

Βρογχικό άσθμα

13

ΟΡΙΣΜΟΙ	198
1. Βρογχικό άσθμα	198
2. Ατοπία	198
3. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα	198
4. Αλλεργική αντίδραση	200
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ	201
ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	201
1. Αρχικές κυτταρικές αντιδράσεις	201
2. Οξεία φλεγμονή	202
3. Χρόνιο άσθμα: διαδικασίες επανασηματισμού	204
4. Ασθματική αντίδραση	204
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ	205
ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	206
1. Παροξυσμικό βρογχικό άσθμα	206
2. Χρόνιο βρογχικό άσθμα	206
3. Πρόκληση βρογχόσπασμου με την άσκηση	207
4. Αιφνίδιο βαρύ βρογχικό άσθμα	208
ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ	208
1. Πρόκληση βρογχόσπασμου μετά από άσκηση	208
2. Μη ειδικοί εκλυτικοί παράγοντες	208
3. Λοιμώξεις	208
4. Φάρμακα	209
5. Αλλεργιογόνα	209
6. Τροφές	209
7. Ατμοσφαιρική ρύπανση	209
8. Ψυχολογικοί παράγοντες	209
ΕΞΕΛΙΞΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	210
ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	210
Α. Ιστορικό και κλινική εξέταση	210
Β. Δοκιμασίες ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας	210
Γ. Έρευνα της αλλεργίας	211
Δ. Μέτρηση του οξειδίου του αζώτου (NO) και εξέταση των πτυέλων	212
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	212
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ	213
I. Εκτίμηση της βαρύτητας του άσθματος	213
II. Αντιμετώπιση εκλυτικών παραγόντων	213
III. Φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος	214
IV. Αντιμετώπιση του άσθματος σύμφωνα με τη βαθμίδα βαρύτητάς του	219
V. Θεραπεία του αιφνίδιου βαρέος βρογχικού άσθματος	220

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ	221
ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ	221
Ορισμός	221
Αίτια	222
Συχνότητα	222
Παθογενετικοί μηχανισμοί	222
Διάγνωση	222
Πρόγνωση	223
Θεραπεία	223
Βυσσίνωση	223
Βιβλιογραφία	224

ΟΡΙΣΜΟΙ

1. Βρογχικό άσθμα

Το βρογχικό άσθμα είναι το κλινικό σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από αναστρέψιμα επεισόδια στένωσης των αεροφόρων οδών, καθώς και από υπεραντιδραστικότητα των αεροφόρων οδών έπειτα από έκθεση σε μη ειδικά ερεθίσματα.

Ιστοπαθολογικώς το άσθμα χαρακτηρίζεται από τη διήθηση των αεροφόρων οδών με ηωσινόφιλα, υπερτροφία και υπερπλασία των λείων μυϊκών ινών και των βλεννογόνων αδένων, πάχυνση της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου, αλλοιώσεις που οδηγούν σε πάχυνση του τοιχώματος των αεροφόρων οδών.

Το άσθμα, σύμφωνα με την “Παγκόσμια Πρωτοβουλία για το Άσθμα” (“Global Initiative for Asthma”) είναι χρόνια φλεγμονή των αεροφόρων οδών, στην οποία έχουν ουσιαστικό ρόλο κύτταρα όπως τα σιτευτικά, τα ηωσινόφιλα και τα Τ λεμφοκύτταρα. Κλινικά η φλεγμονή αυτή εκδηλώνεται από επαναλαμβανόμενα επεισόδια συρίττουσας αναπνοής, δύσπνοιας, βήχα και αισθήματος πίεσης στο στήθος. Τα συμπτώματα αυτά συνήθως συνοδεύονται από έντονη αλλά μεταβαλλόμενη στένωση των αεροφόρων οδών, η οποία προκαλεί περιορισμό της ροής του αέρα. Η τελευταία είναι τουλάχιστον μερικά αναστρέψιμη, αυτόματα ή έπειτα από θεραπεία. Η φλεγμονή των αεροφόρων οδών συνοδεύεται από αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας σε ειδικά και μη ερεθίσματα.

2. Ατοπία (atopy ή allergy)

Ατοπία ονομάζουμε την ικανότητα παραγωγής αυξημένης ποσότητας ανοσοσφαιρινών IgE έπειτα

από έκθεση σε εισπνεόμενα κυρίως αντιγόνα. Η ύπαρξη ατοπίας αποδεικνύεται με θετικότητα των δερμοαντιδράσεων σε διάφορα αντιγόνα. Η αύξηση της IgE που προκαλείται από τη βρώση διαφόρων τροφών ή από μόλυνση από εντερικά παράσιτα δεν αποτελεί ατοπία, αν δεν συνοδεύεται από θετικές δερμοαντιδράσεις.

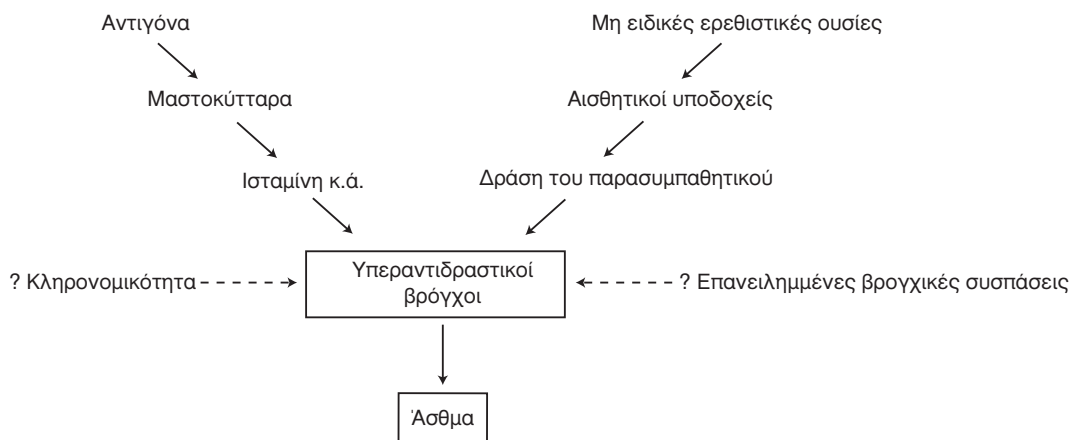
Στο εξωγενές άσθμα το αντιγόνο που είναι υπεύθυνο για τον παροξυσμό εξακριβώνεται από το ιστορικό, τη διαπίστωση θετικών δερματικών αντιδράσεων ή ακόμη και από εισπνευστικές δοκιμασίες πρόκλησης. Στους ασθενείς με εξωγενές άσθμα οι προσβολές αρχίζουν από την παιδική ηλικία και υπάρχει οικογενειακό ιστορικό αλλεργικών νοσημάτων (π.χ. έκζεμα). Το εξωγενές άσθμα λέγεται και ατοπικό λόγω της ικανότητας παραγωγής IgE αντισωμάτων έπειτα από έκθεση σε αντιγόνα.

Στο ενδογενές (μη ατοπικό) βρογχικό άσθμα δεν είναι δυνατό να προσδιοριστεί το αντιγόνο που το προκαλεί. Δεν είναι ιδιαίτερα συχνό στα παιδιά και οι παροξυσμοί δεν συσχετίζονται με τις διακυμάνσεις των αντιγόνων στην ατμόσφαιρα και δεν υπάρχει ιστορικό ατοπίας.

3. Βρογχική υπεραντιδραστικότητα

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα (bronchial hyperactivity) και ο βρογχόσπασμος που προκαλείται από την αλλεργική αντίδραση (allergic bronchial constriction) είναι οι μηχανισμοί που προκαλούν την εκδήλωση της ασθματικής κρίσης (εικ. 13.1).

Η βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι η χαρακτηριστική ιδιότητα των ασθενών με βρογχικό άσθμα να παρουσιάζουν βρογχόσπασμο μετά την έκθεσή τους σε διάφορα αντιγόνα ή κάτω από την



Εικόνα 13.1. Πρόκληση ασθματικού παροξυσμού από την επίδραση ενός εκλυτικού αιτίου (αλλεργικού ή μη ειδικού) στους υπεραντιδραστικούς βρόγχους.

επίδραση διαφόρων φυσικών αιτιών (πίν. 13.1). Η ιδιότητα αυτή υπάρχει και σε φυσιολογικά άτομα, αλλά η ποσότητα του αντιγόνου ή της χημικής ουσίας που απαιτείται για την εκδήλωσή της είναι πολύ μεγάλη.

Οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα είναι δύσκολο να αποφύγουν καταστάσεις στις οποίες ειδικά αντιγόνα ή μη ειδικά αίτια προκαλούν βρογχόσπασμο. Η πιο συχνή μη ειδική αιτία πρόκλησης βρογχόσπασμου, όπως θα δούμε, είναι η άσκηση.

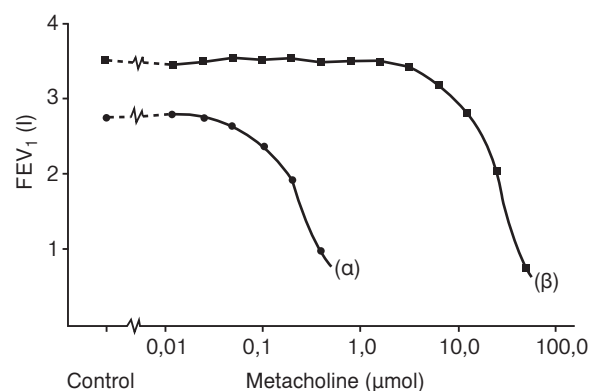
Η συνηθέστερη μέθοδος ανίχνευσης της υπεραντιδραστικότητας είναι η δοκιμασία ισταμίνης ή μεταχολίνης. Η δοκιμασία αυτή εκτελείται τουλάχιστον 12 ώρες μετά τη διακοπή της λήψης οποιουδήποτε φαρμάκου. Στην αρχή μετριέται ο FEV₁. Κατόπιν ο ασθενής εισπνέει από νεφελοποιητή (nebulizer) προοδευτικά αυξανόμενες πυκνότητες διαλυμάτων μεταχολίνης (0,5, 1, 2, 4, 8, 16, 32 mg/ml). Ο ασθενής εισπνέει 5 αναπνοές από κάθε διάλυμα και ο FEV₁ μετριέται μετά από 1 και 3

Πίνακας 13.1. Αίτια που προκαλούν μη ειδικό βρογχόσπασμο

Φυσικά	Ψυχρός αέρας Ξηρός αέρας Υπέρτονο NaCl Υπότονα διαλύματα
Χημικά	SO ₂ O ₃ KCl
Φαρμακολογικά	Ισταμίνη Μεταχολίνη Ακετυλχολίνη α-αδρενεργικοί διεγέρτες Σεροτονίνη Αδενοσίνη PGF _{2α}

λεπτά. Η δοκιμασία θεωρείται θετική, αν ο FEV₁ ελαττωθεί περισσότερο από το 20% της αρχικής τιμής, οπότε και η δοκιμασία διακόπτεται. Συχνά μετά τη δοκιμασία χορηγούμε ένα βρογχοδιασταλτικό για την άρση του βρογχόσπασμου (εικ. 13.2).

Εικόνα 13.2. Η δοκιμασία μεταχολίνης. Ασθενής με βρογχικό άσθμα (α) και φυσιολογικό άτομο (β) εισπνέουν από nebulizer διαλύματα με προοδευτικά αυξανόμενες πυκνότητες μεταχολίνης. Ο ασθενής με βρογχικό άσθμα παρουσιάζει βρογχική απόφραξη με 0,1 μmol μεταχολίνης. Η δόση αυτή δεν έχει επίδραση στο φυσιολογικό άτομο. Αν η δόση όμως της μεταχολίνης εκατονταπλασιαστεί, τότε και το φυσιολογικό άτομο παρουσιάζει βρογχόσπασμο.



Η αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα είναι ουσιαστικός παράγοντας που προκαθορίζει τη βαρύτητα της βρογχικής απόφραξης από αλλεργική αντίδραση. Έτσι, σε ασθενείς που παρουσιάζουν αυξημένη υπεραντιδραστικότητα μικρή ποσότητα αντιγόνου προκαλεί σημαντικό βρογχόσπασμο.

Συχνά συμβαίνει και το αντίθετο. Αλλεργικές αντιδράσεις μπορούν να τροποποιήσουν τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Κατά την περίοδο της ανθοφορίας π.χ. οι ασθενείς που είναι ευαίσθητοι στη γύρη παρουσιάζουν, έπειτα από άσκηση, έξαρση της βρογχικής απόφραξης. Επίσης, αν η αλλεργική αντίδραση αντιμετωπιστεί φαρμακευτικώς, τότε ο ασθενής απαλλάσσεται και από τον μετά την άσκηση βρογχόσπασμο. Στον μηχανισμό αυτό αποδίδεται και η υποχώρηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας ασθενών, οι οποίοι είναι ευαισθητοποιημένοι στη σκόνη του δωματίου, έπειτα από την εισαγωγή τους στο νοσοκομείο, όπου η έκθεση στη σκόνη είναι πιο μικρή.

