results are skewed by the fact that the main cellular source of oxidative products as 8-isoprostane is uncertain. Although it is true that the exact source of 8-isoprostane is not known this issue goes beyond the scope of this study. In this investigation our primary aim was to explore the relationship between EBC 8-isoprostane and clinical parameters in COPD patients. The correlation found between emphysema and a marker of oxidative stress may be of clinical importance. It suggests that the measurement of 8-isoprostane in EBC may be used to follow emphysema changes in COPD patients.

In contrast, we could not demonstrate any relationship between the levels of 8-isoprostane and the coexisting bronchiectasis and bronchial thickening as quantified in HRCT in our patients. Previous studies[10][24] have reported increased oxidative stress in bronchiectasis studying patients with a clinical and radiologic diagnosis of bronchiectasis. However, in COPD patients coexisting bronchiectasis is moderate[25]. Beside that, there is no direct evidence, that coexisting bronchiectasis can affect significantly the levels of 8-isoprostane or of other markers of oxidative stress, although this could be possible.

The increased levels of 8-isoprostane observed in this study are similar to those previously reported in COPD. It has been shown that the concentration of 8-isoprostane is increased in patients with COPD, irrespective of smoking status and disease severity[7][8]. In our study, we assessed clinical severity of COPD using respiratory symptoms and FEV₁. We found that 8-isoprostane levels were significantly associated with dyspnea in MRC scale. MRC dyspnea scale is a simple and valid method to categorise patients with COPD in terms of their disability and could be used to complement FEV₁ in the classification of COPD severity. Thus, the correlation found between MRC dyspnea with 8-isoprostane suggests also potential utility of EBC measurements in assessing symptoms severity and health status of COPD patients.

In accordance with a previous study[8], we could not show any significant association between EBC 8-isoprostane and lung function impairment. An explanation could be that FEV₁ and 8-isoprostane are two different markers in the complicated pathophysiology of COPD. Whereas FEV₁ reflects broadly airway calibre and lung mechanics, 8-isoprostane, is a product of lipid peroxidation reflecting oxidative stress which can be present even without severe airflow limitation[4][7][8][19]. In addition, despite that FEV₁ traditionally reflects COPD severity is not always the most sensitive marker[26].

For example, expiratory flow limitation, as measured by applying negative pressure at the mouth during tidal expiration, is a better predictor of dyspnea than FEV₁[27]. Furthermore, the mortality risk in COPD smokers of GOLD stage 0 was found increased and of similar magnitude as GOLD stage II[28]. Thus, the lack of any correlation between FEV₁ and isoprostane levels reflects the different components of COPD.

In the present study, we demonstrated the neutrophilic inflammation in induced sputum that is a well established inflammatory process in COPD. However, we found no relationship between airway neutrophilia and oxidative stress measuring 8-isoprostane in EBC. This is in agreement with the results of a previous investigation in COPD contacted by Kostikas et al[10]. Sputum neutrophilia reflects

inflammation in central airways but not in small airways and alveoli[29]. This is supported further by the findings of O'Donnell which showed that airway neutrophilia was not correlated with emphysema severity in HRCT[30]. On the other hand, 8-isoprostane EBC levels assess inflammation in the whole airway and alveolar space, since increased 8-isoprostane EBC levels were found both in airway[7][10] and in lung parenchymal diseases[22]. Therefore, EBC 8-isoprostane reflects the undergoing inflammatory process in the whole lung. The significant correlation between 8-isoprostane and emphysema in HRCT which was found in our study supports strongly this hypothesis. A differently designed study is necessary to identify the anatomic level of increased production of 8-isoprostane.

In conclusion, this study confirms that COPD patients have increased levels of 8-isoprostane in EBC, irrespective lung function impairment. 8-isoprostane EBC levels are significantly correlated with severity of emphysema as measured by HRCT and with disease symptoms. This observation suggests that EBC 8-isoprostane could be a useful, non-invasive diagnostic tool that may reflect important clinical outcomes in COPD. In this ground, 8-isoprostane may also prove to be helpful in the understanding of the pathophysiology of COPD. Further investigation is necessary to study EBC 8-isoprostane cellular source and its precise role in COPD pathogenesis.