Είναι ουσιαστική η διάκριση της υπεραντιδραστικότητας, μη ειδικού φαινομένου που παρουσιάζεται σ' όλους τους ασθματικούς, από τη βρογχική απόφραξη που οφείλεται σε αλλεργικούς παράγοντες. Η αλλεργία χαρακτηρίζεται από ειδικότητα η οποία δεν υπάρχει στην υπεραντιδραστικότητα: π.χ. ένας ασθενής αλλεργικός στο τρίχωμα γάτας αναπτύσσει βρογχόσπασμο, μόνον όταν έλθει σε επαφή με γάτες και όχι με άλλα ζώα.

Στους αιτιολογικούς μηχανισμούς της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας συγκαταλέγονται:

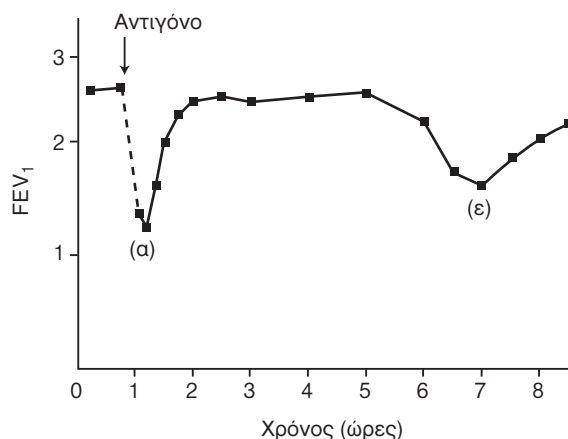
- α) Οι διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Έχει διαπιστωθεί ότι η ατροπίνη αναστέλλει τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.
- β) Η βλάβη του βρογχικού επιθηλίου που επιτρέπει την είσοδο ουσιών και τη διέγερση των νευρικών απολήξεων.
- γ) Οι διάφοροι μεσολαβητές (mediators) που παράγονται κατά τη διάρκεια της διήθησης του βλεννογόνου με κύτταρα φλεγμονής. Πειραματικώς έχει αποδειχθεί ότι αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα παρατηρείται, μόνον όταν το βρογχικό επιθήλιο διηθηθεί από κύτταρα φλεγμονής.

4. Αλλεργική αντίδραση

Η εξέλιξη της αλλεργικής αντίδρασης είναι δυνατό να παρατηρηθεί στο δέρμα ύστερα από ενδοδερμική ένεση αντιγόνου. Στην περίπτωση αυτή εντός 5-10 λεπτών αναπτύσσεται πομφός που περιβάλλεται από ερυθρά άλω (άμεση αντίδραση). Η διήθηση υποχωρεί ύστερα από 45-60 λεπτά. Η ερυθρότητα οφείλεται στην αύξηση της αιμάτωσης και ο πομφός στο οίδημα που προκαλείται από την αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών. Συχνά η δερματική αντίδραση αναζωπυρώνεται ύστερα από 2-8 ώρες. Η αναζωπύρωση (επιβραδυνόμενη αντίδραση) υποχωρεί ύστερα από 24-36 ώρες και χαρακτηρίζεται από διήθηση της περιοχής με φλεγμονώδη κύτταρα.

Στους βρόγχους τα φαινόμενα της αλλεργικής αντίδρασης είναι πιο σύνθετα, επειδή, εκτός από τον βρογχικό βλεννογόνο, συμμετέχουν στην αντίδραση οι μύες, οι αδένες και διάφοροι νευρικοί αντανakλαστικοί μηχανισμοί. Η αλλεργική αντίδραση που προκαλείται από εισπνοή αντιγόνου (εισπνευστική δοκιμασία πρόκλησης) είναι συχνά επικίνδυνη και έχει περιορισμένες εφαρμογές στην κλινική πράξη. Στην περίπτωση αυτή η αλλεργική αντίδραση ανιχνεύεται από τις μεταβολές των βρογχικών αντιστάσεων (εικ. 13.3).

Γενικώς, ο βαθμός της βρογχικής απόφραξης εξαρτάται από τη δόση του αντιγόνου, την ευαισθησία (ιδιοσυγκρασία) του ατόμου και από τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.



Εικόνα 13.3. Εισπνευστική δοκιμασία πρόκλησης βρογχόσπασμου (α). Άμεση αντίδραση: μετά την εισπνοή αντιγόνου ο FEV₁ ελαττώνεται για 20'-30'. Η επιβραδυνόμενη αντίδραση παρατηρείται ύστερα από 5-6 ώρες, έχει μικρότερη ένταση αλλά μεγαλύτερη διάρκεια (ε).

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΟΤΗΤΑ

Το βρογχικό άσθμα είναι πιο συχνό στην παιδική ηλικία. Ο επιπολασμός σε διάφορες χώρες κυμαίνεται μεταξύ 3,3% και 34%. Σε μια μεγάλη μελέτη (ISAAC) το 1998 ο επιπολασμός του βρογχικού άσθματος στην παιδική ηλικία καταγράφηκε σε 463.801 παιδιά από 56 χώρες. Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ διαφόρων χωρών, π.χ. ο επιπολασμός της νόσου στην Αγγλία, Ν. Ζηλανδία και Αυστραλία κυμαινόταν από 25-35% και ήταν 20 περίπου φορές μεγαλύτερος από αυτόν που παρουσίαζαν η Ρωσία, η Κίνα και οι Βαλκανικές χώρες. Στην Ελλάδα 10,8% των παιδιών παρουσίαζαν ασθματικά συμπτώματα. Ο επιπολασμός αυτός κατατάσσει την Ελλάδα στο μέσο του πίνακα στον οποίο καταγράφονται οι χώρες που πήραν μέρος στη μελέτη ISAAC. Είναι σημαντικό ότι τις τελευταίες δεκαετίες η επίπτωση του παιδικού βρογχικού άσθματος αυξάνεται παγκοσμίως.

Στους ενήλικες, στην Ευρώπη, το άσθμα προσβάλλει το 5% περίπου του πληθυσμού. Η συχνότητα είναι μεγαλύτερη σε άτομα ηλικίας μικρότερης των 20 και μεγαλύτερης των 60 ετών και στα δύο φύλα. Υπάρχει δηλαδή “ύφεση” του βρογχικού άσθματος μεταξύ της 3ης έως και 5ης δεκαετίας.

Το οικογενειακό ιστορικό άσθματος αποτελεί σοβαρό παράγοντα κινδύνου για την εκδήλωση βρογχικού άσθματος. Η επίπτωση άσθματος σε παιδιά αυξάνει, όταν οι γονείς πάσχουν από εξωγενές άσθμα. Αν κανείς από τους γονείς δεν παρουσιάζει ατοπία, μόνο το 8% των παιδιών παρουσιάζουν άσθμα· αν ένας από τους γονείς είναι ασθματικός, τότε το 15,8% των παιδιών παρουσιάζουν άσθμα, ενώ ο αριθμός των ασθματικών παιδιών ανεβαίνει στο 28,6%, όταν και οι δύο γονείς είναι ατοπικοί. Φυσικά στις περιπτώσεις αυτές δεν μπορούμε να διακρίνουμε αν η αυξημένη επίπτωση άσθματος οφείλεται σε γενετικούς ή περιβαλλοντολογικούς παράγοντες.

Γενετικές έρευνες έδειξαν την ύπαρξη γενετικών παραλλαγών που συνοδεύονται από ατοπία ή άσθμα στα χρωμοσώματα 3, 5, 6, 11, 12 και 20. Τελευταίες έρευνες έδειξαν ότι πολυμορφισμός στην interleukin-13 (IL-13), εντοπιζόμενη στο χρωμόσωμα 5q, προκαλεί αύξηση της IgE στο αίμα και βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Πολυμορφισμός και της IL-4R συνοδεύεται από αυξημένη συχνό-

τητα εκδήλωσης βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Τέλος, πρόσφατα το χρωμόσωμα 20p13 συνδέθηκε με την εκδήλωση άσθματος και βρογχικής υπεραντιδραστικότητας στην Αγγλία και τις ΗΠΑ και ως υπεύθυνο γονίδιο εντοπίστηκε το ADAM 33.

Από τις μέχρι τώρα ενδείξεις το άσθμα δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως νόσος οφειλόμενη σε ένα γονίδιο· πιθανότατα συνδυασμός περισσότερων μεταβολών στο γονιδίωμα του ατόμου οδηγεί στην εκδήλωση άσθματος. Ενδιαφέρον από θεραπευτική άποψη έχουν οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο των β_2 αδρενεργικών υποδοχέων. Απ' αυτούς ο πιο σημαντικός αφορά το γονίδιο β_2 -AR-16. Στο γονίδιο αυτό έχει διαπιστωθεί ότι η παραλλαγή Gly-16 (και όχι η Glu-27) συνοδεύεται από βαρύ άσθμα, νυκτερινό άσθμα και αντοχή στους β_2 αδρενεργικούς διεγέρτες.

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το βρογχικό άσθμα είναι μία χρόνια φλεγμονή των αεροφόρων οδών η οποία είναι υπεύθυνη για τον περιορισμό της ροής του αέρα και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Η φλεγμονή των αεροφόρων οδών στο άσθμα περιλαμβάνει σειρά κυτταρικών και χυμικών διεργασιών.

1. Αρχικές κυτταρικές αντιδράσεις

Τα *δενδριτικά κύτταρα* (dendritic cells, DC) είναι τα σπουδαιότερα κύτταρα που επιφορτίζονται με την παρουσίαση των αντιγόνων. Έχουν ανιχνευθεί σε μεγάλο αριθμό στο επιθήλιο των ανώτερων και κατώτερων αεροφόρων οδών, όπου προσλαμβάνουν διάφορα αντιγόνα (αλλεργιογόνα, ιούς, βακτήρια) και τα μεταφέρουν στους λεμφαδένες, δηλαδή στην περιοχή όπου αφθονούν τα T λεμφοκύτταρα. Τα δενδριτικά κύτταρα ωριμάζουν και αποκτούν την ιδιότητα να διεγείρουν τα αδιαφοροποίητα T-βοηθητικά (T-helper, Th) κύτταρα και να τα διαφοροποιούν στους φαινότυπους Th1 και Th2.

Τα DC δεν έχουν όλα τις ίδιες ιδιότητες· έτσι άλλα προκαλούν την εξέλιξη των αδιαφοροποίητων Th κυττάρων σε Th1 και άλλα σε Th2. Στο επιθήλιο των βρόγχων αλλά και στο αίμα ασθματικών υπάρχουν άφθονα DC κύτταρα ικανά να προάγουν την παραγωγή του Th2 φαινότυπου.

Τα *T-βοηθητικά (T-helper) κύτταρα*, ανάλογα με τις κυτοκίνες που παράγουν έπειτα από τη διέγερσή τους με αντιγόνο, διακρίνονται σε *CD4+Th1* κύτταρα που παράγουν γ -Interferon και ιντερλευκίνη-2 (IL-2) και τα *CD4+Th2* που παράγουν IL-4 και IL-5.

Για την παθογένεια του βρογχικού άσθματος πρωταρχικό ρόλο παίζουν τα *CD4+Th2* κύτταρα. Τέτοια ενεργοποιημένα κύτταρα, καθώς και αυξημένα επίπεδα IL-4, IL-5, IL-13, βρέθηκαν σε βιοψίες βρόγχων και σε βρογχικά εκπλύματα ασθενών με ατοπικό και μη, βρογχικό άσθμα. Ο αυξημένος αριθμός *CD4+Th2* κυττάρων και των κυτοκινών που παράγουν συμβάλλουν στην παραγωγή IgE από τα B λεμφοκύτταρα, την ανάπτυξη των σιτευτικών (mast) κυττάρων, την ενεργοποίηση και την ωρίμανση των ηωσινοφίλων, στην υπερέκριση βλέννας και τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα (εικ. 13.4).

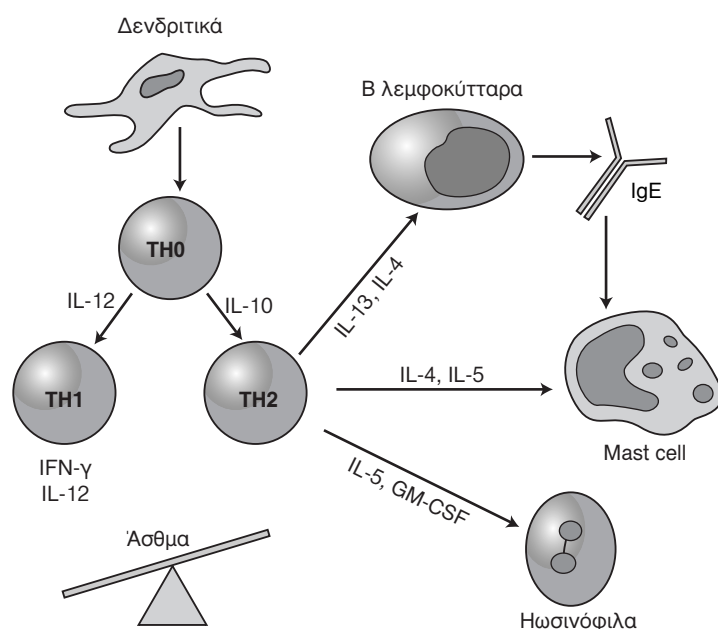
Σε φυσιολογικά άτομα η εισπνοή αντιγόνων οδηγεί στην παραγωγή INF- γ που χαρακτηρίζει την Th1 αντίδραση. Αντίθετα, σε αλλεργικά άτομα η εισπνοή αντιγόνων οδηγεί σε τύπου Th2 απάντηση, χωρίς ακόμη να γνωρίζουμε τα αίτια αυτής της εκτροπής. Η αύξηση του βρογχικού άσθματος που παρατηρείται στις αναπτυγμένες οικονομικά χώρες οδήγησε στην υπόθεση ότι η απουσία και η πρόληψη λοιμώξεων στην παιδική ηλικία εξασθενεί την ικανότητα του οργανισμού για εκδήλωση

τύπου Th1 αντίδρασης, με αντίστοιχη ενδυνάμωση της ικανότητας για εκδήλωση μιας αντίδρασης τύπου Th2 που αποτελεί τη βάση της αλλεργικής εκδήλωσης.

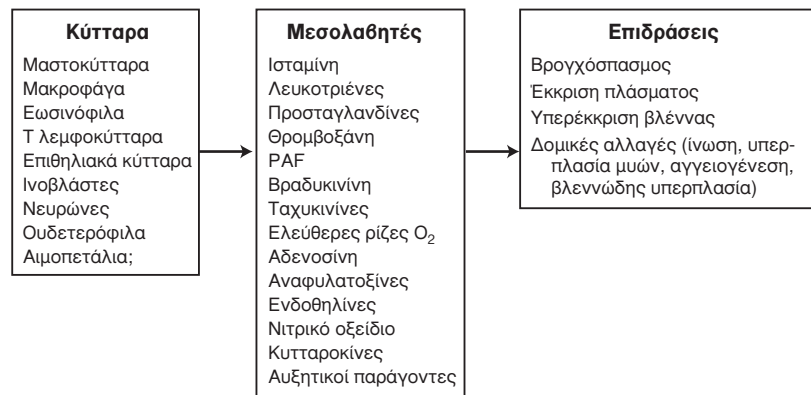
Η ανοσιακή απάντηση των Th2 κυττάρων συνίσταται στην παραγωγή IL-4, IL-5 και IL-13 κυτταροκινών οι οποίες διεγείρουν τα B λεμφοκύτταρα για την παραγωγή IgE αντισωμάτων, ειδικών για το συγκεκριμένο αντιγόνο. Οι IL-4 και IL-5 διεγείρουν τα σιτευτικά κύτταρα (mast cells) και οι IL-5 και GM-CSF προκαλούν τη διέγερση των ηωσινοφίλων (εικ. 13.4). Η παραγωγή κυτταροκινών από τα Th2 αναστέλλεται από τις ιντερφερόνες α (INF- α) και γ (INF- γ), καθώς και από την IL-12, που παράγονται από τα μακροφάγα, τα κύτταρα φυσικούς φονείς (natural killers cells) και από τα ενεργοποιημένα Th1 κύτταρα (εικ. 13.4). Η ενεργοποίηση των Th1 και Th2 κυττάρων έχει ανταγωνιστική δράση.

2. Οξεία φλεγμονή

Η φλεγμονή στο άσθμα εκδηλώνεται από κυτταρική διήθηση του βρογχικού βλεννογόνου από κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά είναι τα ηωσινόφιλα, τα σιτευτικά κύτταρα (mast cells), τα *CD4+Th* λεμφοκύτταρα και τα ουδετερόφιλα. Τα κύτταρα αυτά συμβάλλουν στην παθογένεια του άσθματος με την απελευθέρωση μεσολαβητών που διεγείρουν άλλα κύτταρα να πολλαπλασιάζονται ή να παράγουν



Εικόνα 13.4. Η ενεργοποίηση του φαινότυπου Th2 και η δραστηριοποίηση των *CD4+Th2* κυττάρων έχουν ως αποτέλεσμα τη διέγερση B λεμφοκυττάρων για παραγωγή IgE, σιτευτικών (mast) κυττάρων και ηωσινοφίλων.



Εικόνα 13.5. Οι κυτταρικές πηγές των διαφόρων μεσολαβητών, οι μεσολαβητές και οι επιδράσεις στους βρόγχους.

διάφορες χυμικές ουσίες.

Τα *σιτευτικά κύτταρα* (mast cells) είναι σημαντικά όχι μόνο για την εκδήλωση της άμεσης ασθματικής αντίδρασης αλλά και για την επιβραδυνόμενη. Στα κοκκία των σιτευτικών κυττάρων έχουν αποθηκευθεί προκατασκευασμένοι χυμικοί μεσολαβητές που απελευθερώνονται αμέσως. Οι παράγοντες αυτοί προκαλούν έντονη, άμεση φλεγμονώδη αντίδραση που περιλαμβάνει έντονο βρογχόσπασμο, αγγειακή συμφόρηση, οίδημα, αυξημένη παραγωγή βλέννας. Επιπρόσθετα η παραγωγή χυμοκινών προκαλεί την προσέλκυση ηωσινοφίλων, αιμοπεταλίων, πολυμορφοκυττάρων λευκοκυττάρων (εικ. 13.5).

Τα *ηωσινόφιλα* θεωρούνταν ως τα πιο σημαντικά κύτταρα στην παθογένεια του άσθματος. Ενεργοποιημένα ηωσινόφιλα παράγουν την ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη (ECP) και τη μεγάλη βασική πρωτεΐνη (MBP), ουσίες που προκαλούν βλάβη στο επιθήλιο των βρόγχων. Τα ηωσινόφιλα ωριμάζουν στον μυελό των οστών υπό την επίδραση κυτοκινών που παράγονται από τα Th2 κύτταρα. Απ' αυτές η πιο σημαντική για την επιστράτευση, επιβίωση και ενεργοποίηση των ηωσινοφίλων είναι η IL-5.

Τελευταία αναθεωρήθηκε ο ρόλος των ηωσινοφίλων στην παθογένεια του άσθματος. Διαπιστώθηκε ότι δεν υπάρχει ικανοποιητική συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των ηωσινοφίλων σε προκλητά πτύελα και στον βαθμό του βρογχόσπασμου που προκαλείται σε αποπικά άτομα μετά από εισπνοή μεταχολίνης. Επίσης μονοκλωνικά αντισώματα έναντι της IL-5 προκάλεσαν σημαντική ελάττωση

των ηωσινοφίλων στο αίμα και τα πτύελα, χωρίς καμία επίδραση στη βαρύτητα της ασθματικής αντίδρασης. Φαίνεται ότι υπάρχει ένα στοιχείο στη βρογχική υπεραντιδραστικότητα που είναι ανεξάρτητο από την παρουσία ηωσινοφίλων.

Μόλις ενεργοποιηθούν τα ηωσινόφιλα από την IL-5, αποτελούν σημαντική πηγή λευκοτριενίων, ενώ οι κοκκιοματώδεις πρωτεΐνες που παράγονται (ηωσινοφιλική κατιονική πρωτεΐνη – ECP, πρωτεύουσα βασική πρωτεΐνη – MBP) μαζί με τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου είναι ικανές να καταστρέψουν το αναπνευστικό επιθήλιο, το οποίο στη συνέχεια αποβάλλεται στον βρογχικό αυλό με τη μορφή σωματίων Goeola. Η καταστροφή του επιθηλίου μπορεί να εκθέσει τελικές νευρικές απολήξεις και επομένως να πυροδοτήσει νευρογενείς φλεγμονώδεις οδούς. Αυτό με τη σειρά του μπορεί να μετατρέψει την πρωτογενή αυτή τυπική διαδικασία σε μια πιο γενικευμένη αντίδραση μέσω αντανακλαστικού μηχανισμού.

Ο ρόλος των *ουδετεροφίλων* λευκοκυττάρων δεν έχει σαφώς καθορισθεί. Σε 10-20% των ασθματικών δεν υπάρχει ηωσινοφιλία στα πτύελά τους αλλά αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων. Τα ουδετερόφιλα χαρακτηρίζουν το βαρύ, επίμονο βρογχικό άσθμα και αναφέρονται να διηθούν τον βρογχικό βλεννογόνο σε περιπτώσεις θανατηφόρου άσθματος. Αυξημένος αριθμός ουδετεροφίλων και IL-8, η οποία είναι υπεύθυνη για τη συγκέντρωση και την ενεργοποίησή τους, βρέθηκε στις βρογχικές εκκρίσεις ασθενών με χρόνια, βαρύ άσθμα. Η IL-8 παράγεται έπειτα από βλάβη επιθηλιακών και άλλων κυττάρων. Τα ουδετερόφιλα συμβάλλουν

στη φλεγμονή με την ικανότητά τους να παράγουν πρωτεολυτικά ένζυμα ή πεπτίδια (matrix metalloproteinases, elastase, defensins), λευκοτριένια B₄, κυτταροκίνες που προάγουν τη φλεγμονή (TNF-α, IL-1, IL-6) και ενεργά μόρια οξυγόνου. Οι τοξικές αυτές ουσίες προκαλούν βλάβη του επιθηλίου.

3. Χρόνιο άσθμα: διαδικασίες επανασχηματισμού (remodelling)

Οι οξείες φλεγμονές ιώνται με σειρά διεργασιών που αποσκοπούν στην πλήρη λειτουργική και ιστολογική αποκατάσταση των προσβεβλημένων ιστών. Στο χρόνιο άσθμα οι διαδικασίες αποκατάστασης διαταράσσονται και η ανεπαρκής αποκατάσταση οδηγεί σε επανασχηματισμό (remodelling), ο οποίος δεν συνιστά πλήρη ιστολογική και λειτουργική ίαση της βλάβης.

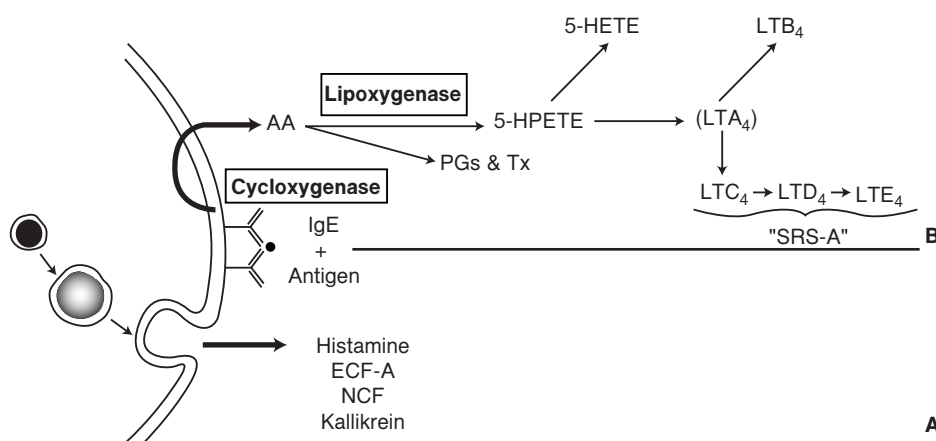
Η βλάβη του επιθηλίου εκθέτει τις αεροφόρους οδούς στην επίδραση του περιβάλλοντος. Διάφορα κύτταρα (της φλεγμονής ή δομικά) παράγουν σειρά αυξητικών παραγόντων που προάγουν την αγγειογένεση, τον πολλαπλασιασμό των μυϊκών ινών των αεροφόρων οδών, την πάχυνση της βασικής μεμβράνης του επιθηλίου και την ανάπτυξη ινώδους ιστού. Οι αυξητικοί παράγοντες που έχουν ιδιαίτερη σημασία στη διαδικασία του επανασχηματισμού στο χρόνιο βρογχικό άσθμα είναι οι transforming growth factor β (TGF-β), epidermal growth factor (EGF) και οι matrix metalloproteinases (MMP).