REFERENCES

1. Celli BR, MacNee W; ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004 : 23(6): 932-46.
2. Dekhuijzen PNR, Aben KKH, Dekker I, Aarts LPHJ, Wielders PLML, van Heerwarden CLA, Bast A. Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996: 154: 813-816.
3. Maestrelli P, El Messlemani AH, De Fina O, Nowicki Y, Sietta M, Mapp C, Fabbri LM. Increased expression of heme oxygenase (HO)-1 in alveolar spaces and HO-2 in alveolar walls of smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2001: 15: 164(8 Pt 1):1508-13.
4. Barnes PJ, Shapiro SD, Pauwels RA. Chronic obstructive pulmonary disease: molecular and cellular mechanisms. *Eur Respir J* 2003: 22: 672-688.
5. Rahman I, Gilmour PS, Jimenez LA, MacNee W. Oxidative stress and TNF-alpha induce histone acetylation and NF-kappaB/AP-1 activation in alveolar epithelial cells: potential mechanism in gene transcription in lung inflammation. *Mol Cell Biochem* 2002: 234-235(1-2): 239-48.
6. Gutteridge, GM Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem* 1995: 41: 1819-1828.
7. Montuschi P, Collins JV, Ciabattini G, Lazzeri N, Corradi M, Kharitonov SA, Barnes PJ. Exhaled 8-isoprostane as an in vivo biomarker of lung oxidative stress in patients with COPD and healthy smokers. *Am J Respir Crit Care Med* 2000 : 162(3 Pt 1): 1175-7.
8. Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 2003: 124(4): 1373-80.
9. Biernacki WA, Kharitonov SA, Barnes PJ. Increased leukotriene B4 and 8-isoprostane in exhaled breath condensate of patients with exacerbations of COPD. *Thorax* 2003 : 58(4): 294-8.
10. Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S. pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2002: 15: 165(10): 1364-70.
11. Horvath I, Hunt J, Barnes PJ, Alving K, Antczak A, Baraldi E, Becher G, van Beurden WJ, Corradi M, Dekhuijzen R, Dweik RA, Dwyer T, Effros R, Erzurum S, Gaston B, Gessner C, Greening A, Ho LP, Hohlfeld J, Jobsis Q, Laskowski D, Loukides S, Marlin D, Montuschi P, Olin AC, Redington AE, Reinhold P, van Rensen EL, Rubinstein I, Silkoff P, Toren K, Vass G, Vogelberg C, Wirtz H; ATS/ERS Task Force on Exhaled Breath Condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005: 26(3): 523-48.
12. American Thoracic Society, (ATS). Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995: 152: 1107-36.
13. Tsiligianni J, Tzanakis N, Kyriakou D, Chrysofakis G, Siafakas N, Bouros D. Comparison of sputum induction with bronchoalveolar lavage cell differential counts in patients with sarcoidosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2002 : 19 : 205-210.
14. Gevenois PA, De Vuyst P, de Maertelaer V, Zanen J, Jacobovitz D, Cosio MG, Yernault JC. Comparison of computed density and microscopic morphometry in pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 1996: 154(1): 187-92.
15. Baldi S, Miniati M, Bellina CR, Battolla L, Catapano G, Begliomini E, Giustini D, Giuntini C. Relationship between extent of pulmonary emphysema by high-resolution computed tomography and lung elastic recoil in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001: 15: 164(4): 585-9.
16. Ooi GC, Khong PL, Chan-Yeung M, Ho JCM, Chan PKS, Lee JCK, Lam WK, Tsang KWT. High-Resolution CT Quantification of Bronchiectasis: Clinical and Functional Correlation. *Radiology* 2002: 225(3): 663 - 672.
17. Psathakis K, Papatheodorou G, Plataki M, Panagou P, Loukides S, Siafakas NM, Bouros D. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in the expired breath condensate of patients with pulmonary sarcoidosis. *Chest* 2004: 125(3): 1005-11.
18. Montuschi P, Ragazzoni E, Valente S, Corbo G, Mondino C, Ciappi G, Ciabattini G: Validation of 8-isoprostane and prostaglandin E(2) measurements in exhaled breath condensate. *Inflamm Res* 2003, 52(12):502-7.
19. Morrow J. D., Roberts LJ. The isoprostanes: unique bioactive products of lipid peroxidation. *Prog.*

Lipid Res. 1997; 36: 1-21.

20. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Gramiccioni E, Barnes PJ : Supplementary oxygen in healthy subjects and those with COPD increases oxidative stress and airway inflammation. *Thorax* 2004;59(12):1016-9.

21. Carpenter CT, Price PV, Christman BW. Exhaled breath condensate isoprostanes are elevated in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 1998; 114: 1653-1659.

22. Montuschi P, Ciabattini G, Paredi P, Pantelidis P, du Bois RM, Kharitonov SA, Barnes PJ. 8-Isoprostane as a biomarker of oxidative stress in interstitial lung diseases. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998; 158(5 Pt 1): 1524-7.

23. Tudor RM, Zhen L, Cho CY, Taraseviciene-Stewart L, Kasahara Y, Salvemini D, Voelkel NF, Flores SC. Oxidative stress and apoptosis interact and cause emphysema due to vascular endothelial growth factor receptor blockade. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2003 : 29(1): 88-97.

24. Wood LG, Garg ML, Simpson JL, Mori TA, Croft KD, Wark PA, Gibson PG. Induced sputum 8-isoprostane concentrations in inflammatory airway diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 1: 171(5): 426-30.

25. Patel IS, Vlahos I, Wilkinson TM, Lloyd-Owen SJ, Donaldson GC, Wilks M, Reznik RH, Wedzicha JA. Bronchiectasis, exacerbation indices, and inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 15: 170(4): 400-7.

26. Celli BR, Cote CG, Marin JM, Casanova C, Montes de Oca M, Mendez RA, Pinto Plata V, Cabral HJ. The body-mass index, airflow obstruction, dyspnea, and exercise capacity index in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 4: 350(10): 1005-12.

27. Eltayara L, Becklake MR, Volta CA, Milic-Emili J. Relationship between chronic dyspnea and expiratory flow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154(6 Pt 1): 1726-34.

28. Ekberg-Aronsson M, Pehrsson K, Nilsson JA, Nilsson PM, Lofdahl CG. Mortality in GOLD stages of COPD and its dependence on symptoms of chronic bronchitis. *Respir Res* 2005; 25: 6:98.

29. Alexis NE, Hu SC, Zeman K, *et al.* Induced sputum derives from the central airways: confirmation using a radiolabeled aerosol bolus delivery technique. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1964-70.

30. O'Donnell RA, Peebles C, Ward JA, Daraker A, Angco G, Broberg P, Pierrou S, Lund J, Holgate ST, Davies DE, Delany DJ, Wilson SJ, Djukanovic R. Relationship between peripheral airway dysfunction, airway obstruction, and neutrophilic inflammation in COPD. *Thorax* 2004; 59(10): 837-42.

Table 1. Clinical data of COPD patients and controls.

	COPD	controls
	n=18	n=12
Age, yrs	64(2)	61(3.5)
Male/female	6/12	3/9
Pack-years	45(5)	50 (5)
FEV ₁ , ml	1395 (150)	1550 (230)
FEV ₁ %pred	47(5)	94 (5)
FEV ₁ /FVC (%)	59 (2)	90 (3)
SpO ₂ , %	92(1)	96 (0.5)
MRC score, (min-max)	1 (1-3)	0 (0-1)
6MWT, meters	320 (28)	590(35)
Chronic cough, n(%)	6 (50)	-
Chronic sputum, n(%)	6 (50)	-

Figure Legends

Figure 1. Sputum differential cell counts in healthy controls and patients with COPD (*p=0.005, **p=0.001).

Figure 2. 8-Isoprostane concentrations in breath condensate in controls (open circle) and in COPD patients (closed circle) taken as entire group and according to disease severity. Horizontal bars represent mean values.

Figure 3. Correlation between MRC dyspnea scale values and 8-isoprostane concentrations in the expired breath condensate of COPD patients.

Figure 4. Correlation between emphysema in HRCT and 8-isoprostane concentrations in the expired breath condensate of COPD patients.