Ο πολλαπλασιασμός των μυϊκών ινών των αεροφόρων οδών ενδυναμώνει τη βρογχική αντιδραστικότητα σε διάφορα ερεθίσματα. Αυξάνοντας την ικανότητα (δύναμη) συστολής της μυϊκής σιβάδας των βρόγχων ελαττώνεται η διάμετρος του αυλού τους.

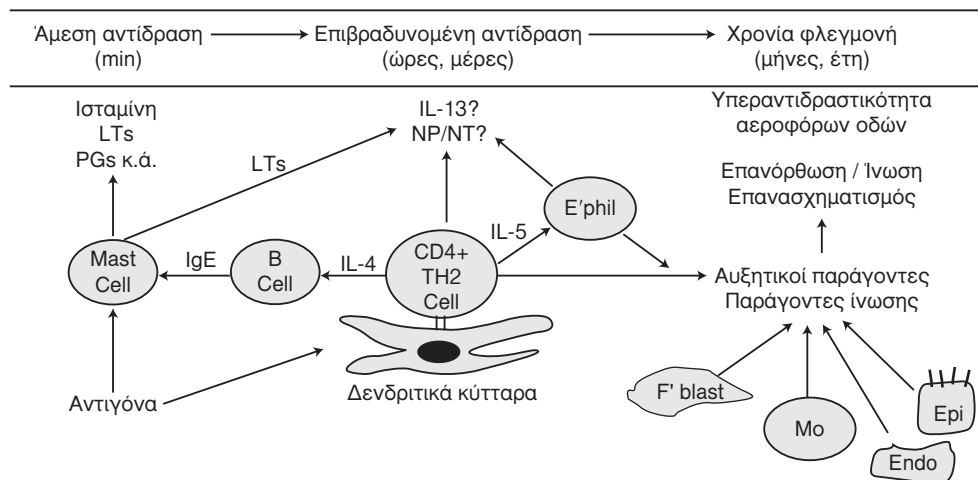
4. Ασθματική αντίδραση

Τα γεγονότα που χαρακτηρίζουν την ασθματική κρίση (αντίδραση) υπάγονται σε τρεις φάσεις: 1. την άμεση ή οξεία αντίδραση, 2. την επιβραδυνόμενη και 3. τη χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση που εκδηλώνεται με το χρόνιο επίμονο βρογχικό άσθμα.

Η άμεση ή οξεία αντίδραση εκδηλώνεται με βρογχόσπασμο λίγα λεπτά έπειτα από την έκθεση στο αντιγόνο και οφείλεται κυρίως στην αποβολή ισταμίνης λευκοτριενίων (LT) και προσταγλανδινών που είναι εναποθηκευμένα στα σιτευτικά κύτταρα (mast cells). Η αποβολή των ουσιών αυτών γίνεται έπειτα από την πρόσληψη του αντιγόνου σε IgE που είναι δεσμευμένες στο τοίχωμα των κυτάρων (εικ. 13.6). Στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα ασθενών με βρογχικό άσθμα διαπιστώθηκε, οκτώ λεπτά μετά τη δοκιμασία πρόκλησης βρογχόσπασμου με αντιγόνο, η παρουσία προσταγλανδίνης, θρομβοξάνης (Tx), παραγών του αραχιδονικού οξέος (AA), ουσιών με δράση πιο ισχυρή από την ισταμίνη.



Εικόνα 13.6. Η αντίδραση αντιγόνου με τα μόρια της IgE προκαλεί: **A.** Την έκκριση από τα σιτευτικά κύτταρα προκατασκευασμένων μεσολαβητών, όπως είναι η ισταμίνη, ECF-A, NCF κ.ά. **B.** Διεργασίες που έχουν αποτέλεσμα την παραγωγή αραχιδονικού οξέος (AA) το οποίο μεταβολίζεται, δια της οδού της Lipoxygenase ή της Cyclooxygenase, σε λευκοτριένες (LT), προσταγλανδίνες (PG) και θρομβοξάνες (Tx) (5-HPETE = 5-hydroxyeicosatetraenoic).



Εικόνα 13.7. Η ασθματική αντίδραση: οι διαδικασίες της άμεσης, της επιβραδυνόμενης και χρόνιας ασθματικής αντίδρασης (NP=νευροτροφίνες, NP=νευροπεπτίδια, E'phil=ηωσινόφιλα, F'blast=ινοβλάστες, Mo=μονοκύτταρα, Epi=επιθηλιακά κύτταρα, Endo=ενδοθηλιακά κύτταρα).

Η *επιβραδυνόμενη αντίδραση* που προκαλεί τον μέγιστο βρογχόσπασμο 6-13 ώρες μετά την έκθεση στο αντιγόνο θεωρείται ότι οφείλεται στη δράση των T κυττάρων. Έχει διαπιστωθεί ότι μόνο η επιβραδυνόμενη αντίδραση και όχι η άμεση αναστέλλεται από την κυκλοσπορίνη A. Τα CD4 κύτταρα προκαλούν την παραγωγή νευροπεπτιδίων (NP) (μέσω σχηματισμού νευροτροφινών, NT) που είναι υπεύθυνα για τη σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων. Η IL-13 παίζει επίσης σημαντικό ρόλο στην επιβραδυνόμενη ασθματική αντίδραση, ενώ ο ρόλος των ηωσινοφίλων, ουδετεροφίλων και μονοκυττάρων δεν έχει διευκρινιστεί.

Η *χρόνια φλεγμονώδης αντίδραση* και το χρόνιο επίμονο βρογχικό άσθμα χαρακτηρίζονται από την παρουσία βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Η τελευταία είναι το αποτέλεσμα των διεργασιών επανασχηματισμού της ίνωσης και των άλλων διαδικασιών αποκατάστασης του βρογχικού βλεννογόνου. Οι διαδικασίες αυτές εκδηλώνονται υπό την καθοδήγηση αυξητικών παραγόντων και παραγόντων που προάγουν την ίνωση, οι οποίοι παράγονται από τα επιθηλιακά και ενδοθηλιακά κύτταρα και από κύτταρα φλεγμονής που διηθούν τον βλεννογόνο των βρόγχων, όπως τα ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα και οι ινοβλάστες (εικ. 13.7).

ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ

Οι ιστοπαθολογικές αλλοιώσεις εξαρτώνται από τη βαρύτητα του άσθματος κατά τη στιγμή της λή-

ψης δείγματος από τον βρογχικό ιστό.

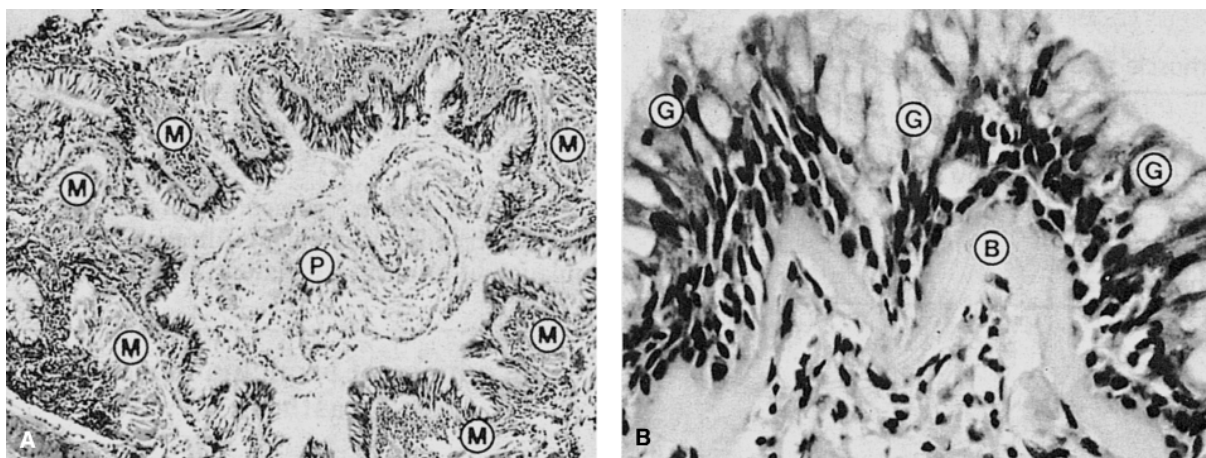
Ακόμη και σε ασθενείς με ελάχιστα κλινικά συμπτώματα η βιοψία βρογχικού βλεννογόνου έχει αποδείξει την ύπαρξη φλεγμονώδους κυτταρικής διήθησης, οίδηματος και καταστροφής ή αλλοίωσης ιστολογικών σχηματισμών.

Σε θανατηφόρες περιπτώσεις βρογχικού άσθματος παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις στους βρόγχους (εικ. 13.8):

1. Απόφραξη των μικρών βρόγχων από παχύρρευστες εκκρίσεις που περιέχουν ηωσινόφιλα.
2. Πάχυνση της βασικής μεμβράνης.
3. Ελάττωση του αριθμού των χροσσωτών κυττάρων και αντικατάστασή τους από καλυκοειδή κύτταρα.
4. Υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.
5. Διήθηση κυττάρων φλεγμονής στον βρογχικό βλεννογόνο (ηωσινόφιλα, μονοκύτταρα, λεμφοκύτταρα, ουδετερόφιλα).

Σύμφωνα με τα ιστοπαθολογικά ευρήματα, η βρογχική απόφραξη κατά τη διάρκεια κρίσης βρογχικού άσθματος αποδίδεται:

1. Στην υπερτροφία και στον σπασμό των λείων μυϊκών ινών βρόγχων.
2. Στο οίδημα, την υπεραίμια και τις κυτταρικές διηθήσεις του βλεννογόνου.
3. Στην παρουσία παχύρρευστων εκκρίσεων στον αυλό των βρόγχων.



Εικόνα 13.8. Ιστοπαθολογική εικόνα βρόγχων ασθενούς που πέθανε από βρογχικό άσθμα. **A.** Ο βρόγχος είναι αποφραγμένος από εκκρίσεις (P) και από υπερτροφικούς, συσπασμένους μυς (M). **B.** Σε μεγαλύτερη μεγέθυνση διακρίνεται η αύξηση των καλυκοειδών κυττάρων (G), η πάχυνση της βασικής μεμβράνης (B) και η διήθηση του βρόγχου από τα κύτταρα της φλεγμονής.

ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

1. Παροξυσμικό βρογχικό άσθμα (Intermittent asthma)

Τα συμπτώματα εμφανίζονται σποραδικά ύστερα από έκθεση σε αντιγόνο ή λοίμωξη του αναπνευστικού. Ασθενείς ευαισθητοποιημένοι σε γύρεις εκδηλώνουν παροξυσμούς σε ορισμένη εποχή του έτους, συνήθως την άνοιξη (*εποχιακό άσθμα*).

Το παροξυσμικό βρογχικό άσθμα χαρακτηρίζεται ως *ελαφρύ (intermittent mild asthma)*, όταν ο ασθενής παρουσιάζει, σποραδικώς, 1-2 φορές τον μήνα ελαφρά δύσπνοια, δυσχέρεια στην πλήρωση του θώρακα με αέρα (*tightness*) και συριγμό. Οι παροξυσμοί αυτοί, όπως έδειξαν συνεχείς μετρήσεις των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών, ενδέχεται να είναι σοβαροί.

Σπανιότερα σε παιδιά και νεαρά άτομα οι παροξυσμοί είναι *ιδιαίτερης βαρύτητας (intermittent severe ή brittle asthma)*. Κατά τη διάρκεια των παροξυσμών η PEF_R είναι δυνατό να κατέλθει σε 100 l/min και η ζωή των ασθενών να διατρέξει κίνδυνο. Έχει διαπιστωθεί ότι σημαντικό μέρος των θανάτων (20%) ασθενών με βρογχικό άσθμα υπάγονται στην κατηγορία αυτή.

Κατά τη διάρκεια σοβαρής ασθματικής κρίσης οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονη δύσπνοια, συρίττουσα αναπνοή, στην ακρόαση εμφανίζουν διάσπαρτους ξηρούς ρόγγους, σημεία πνευμονικής υπερδιάτασης και συχνά κάνουν χρήση των επι-

κουρικών μυών. Στις κρίσεις με ιδιαίτερη βαρύτητα οι ρόγχοι απουσιάζουν, ενώ εμφανίζεται σωματική ταχυκαρδία, ταχύπνοια και παράδοξος σφυγμός.

Οι δοκιμασίες αναπνευστικής λειτουργίας δείχνουν σημαντική ελάττωση των εκπνευστικών ροών (ελάττωση PEF_R, FEV₁, %FEV₁) και σημεία πνευμονικής υπερδιάτασης (αύξηση FRC, RV, TLC). Η PaO₂ είναι ελαττωμένη σ' όλους τους ασθενείς με βρογχική απόφραξη λόγω διαταραχών της σχέσης V/Q, ενώ αύξηση της PCO₂ παρατηρείται στις σοβαρές κρίσεις.

2. Χρόνιο βρογχικό άσθμα

Έτσι ονομάζεται το βρογχικό άσθμα ασθενών που παρουσιάζουν βρογχική απόφραξη σε όλη τη διάρκεια του χρόνου. Ο βαθμός της βρογχικής απόφραξης ποικίλλει κατά τη διάρκεια του 24ώρου ή και από μέρα σε μέρα. Είναι δυνατό να επιπλέκεται και από οξέα επεισόδια δύσπνοιας, με μεγάλη αύξηση των βρογχικών αντιστάσεων, ύστερα από λοιμώξεις ή ύστερα από έκθεση σε αντιγόνα.

Το χρόνιο άσθμα χαρακτηρίζεται ως *βαρύ* ή *ελαφρύ*, ανάλογα με τον αριθμό των νυκτερινών αφυπνίσεων λόγω δύσπνοιας, τον χρόνο που απαιτείται μετά την πρωινή αφύπνιση για να υποχωρήσει η δύσπνοια και την κατανάλωση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων.

Σε ασθενείς με χρόνιο και παροξυσμικό βρογχικό άσθμα οι αντιστάσεις των αεροφόρων οδών

παρουσιάζουν, κατά τη διάρκεια του 24ώρου, σημαντικές διακυμάνσεις.

Κλινικώς οι μεταβολές των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών παρουσιάζονται ως:

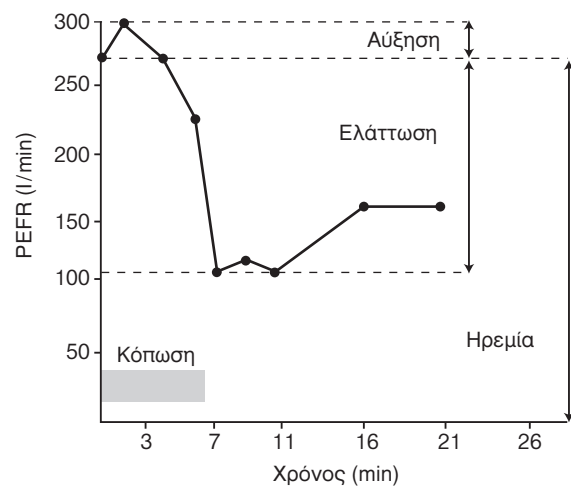
- α) *Πρωινές ασθματικές κρίσεις.* Εμφανίζονται αμέσως μετά την πρωινή έγερση, εκδηλώνονται ως αίσθημα αδυναμίας πλήρωσης του θώρακα με αέρα και υποχωρούν συνήθως σε λίγα λεπτά. Ο βήχας συχνά επιτείνει τη βρογχική απόφραξη.
- β) *Νυκτερινές ασθματικές κρίσεις.* Εκδηλώνονται συνήθως τις πρώτες μεταμεσονύκτιες ώρες. Η βαρύτητα ποικίλλει, συχνά όμως υποχωρούν μόνο μετά τη χρήση βρογχοδιασταλτικού. Σπάνια η δύσπνοια παίρνει τον χαρακτήρα ορθόπνοιας.

Έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με μεγάλο ημερήσιο εύρος στις διακυμάνσεις των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών κινδυνεύουν από αιφνίδιο θάνατο.

3. Πρόκληση βρογχόσπασμου με την άσκηση (Exercise-induced asthma)

Είναι γνωστό ότι η άσκηση μπορεί να προκαλέσει επιδείνωση του βρογχόσπασμου, η οποία αρχίζει να εκδηλώνεται στο τέλος της άσκησης, αλλά συνήθως είναι πιο έντονη μετά το πέρας αυτής. Σε νεαρά άτομα το φαινόμενο αποτελεί συχνά τη μόνη εκδήλωση του βρογχικού άσθματος, γεγονός που οδήγησε στην εσφαλμένη εκτίμηση ότι αποτελεί ιδιαίτερη νοσολογική οντότητα. Σήμερα πιστεύεται ότι αποτελεί μια εκδήλωση βρογχικής υπεραντιδραστικότητας και ότι οι ασθενείς που παρουσιάζουν σημαντική βρογχική απόφραξη έπειτα από άσκηση έχουν και άλλες εκδηλώσεις, κλινικές ή εργαστηριακές, βρογχικού άσθματος.

Οι μεταβολές των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών ενός ασθενούς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζονται στην εικόνα 13.9. Κατά τη διάρκεια άσκησης 6 λεπτών στην αρχή παρατηρούμε ελαφρά ελάττωση των αντιστάσεων (αύξηση της PEFR), οι οποίες στο τέλος και αμέσως μετά την άσκηση αυξάνονται σημαντικά. Με συνεχείς μετρήσεις της PEFR, πριν, κατά και μετά την άσκηση, είναι δυνατό να υπολογίσουμε και το μέγεθος της βρογχικής μεταβλητότητας. Τελευταία έχει διαπιστωθεί ότι σημαντικός αριθμός ασθματικών παρουσιάζει



$$\% \text{ Αύξηση} = \frac{\text{Αύξηση}}{\text{Ηρεμία}} \times 100$$

$$\% \text{ Ελάττωση} = \frac{\text{Ελάττωση}}{\text{Ηρεμία}} \times 100$$

$$\text{Βρογχική μεταβλητότητα} = \% \text{ Αύξηση} + \% \text{ Ελάττωση}$$

Εικόνα 13.9. Οι μεταβολές των εκπνευστικών ροών ασθενούς με βρογχικό άσθμα κατά τη διάρκεια της άσκησης. Ο υπολογισμός της βρογχικής μεταβλητότητας.

έπειτα από άσκηση και επιβραδυνόμενη αντίδραση βρογχικής απόφραξης που εκδηλώνεται ύστερα από 4-10 ώρες.

Η παθογένεια του φαινομένου δεν έχει πλήρως διευκρινισθεί. Πιστεύουμε ότι η άσκηση ελαττώνει τη θερμοκρασία και την υγρασία των αεροφόρων οδών και προκαλεί ωσμωτική συρρίκνωση των κυττάρων του βρογχικού επιθηλίου. Οι συνθήκες αυτές προκαλούν απελευθέρωση μεσολαβητών από τα κύτταρα, οι οποίοι προκαλούν και τη βρογχική απόφραξη. Έτσι το Sodium cromoglycate που παρεμποδίζει την απελευθέρωση των ουσιών αυτών, προλαμβάνει την εκδήλωση του βρογχόσπασμου. Η αποτελεσματικότητα με την οποία οι εισπνεόμενοι β₂ διεγέρτες αναστέλλουν την εκδήλωση του βρογχόσπασμου μετά την άσκηση ενισχύει την άποψη ότι πρόκειται για σύσπασση των μυϊκών ινών των βρόγχων, η οποία προκαλείται από φλεγμονώδεις μεσολαβητές.

Πολλοί παράγοντες επηρεάζουν τον βαθμό της βρογχικής απόφραξης. Προϋπάρχουσα αλλεργική διέγερση επιτείνει τη βρογχική απόφραξη. Κατά τη διάρκεια της άσκησης ο βρογχόσπασμος παρεμποδίζεται από την αύξηση της δράσης του συμπαθητικού, γι' αυτό και τα περισσότερα άτομα παρουσιάζουν αύξηση των βρογχικών αντιστάσεων

μετά τη διακοπή της άσκησης. Επιπλέον, η άσκηση προκαλεί την απελευθέρωση προσταγλανδινών, των οποίων η σχετικά παρατεταμένη δράση παρεμποδίζει την εμφάνιση βρογχόσπασμου, σε περίπτωση που η άσκηση επαναληφθεί μέσα σε λίγο χρόνο.

4. Αιφνίδιο βαρύ βρογχικό άσθμα (Acute severe asthma)

Με τον όρο αυτό περιγράφουμε επικίνδυνες για τη ζωή κρίσεις βρογχικού άσθματος. Οι ασθενείς παρουσιάζουν έντονη δύσπνοια σε σημείο που να μην μπορούν να αρθρώσουν λίγες λέξεις. Έχουν ορθόπνοια και αναγκάζονται να χρησιμοποιούν τους επικουρικούς μυς. Συγκυτική κατάσταση και απώλεια των αισθήσεων συνήθως υποδηλώνει οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και επικείμενο θάνατο. Η κυάνωση υποδηλώνει βαριά υποξυγοναιμία.

Όταν η συμπτωματολογία του αιφνίδιου βαρέος άσθματος διαρκεί, παρά τη θεραπεία, πάνω από 24 ώρες, τότε ομιλούμε για εμφάνιση *ασθματικής κατάστασης (status asthmaticus)*.

Η εκτίμηση της βαρύτητας του παροξυσμού του αιφνίδιου βαρέος βρογχικού άσθματος είναι επισημιακή, όταν βασίζεται στα κλινικά σημεία του αναπνευστικού συστήματος. Η παρουσία σημείων από το κυκλοφορικό (ταχυκαρδία, παράδοξος σφυγμός) και η ελάττωση των εκπνευστικών ροών είναι ουσιαστικά σημεία εκτίμησης της βαρύτητας του παροξυσμού (πίν. 13.2).

ΕΚΛΥΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΑΣΘΜΑΤΙΚΗΣ ΚΡΙΣΗΣ

Τα αίτια που προκαλούν την εκδήλωση μιας κρίσης βρογχικού άσθματος ποικίλλουν. Διάφορα

φάρμακα, λοιμώξεις, φυσικά αίτια (π.χ. ξηρός αέρας ή σκόνη), η άσκηση καθώς και ψυχικές καταστάσεις αποτελούν παράγοντες που συντελούν στην εμφάνιση ή στην επιδείνωση του βρογχικού άσθματος.

1. Πρόκληση βρογχόσπασμου μετά από άσκηση

Σε νεαρά άτομα η βρογχική απόφραξη που εμφανίζεται ύστερα από άσκηση αποτελεί συχνά και τη μοναδική εκδήλωση του βρογχικού άσθματος. Επίσης η άσκηση επιτείνει παροδικά τη βρογχική απόφραξη ασθενών με χρόνια βρογχικό άσθμα.

2. Μη ειδικό εκλυτικό παράγοντες

Η επίταση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας καθιστά τους ασθενείς με βρογχικό άσθμα ευαίσθητους σε μεγάλο βαθμό “ερεθιστικών” ουσιών και φυσικών αιτιών (πίν. 13.1).

Η εισρόφηση γαστρικού περιεχομένου, από ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, συχνά αποτελεί αιτία νυκτερινών επεισοδίων βρογχικής απόφραξης.

3. Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις από ιούς (π.χ. ρινοϊοί, γρίπη, RSV) αποτελούν, ιδίως σε παιδιά, έναν από τους πιο συχνούς εκλυτικούς παράγοντες. Η λοίμωξη με ιούς προκαλεί την έκλυση μεσολαβητών παρόμοιων μ' αυτούς που παράγονται έπειτα από έκθεση σε ειδικά αντιγόνα. Ακόμη και φυσιολογικά άτομα έπειτα από λοίμωξη με ιούς είναι δυνατό ν' αναπτύξουν για ένα διάστημα βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Πίνακας 13.2. Αξιολόγηση της βαρύτητας του αιφνίδιου βαρέος βρογχικού άσθματος

Συμπτώματα και σημεία	Βαθμολόγηση βαρύτητας*	
	0	1
Ικανότητα για άσκηση	Σχετικά καλή	Μηδαμινή
Χρήση επικουρικών μυών	Όχι	Ναι
Συρίττουςα αναπνοή	Όχι	Ναι
Αναπνευστική συχνότητα (mi ⁻¹)	<25 (ενήλικες) <30 (παιδιά)	>25 >30
Καρδιακή συχνότητα (min ⁻¹)	<110 (ενήλικες) <120 (παιδιά)	>110 >120
Παράδοξος σφυγμός PEFr (l min ⁻¹)	>100	<100

* Η παρουσία τεσσάρων ή περισσότερων θετικών σημείων υποδηλώνει βαρύ άσθμα που απαιτεί άμεση αντιμετώπιση

Οι βακτηριακές λοιμώξεις στα παιδιά δεν ενοχοποιούνται στον ίδιο βαθμό με τις λοιμώξεις από ιούς για την έκλυση κρίσης βρογχικού άσθματος.

4. Φάρμακα

Η ασπιρίνη είναι δυνατό να προκαλέσει παροξυσμό βρογχικού άσθματος στο 1-10% των ασθενών. Οι ασθενείς αυτοί έχουν ορισμένα κλινικά χαρακτηριστικά. Είναι συνήθως νεαρά άτομα, με ιστορικό συχνών επεισοδίων οξείας ρινίτιδας, η οποία εξελίσσεται με τα χρόνια σε ρινικούς πολύποδες. Οι παροξυσμοί βρογχικού άσθματος εκδηλώνονται πάντοτε σχεδόν ύστερα από λήψη ασπιρίνης.

Οι ασθενείς δεν παρουσιάζουν ευαισθησία στα κοινά αντιγόνα (ενδογενές άσθμα), αλλά είναι ευαίσθητοι σε άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (Indomethacin, Ibuprofen κ.ά.) και την Tartazine, ουσία που χρησιμοποιείται ως χρωστική ποτών και τροφών.

Πιστεύεται ότι η ασπιρίνη προκαλεί παροξυσμό βρογχικού άσθματος, διότι αναστέλλει την παραγωγή προσταγλανδινών και συμβάλλει στην απελευθέρωση ουσιών που προκαλούν βρογχόσπασμο (SRS-A).

Άλλα φάρμακα που μπορούν να προκαλέσουν βρογχικό άσθμα είναι αυτά που δεσμεύουν τους β-αδρενεργικούς υποδοχείς, τα χολινεργικά, οι σιαστικές ουσίες που χρησιμοποιούνται στην ακτινολογία και πολλά αναισθητικά φάρμακα.

5. Αλλεργιογόνα

Συνήθεις είναι οι παροξυσμοί βρογχικού άσθματος από την εισπνοή αλλεργιογόνων που μεταφέρονται από τον αέρα (αεροαλλεργιογόνων). Στα συνήθη αεροαλλεργιογόνα συγκαταλέγονται οι γύρεις, η σκόνη και ακάρεα του σπιτιού, οι μύκητες και τα σπόρια τους, ζωικά αλλεργιογόνα και διάφορα επαγγελματικά αλλεργιογόνα.

Οι παροξυσμοί βρογχικού άσθματος από γύρεις παρουσιάζονται σε συγκεκριμένη εποχή του έτους. Στη χώρα μας φυτά των οποίων οι γύρεις ενοχοποιούνται για την παθογένεια του βρογχικού άσθματος είναι: 1. Τα αγροστόδια (σίτος, δακτυλίτιδα κ.ά.), 2. θαμνοειδή, όπως τα διάφορα ουρτικά (φτελιά, τσουνκίδα, παριετάρια κ.ά.), τα σύνθετα (μαργαρίτες, χρυσάνθεμα, χαμομήλι κ.ά.), 3. ορισμένα δένδρα, όπως η λεύκη, η ιτιά, ο πλάτα-

νος.

Οι αντιγονικές ιδιότητες της οικιακής σκόνης οφείλονται κυρίως στην παρουσία αρθροπόδων, όπως του *Dermatophagoides pteronyssinus* και του *Dermatophagoides farinae*. Από τα πρώτα πολλά βρίσκονται στις κουβέρτες, όπου και διατρέφονται από τα ράκη της ανθρώπινης επιδερμίδας. Ασθενείς ευαίσθητοι στην οικιακή σκόνη παρουσιάζουν συχνά παροξυσμούς: α) το βράδυ, β) όταν καθαρίζουν κουβέρτες και χαλιά, γ) το Σάββατο και την Κυριακή, όταν μένουν σπίτι και δ) στην αρχή του χειμώνα.

Από το ζωικό βασίλειο το τρίχωμα γάτας, καθώς και τα περιττώματα κατσαριδών, είναι ιδιαίτερα συχνά αλλεργιογόνα.

6. Τροφές

Δεν έχει διαπιστωθεί ότι διατροφικοί παράγοντες εμπλέκονται στην παθογένεια άσθματος. Υποστηρίζεται ότι η αυξημένη πρόσληψη άλατος προδιαθέτει σε άσθμα· αντίθετα, δίαιτα βασιζόμενη σε ψάρια ελατώνει τη συχνότητα του άσθματος. Πράγματι η συχνότητα του βρογχικού άσθματος είναι μικρότερη στις Μεσογειακές χώρες και σε πληθυσμούς που ζουν στην Αρκτική και καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες ψαριών.

7. Ατμοσφαιρική ρύπανση

Το SO₂, τα οξείδια του N, το όζον και αιωρούμενα σωματίδια, σε άλλοτε άλλη αναλογία, αποτελούν τα κύρια συστατικά της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Ο ακριβής ρόλος της ατμοσφαιρικής ρύπανσης στην έκλυση παροξυσμού βρογχικού άσθματος δεν έχει διευκρινιστεί, πάντως φαίνεται ότι είναι ιδιαίτερα επιβαρυντική σε ασθενείς σε χρόνια σοβαρό άσθμα και ίσως ενεργεί ως συνεργικός παράγοντας για ευαισθητοποίηση σε αλλεργιογόνα.

Το παθητικό κάπνισμα παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση του παιδικού άσθματος. Παιδιά των οποίων οι μητέρες καπνίζουν έχουν αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης βρογχικού άσθματος.

8. Ψυχολογικοί παράγοντες

Ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν συχνά ψυχολογικά προβλήματα. Συχνοί παροξυσμοί προκαλούν άγχος και φόβο. Το χρόνιο βρογχικό άσθμα προκαλεί συχνά κατάθλιψη. Γενικά, οι ασθε-

νείς με βρογχικό άσθμα δεν αποδέχονται εύκολα την ιδέα ότι πάσχουν από χρόνια νόσημα, γεγονός που καθιστά τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου δύσκολη.

Ψυχικά ερεθίσματα συχνά προκαλούν παροξυσμούς βρογχικού άσθματος. Η “επιδείνωση” αυτή του βρογχικού άσθματος δεν συνοδεύεται πάντοτε από αύξηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών. Πρέπει να σημειωθεί ότι εκπνευστικός συριγμός προκαλείται και εκουσίως, π.χ. αναπνέοντας σε όγκους κάτω της FRC. Αντίθετα, βρογχόσπασμος είναι δυνατό να προκληθεί εκουσίως ύστερα από έντονο βήχα ή παρατεταμένο υπεραιρισμό.

ΕΞΕΛΙΞΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Το βρογχικό άσθμα που εμφανίζεται κατά την παιδική ηλικία έχει συνήθως καλή πρόγνωση. Παιδιά με 2-3 κρίσεις βρογχικού άσθματος το έτος, ιδίως όταν αυτές εμφανίζονται ύστερα από λοιμώξεις του αναπνευστικού, συνήθως απαλλάσσονται των συμπτωμάτων μετά την ήβη. Αντίθετα, οι παροξυσμοί βρογχικού άσθματος συνεχίζουν να εκδηλώνονται και μετά την ήβη, όταν έχουν εμφανιστεί από τη βρεφική ηλικία, όταν συνοδεύονται από έκζεμα ή άλλες αλλεργικές εκδηλώσεις και όταν παρουσιάζουν τα παιδιά συνεχώς σημεία βρογχικής απόφραξης.

Στους ενήλικες η εξέλιξη είναι απροσδιόριστη. Υπάρχει πάντοτε η τάση για υποτροπή των παροξυσμών και γι’ αυτό οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται ότι πάσχουν από χρόνια νόσημα. Μόνο με την καλή εκπαίδευση των ασθενών στην αναγνώριση των συμπτωμάτων και στη λήψη των φαρμάκων είναι δυνατό να έχουμε παρατεταμένα διαστήματα χωρίς κρίση βρογχικής απόφραξης.

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

A. Ιστορικό και κλινική εξέταση

Οι ασθενείς αναφέρουν παροξυσμούς δύσπνοιας. Συνήθως παραπονούνται για δύσπνοια ή αίσθημα “αδυναμίας να γεμίσουν τον πνεύμονα με αέρα” ή βήχα και συρίττουσα αναπνοή το βράδυ ή μόλις σηκωθούν το πρωί από το κρεβάτι τους. Τα επεισόδια βρογχόσπασμου είναι δυνατό να εμφανιστούν ύστερα από έκθεση του ασθενούς σε ειδικά αντιγόνα ή ύστερα από την επίδραση διαφόρων

φυσικών καταστάσεων.

Στα παιδιά το ιστορικό λαμβάνεται από τους γονείς. Ιδιαίτερη έμφαση δίνεται στην παρουσία συχνών “κρυολογημάτων”, συνήθως χωρίς πυρετό, τα οποία συνοδεύονται από βήχα, συρίττουσα αναπνοή ή δύσπνοια.

Η κλινική εξέταση αποκαλύπτει στοιχεία βρογχικής απόφραξης: παράταση της εκπνοής, συρίττοντες ρόγχους, που στις ελαφρές κρίσεις ακούγονται μόνο κατά την εκπνοή.

Στις περιπτώσεις βαριάς κρίσης οι ασθενείς δεν μπορούν να μιλήσουν, είναι κυανωτικοί, παρουσιάζουν ορθόπνοια και χρησιμοποιούν τους επικουρικούς μύες. Ακροαστικώς, λόγω της εισπνευστικής θέσης που καταλαμβάνει ο θώρακας και του περιορισμού των αναπνευστικών κινήσεων, ακούγονται ελάχιστοι ρόγχοι. Το αναπνευστικό ψιθύρισμα ελαττώνεται, ενώ η εκπνευστική του φάση παρατείνεται.

B. Δοκιμασίες ελέγχου αναπνευστικής λειτουργίας

Αυτές χρησιμεύουν για την εκτίμηση της βαρύτητας της ασθματικής κρίσης, για τη διάγνωση και για τον έλεγχο της επιτυχίας της θεραπείας.

1. Διάγνωση βρογχικής απόφραξης

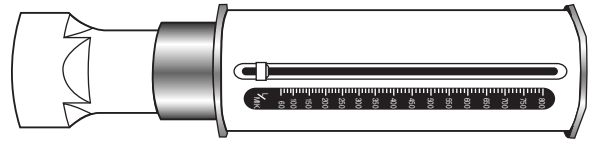
α) Η ελάττωση των εκπνευστικών ροών. Ο FEV₁, η FVC, ο %FEV₁ και η PEFr ελαττώνονται.

β) Σημεία πνευμονικής υπερδιάτασης. Η πνευμονική υπερδιάταση, η οποία γίνεται αντιληπτή κλινικώς και ακτινολογικώς, πιστοποιείται από την αύξηση της FRC, του RV και του TLC.

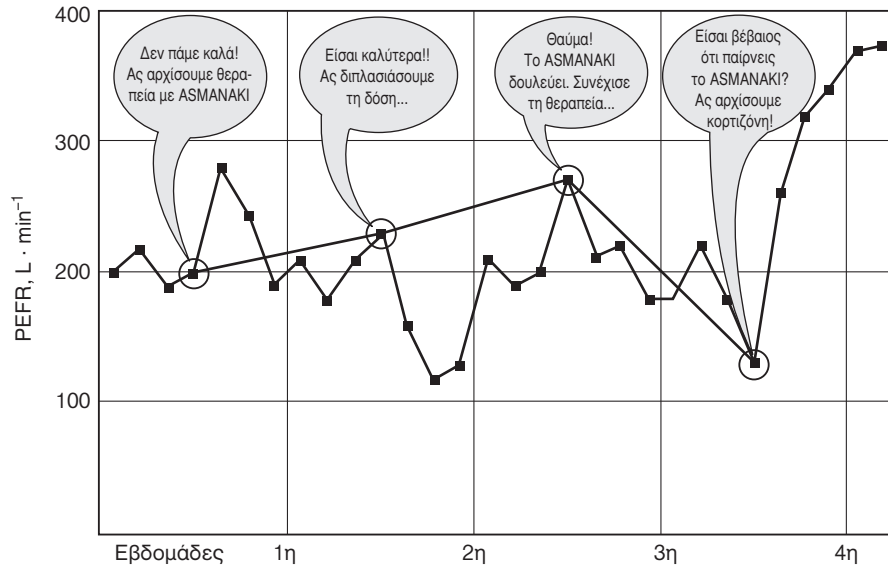
γ) Έλεγχος της αναστρεψιμότητας της βρογχικής απόφραξης. Αυτή χαρακτηρίζει το βρογχικό άσθμα. Μετά τη μέτρηση του FEV₁ ή της PEFr οι ασθενείς εισπνέουν επαρκή δόση βρογχοδιασταλτικής ουσίας και οι μετρήσεις επαναλαμβάνονται μετά 5, 10, και 20 λεπτά. Ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν συνήθως αύξηση της PEFr ή του FEV₁ > 20%. Η αύξηση των εκπνευστικών ροών είναι μεγαλύτερη σε βρογχικό άσθμα μέσης βαρύτητας και μικρότερη σε ασυμπτωματικούς ασθματικούς ή σε ασθενείς με σοβαρή βρογχική απόφραξη.

Ασθενείς με χρόνια βρογχίτιδα σπανίως παρουσιάζουν, έπειτα από βρογχοδιαστολή, αύξηση

Εικόνα 13.10. Ροόμετρο για τη μέτρηση των εκπνευστικών ροών (mini Wright Peak Flow Meter). Απλό όργανο που επιτρέπει την παρακολούθηση των διακυμάνσεων των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών στο σπίτι.



Εικόνα 13.11. Η εκτίμηση της πορείας μιας θεραπείας βρογχικού άσθματος δεν μπορεί να βασίζεται σε σποραδικές μετρήσεις των εκπνευστικών ροών. Έτσι, η εκτίμηση της δράσης ενός βρογχοδιασταλτικού (στο παράδειγμα το υποθετικό ασμανακί) δεν μπορεί να γίνει με 1 εβδομαδιαία μέτρηση της PEFr. Συχνές καθημερινές μετρήσεις αποκαλύπτουν ότι το φάρμακο δεν έχει καμία θεραπευτική αξία.



του $FEV_1 > 15\%$.

δ) Έλεγχος της μεταβλητότητας των βρογχικών αντιστάσεων. Οι ασθενείς εκπαιδεύονται στη χρήση φτηνού μικρού ροομέτρου, όπως αυτό της εικόνας 13.10 (mini Wright Peak Flow Meter), το οποίο μετρά με ακρίβεια τη μέγιστη εκπνευστική ροή σε L/min. Ο ασθενής μετράει την PEFr πρωί και βράδυ, καθώς και τη στιγμή που παρουσιάζει δύσπνοια, πάντοτε πριν από τη χρήση βρογχοδιασταλτικών, και σημειώνει σε ημερολόγιο τις τιμές αυτές. Ο έλεγχος της μεταβλητότητας των βρογχικών αντιστάσεων επιτρέπει τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος, αλλά και τον έλεγχο της επιτυχίας της θεραπευτικής αγωγής (εικ. 13.11).

2. Διαταραχές του αερισμού και της οξυγόνωσης

Όταν ο $\%FEV_1$ ελαττωθεί κάτω από 30% (ή ο $FEV_1 < 0,5-0,7$ l), διαπιστώνουμε κυψελιδικό υποαερισμό και αύξηση της $PaCO_2$. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται επείγουσα και πρέπει να αντιμετωπίζεται σε κατάλληλη Μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Υποξία διαπιστώνεται και κατά τη διάρκεια παροξυσμού μέτριας βαρύτητας. Η παρουσία κυά-

νωσης υποδηλώνει συνήθως σημαντική ελάττωση της PaO_2 (< 60 mm Hg).

Χρόνια πνευμονική καρδιά σπανίως παρουσιάζεται σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα.

Γ. Έρευνα της αλλεργίας

α) Δερμοαντιδράσεις

Οι δερμοαντιδράσεις γίνονται κυρίως για την επιβεβαίωση της άμεσης υπερευαισθησίας σε αντιγόνο, ώστε ο ασθενής να το αποφεύγει ή ακόμη, αν οι συνθήκες το επιτρέπουν, να υποβληθεί σε ειδική ανοσοθεραπεία. Επίσης βοηθούν στην ταξινόμηση του βρογχικού άσθματος σε εξωγενές και ενδογενές. Η ταξινόμηση αυτή, παρότι δεν έχει ιδιαίτερη προγνωστική αξία για μεμονωμένους ασθενείς, είναι σημαντική για επιδημιολογικές έρευνες.

Η δερμοαντίδραση γίνεται στην έσω επιφάνεια του αριστερού αντιβραχίου. Συνήθως χρησιμοποιείται η δερματική δοκιμασία νυγμού (prick skin test). Μία σταγόνα διαλύματος αντιγόνου τοποθετείται στο δέρμα· το αντιγόνο τοποθετείται στην επιδερμίδα και εμφαντεύεται με μία λεπτή βελόνα, η οποία νύσσει και ανυψώνει ελάχιστα την

επιδερμίδα, χωρίς να προκαλεί αιμορραγία. Για κάθε αντιγόνο πρέπει να χρησιμοποιείται και διαφορετική βελόνα.

Η δοκιμασία αναγιγνώσκεται μετά 15 λεπτά με τη μέτρηση της διαμέτρου του πομφού που παράγεται στο σημείο ενοφθαλμισμού του αντιγόνου. Η διάμετρος του πομφού συσχετίζεται με το επίπεδο της IgE στο αίμα.

Αντιισταμινικά φάρμακα είναι δυνατό να κάνουν αρνητική τη δοκιμασία. Τα κορτικοειδή δεν έχουν επίδραση στην άμεση αντίδραση, αλλά μπορεί να αναστείλουν την επιβραδυνόμενη αντίδραση.

Θετικές δερμοαντιδράσεις σε γύρεις, σε *D. pteronyssinus* και *farinae*, σε τρίχωμα ζώων κ.ά. είναι φαινόμενα συχνά σε ασθενείς με βρογχικό άσθμα, αλλά και σε σημαντικό αριθμό φυσιολογικών ατόμων.

β) Μέτρηση των ειδικών IgE αντισωμάτων

Τα επίπεδα των IgE αντισωμάτων τα οποία κατευθύνονται κατά ειδικών αντιγόνων είναι δυνατό να μετρηθούν με την τεχνική της ραδιο-αλλεργοπροσρόφησης (radioallergosorbent test, RAST). Οι πληροφορίες που αποκομίζουμε με τη δοκιμασία αυτή είναι δυνατό να ληφθούν και με λιγότερο δαπανηρές μεθόδους, όπως τα δερματικά test και το ιστορικό. Έτσι, η εξέταση αυτή περιορίζεται σε ειδικές καταστάσεις, δηλαδή όταν δεν μπορούν να αξιολογηθούν τα δερματικά test (π.χ. σε παιδιά με έκζεμα ή αυξημένο δερμογραφισμό).

γ) Η διαπίστωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας

Όλοι οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα έχουν αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα. Το γεγονός μας βοηθάει στη διάγνωση του βρογχικού άσθματος, ιδίως όταν οι απλούστερες δοκιμασίες αποτυγχάνουν. Δοκιμασίες πρόκλησης ύστερα από εισπνοή ειδικών αντιγόνων χρησιμοποιούνται για ερευνητικούς σκοπούς, επειδή η γενικευμένη κλινική χρήση τους είναι επικίνδυνη.

Δ. Μέτρηση του οξειδίου του αζώτου (NO) και εξέταση των πτυέλων

Η διαπίστωση ότι το άσθμα αποτελεί χρόνια φλεγμονώδη νόσο μας οδήγησε στην αναζήτηση κυτταρικών και χυμικών στοιχείων φλεγμονής στα πτύε-

λα. Πτύελα που λαμβάνονται με κατάλληλη μεθοδολογία (induced sputum) αναλύονται για τον προσδιορισμό κυττάρων (ηωσινοφιλα) και χυμικών στοιχείων φλεγμονής (IL-2, IL-4, IL-5, INF-γ κ.ά.). Αύξηση των ηωσινοφίλων στα πτύελα υποδηλώνει κακό έλεγχο του αίματος ή επικείμενο παροξυσμό.

Η πυκνότητα του NO στον εκπνεόμενο αέρα αποτελεί την πιο διαδεδομένη μέθοδο εκτίμησης του βαθμού της φλεγμονής στις αεροφόρους οδούς πολλών πνευμονοπαθειών, ιδιαίτερα όμως του βρογχικού άσθματος. Η αύξηση του NO στον εκπνεόμενο αέρα δεν είναι ειδική για το βρογχικό άσθμα, αλλά μπορεί να φανεί χρήσιμη π.χ. στη διερεύνηση της αιτιολογίας επίμονου βήχα, μια και αυξημένη πυκνότητα NO στον εκπνεόμενο αέρα υποδηλώνει ως αίτιο του βήχα το άσθμα.

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Η διαφορική διάγνωση θα γίνει από τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), την αποφρακτική βρογχιολίτιδα και από τη δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών του λάρυγγα.

Σε αντίθεση με το βρογχικό άσθμα η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια εμφανίζεται συνήθως μετά την 4η-5η δεκαετία, σε καπνιστές, χωρίς οικογενειακό ιστορικό αποπίας. Η δύσπνοια στη ΧΑΠ εμφανίζεται προοδευτικά και για μεγάλο χρονικό διάστημα μόνο κατά την άσκηση. Η εισπνοή βρογχοδιασταλτικών ελάχιστα βελτιώνει τις εκπνευστικές ροές· σπιρομετρικώς συχνά μαζί με την ελάττωση των εκπνευστικών ροών υπάρχει σημαντική ελάττωση του δείκτη διάχυσης.

Στην αποφρακτική βρογχιολίτιδα η εγκατάσταση της βρογχικής απόφραξης, όπως και στο άσθμα, παρουσιάζεται αιφνίδια έπειτα από επεισόδιο λοίμωξης, αλλά αντίθετα με το άσθμα η βρογχική απόφραξη δεν υποχωρεί με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά.

Η δυσλειτουργία των φωνητικών χορδών του λάρυγγα προκαλεί αιφνίδιο σοβαρό περιορισμό της ροής αέρα σε άτομα που δεν πάσχουν πάντοτε από βρογχικό άσθμα. Συνήθως έχουμε εκούσια στένωση των φωνητικών χορδών του λάρυγγα η οποία έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση αιφνίδιας δύσπνοιας που μοιάζει με παροξυσμό βρογχικού

άσθματος. Συνήθως αφορά γυναίκες ηλικίας από 16-50 ετών που εισάγονται στο νοσοκομείο για ανθεκτικό σε βρογχοδιασταλτικά και αντιφλεγμονώδη βρογχικό άσθμα.

Η διάγνωση είναι σχετικά δύσκολη. Η λαρυγγοσκόπηση αποκαλύπτει εισπνευστική προσαγωγή των φωνητικών χορδών. Οι δακτύλιοι ροής-όγκου έχουν την επιπέδωση των εισπνευστικών ροών, τη χαρακτηριστική των αποφράξεων των εξωθωρακικών αεροφόρων οδών. Η μέτρηση των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών με τον σωματικό πληθυσμογράφο απαιτούν ατελέσφορες αναπνευστικές προσπάθειες έναντι ενός διαφράγματος. Οι κινήσεις αυτές εξαλείφουν την προσαγωγή των φωνητικών χορδών. Έτσι οι αντιστάσεις των αεροφόρων οδών είναι και μετριούνται φυσιολογικές.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ

Η θεραπεία του βρογχικού άσθματος απαιτεί την ενημέρωση του ασθενή για την παθοφυσιολογία και τη φυσική ιστορία της νόσου, την εκτίμηση της βαρύτητας της νόσου και ανάλογα την επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος. Επίσης απαιτεί και την εκπαίδευσή του στην κατάλληλη χρήση των φαρμάκων και των συσκευών χορήγησής τους.

I. Εκτίμηση της βαρύτητας του άσθματος

Κάθε ασθενής με συμπτώματα που υποδηλώνουν βρογχικό άσθμα έχει ανάγκη πλήρους εκτίμησης της νόσου. Η εκτίμηση δεν περιλαμβάνει μόνο τον τύπο και τη βαρύτητα του βρογχικού άσθματος, αλλά και την ανίχνευση παραγόντων που προκαλούν ή επιδεινώνουν τη νόσο, τον βαθμό της φαρμακευτικής αναστρεψιμότητας του βρογχόσπα-

σμου και ακόμη τις πιθανές επιπλοκές της.

Από το ιστορικό της νόσου και απλές δοκιμασίες εκτίμησης του βρογχόσπασμου (PEFR) μπορούμε να καθορίσουμε τον τύπο του άσθματος ως *διαλείπον* ή *επίμονο* και τη βαρύτητά του ως *ήπιο*, *μέτριο* ή *βαρύ*. Στον πίνακα 13.3 παραθέτουμε τη σταδιοποίηση του βρογχικού άσθματος η οποία είναι απαραίτητη για την κατάλληλη φαρμακευτική του αντιμετώπιση.

Η διακύμανση της PEFR, που εκφράζει τις ημερήσιες διακυμάνσεις των βρογχικών αντιστάσεων, υπολογίζεται με την καθημερινή πρωινή και νυχτερινή μέτρηση της PEFR για διάστημα 7-10 ημερών, σε χρονική διάρκεια που ο ασθενής δεν παρουσιάζει παροξυσμό της νόσου. Η διακύμανση υπολογίζεται κάθε μέρα, όταν η διαφορά πρωινή-νυχτερινής τιμής της PEFR διαιρείται με την υψηλότερη ημερήσια τιμή της PEFR.

II. Αντιμετώπιση εκλυτικών παραγόντων

Όταν ειδικά αντιγόνα εντοπιστούν στο περιβάλλον του ασθενούς, πρέπει να αποφεύγονται. Δεν είναι δυνατό να γίνει πάντα με επιτυχία. Συνήθως ασθενείς που είναι ευαίσθητοι σε γύρεις και παρουσιάζουν εποχιακό άσθμα δεν μπορούν να αποφύγουν την έκθεση, μπορούν όμως να αποφύγουν τις κρίσεις με έγκαιρη προφυλακτική θεραπεία. Η αποφυγή έκθεσης σε αντιγόνα της οικιακής σκόνης είναι επίσης δύσκολη. Η έκθεση όμως περιορίζεται με τον καθημερινό αερισμό των κλινοστρωμάτων, τη συχνή αλλαγή των σεντονιών και τον καθαρισμό του σπιτιού και των κρεβατιών με ηλεκτρική σκούπα.

Σπάνια ο ασθενής αναγκάζεται να αλλάξει κα-

Πίνακας 13.3. Σταδιοποίηση της βαρύτητας του άσθματος

Βαρύτητα	Συμπτώματα	Νυχτερινά συμπτώματα	PEFR (% προβλεπόμενης)	PEFR _{var}
4 ^{ος} βαθμός: Βαρύ – Επίμονο	Συνεχής περιορισμός δραστηριοτήτων	Καθημερινά	<60%	>30%
3 ^{ος} βαθμός: Μέτριο – Επίμονο	Καθημερινή χρήση βρογχοδιασταλτικών	> από 1 φορά την εβδομάδα	60-80%	>30%
2 ^{ος} βαθμός: Ήπιο – Επίμονο	Συμπτώματα όχι κάθε μέρα αλλά σε χρόνο <7 ημερών	> από 2 φορές τον μήνα	>80%	20-30%
1 ^{ος} βαθμός: Διαλείπον	Συμπτώματα σε χρόνο >7 ημερών Ασυμπτωματικοί μεταξύ των προσβολών	< από 2 φορές τον μήνα	>80%	<20%

PEFR_{var} = ημερήσια διακύμανση της PEFR διαιρούμενη με την καλύτερη ημερήσια PEFR

τοικία, τόπο διαμονής ή επάγγελμα. Τα μέτρα αυτά λαμβάνονται, όταν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για την παρουσία επιβαρυντικών παραγόντων στο περιβάλλον και οι κρίσεις του βρογχικού άσθματος δεν μπορούν να προληφθούν ή να αντιμετωπιστούν με φάρμακα.

Ειδική ανοσοθεραπεία (απευαισθητοποίηση)

Η θεραπεία αυτή περιλαμβάνει επανειλημμένες υποδόριες ενέσεις διαλυμάτων που περιέχουν μικρές (προοδευτικά αυξανόμενες) ποσότητες του ειδικού αντιγόνου. Η θεραπεία προκαλεί την παραγωγή IgG αντισωμάτων που αναστέλλουν τη δράση των IgE αντισωμάτων τα οποία προκαλούν το άσθμα.

Η ειδική ανοσοθεραπεία έχει περιορισμένη εφαρμογή στην αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος. Τα καλύτερα αποτελέσματα επιτυγχάνονται σε ασθενείς με ευαισθησία στις γύριες. Αυτοί έχουν ιστορικό εποχιακού άσθματος και έντονα θετικές δερμοαντιδράσεις. Η θεραπεία αρχίζει στο τέλος του χειμώνα και η διάρκειά της εξαρτάται από το είδος των αντιγόνων που χρησιμοποιούνται (ταχείας ή βραδείας απορρόφησης).

Τα αποτελέσματα της θεραπείας είναι δύσκολο να εκτιμηθούν, επειδή το μέγεθος της έκθεσης στο αντιγόνο ποικίλλει από έτος σε έτος και, ακόμη, επειδή συνήθως πρόκειται για ελαφρές περιπτώσεις βρογχικού άσθματος, που αντιμετωπίζονται με φάρμακα χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα.

Επίσης πρέπει ν' αντιμετωπιστούν νοσήματα που η παρουσία τους επιτείνει τις κλινικές εκδηλώσεις του άσθματος. Η ρινίτιδα, η οποία συνήθως συνυπάρχει, αν αντιμετωπισθεί, αυξάνει και τις πιθανότητες ελέγχου του βρογχικού άσθματος. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση αποτελεί σημαντικό εκλυτικό παράγοντα. Τέλος, το σύνδρομο αποφρακτικών απνοιών στον ύπνο προκαλεί έντονη φλεγμονή των ανώτερων αεραγωγών λόγω της ρεγχώδους αναπνοής. Αν και δεν μπορεί να θεωρηθεί εκλυτικός παράγοντας άσθματος, η αντιμετώπισή του συμβάλλει στον έλεγχο του άσθματος.

III. Φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος

Η φαρμακολογική θεραπεία του βρογχικού άσθματος έχει δύο σκέλη: το ένα αφορά στη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων για την ανακού-

Πίνακας 13.4. Φάρμακα για τη θεραπεία του βρογχικού άσθματος

Βρογχοδιασταλτικά (ανακουφιστικά)	Αντιφλεγμονώδη (φάρμακα ελέγχου-πρόληψης)
1. β_2 αδρενεργικοί διεγέρτες α) Βραχείας δράσης β) Μακράς δράσης	1. Κορτικοστεροειδή α) Εισπνεόμενα β) Από του στόματος
2. Αντιχολινεργικά	2. Αντιλευκοτριένια 3. Κετοτιφένιο 4. Ξανθίνες 5. Χρωμόνες

φιση των συμπτωμάτων που οφείλονται στον βρογχόσπασμο και το άλλο στη χορήγηση φαρμάκων για τον έλεγχο και την πρόληψη της χρόνιας φλεγμονής των αεροφόρων οδών. Η διαπίστωση ότι το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονή των αεροφόρων οδών, η οποία υπάρχει ακόμη και στις πιο ελαφρές περιπτώσεις του άσθματος, και το γεγονός ότι η φλεγμονή ενοχοποιείται για τη βρογχική υπεραντιδραστικότητα, την απόφραξη των αεροφόρων οδών και των διαδικασιών επανασχηματισμού (remodelling) των αεροφόρων οδών, έχει επιβάλει ως φάρμακα πρώτης επιλογής τα αντιφλεγμονώδη. Τα σπουδαιότερα φάρμακα της κατηγορίας αυτής είναι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (πίν. 13.4).

Τρόπος χορήγησης των αντιασθματικών φαρμάκων

Προτιμούμε να χορηγούμε τα αντιασθματικά φάρμακα με τη μορφή αερολυμάτων (aerosol), επειδή έτσι είναι δυνατή η μείωση της χορηγούμενης δόσης. Για την επίτευξη ορισμένου βρογχοδιασταλτικού αποτελέσματος η δόση που απαιτείται, όταν το φάρμακο εισπνέεται, είναι 20 φορές μικρότερη από αυτή που απαιτείται, όταν το φάρμακο λαμβάνεται από το στόμα με τη μορφή δισκίων. Παρότι μόνο το 10% του εισπνεόμενου aerosol φθάνει στους πνεύμονες, η δόση είναι αρκετή για να προκαλέσει βρογχοδιαστολή. Το υπόλοιπο 90% του φαρμάκου εναποτίθεται στον οροφάρυγγα, από τον οποίο μια σημαντική ποσότητα απορροφάται. Η ελάττωση της ποσότητας του φαρμάκου που απαιτείται για βρογχοδιαστολή ελαττώνει και τον αριθμό των συστηματικών παρενεργειών.

Τελευταία, τα αντιασθματικά φάρμακα χορηγούνται και με τη μορφή εισπνεόμενης σκόνης. Ο τρόπος αυτός εξασφαλίζει όλα τα πλεονεκτήματα

των αερολυμάτων, χωρίς να απαιτούνται τα έκδοχα των τελευταίων.

Οι παραπάνω τρόποι χορήγησης των αντιασθματικών φαρμάκων απαιτούν και κατάλληλες συσκευές:

1. Οι δοσιμετρικές συσκευές αερολυμάτων (*metered dose inhalers*)

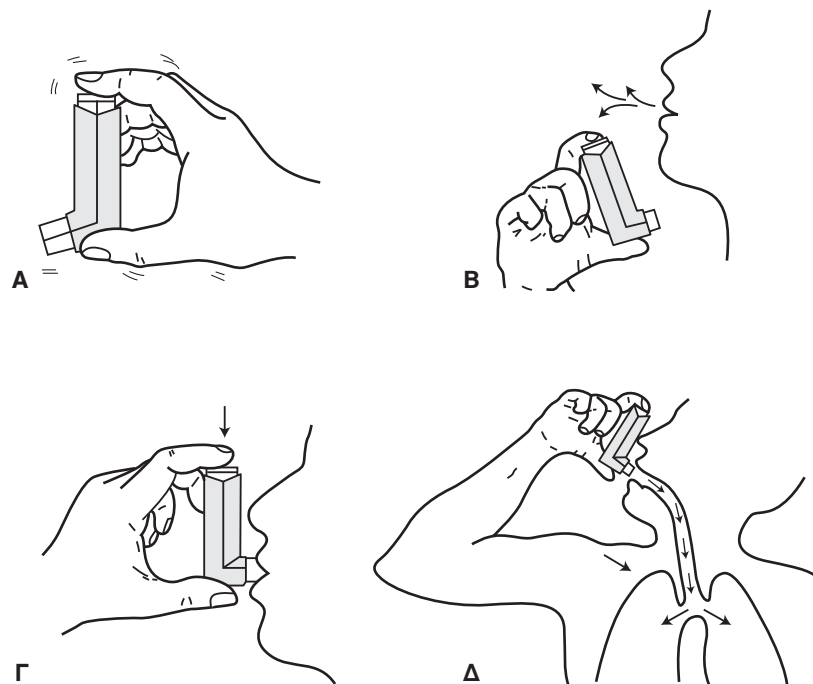
Οι συσκευές αυτές αποτελούνται από ένα δοχείο, στο οποίο περιέχεται το φάρμακο και η κατάλληλη ουσία για τη μετατροπή του σε aerosol (fluorocarbon), από έναν μηχανισμό που απελευθερώνει συγκεκριμένη ποσότητα φαρμάκου και έναν αγωγό μέσω του οποίου ο ασθενής εισπνέει το φάρμακο.

Για την επιτυχή θεραπεία του βρογχικού άσθματος οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στη χρήση των συσκευών. Διαπιστώθηκε ότι το 30-40% των ασθενών, παρά τη μακροχρόνια χρήση τέτοιων των συσκευών, δεν εισπνέουν ικανοποιητικά το φάρμακο. Το γεγονός αποτελεί την πιο σημαντική

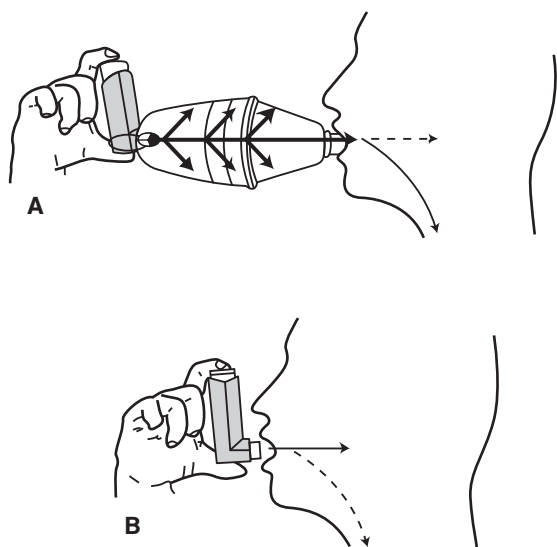
αίτια αποτυχίας της θεραπευτικής αγωγής. Στην εικόνα 13.12 επιδεικνύεται ο ορθός τρόπος χρήσης δοσιμετρικής συσκευής aerosol.

2. Δοσιμετρικές συσκευές aerosol με μεγεθυμένους αγωγούς (*spacers*)

Η απελευθέρωση μιας δόσης φαρμάκου υπό τη μορφή aerosol σε έναν αγωγό μεγάλων διαστάσεων διευκολύνει τη λήψη του φαρμάκου. Στις περιπτώσεις αυτές τα σωματίδια του αερολύματος αιωρούνται για 5'' μέσα στον αεραγωγό. Ο χρόνος επιτρέπει στον ασθενή να εισπνέει το φάρμακο, χωρίς να απαιτείται ιδιαίτερος συγχρονισμός και εκπαίδευση. Επιπλέον, με τον τρόπο αυτό τα εισπνεόμενα σωματίδια εναποτίθενται κυρίως στους βρόγχους και λιγότερο στον στοματοφάρυγγα, γεγονός που ελαττώνει τις παρενέργειες και αυξάνει τη δραστηριότητα του φαρμάκου. Το μέγεθος των αεραγωγών φθάνει και τα 750 ml (Volumatic) (εικ. 13.13Α).



Εικόνα 13.12. Οι οδηγίες χρήσης των δοσιμετρικών συσκευών για χορήγηση φαρμάκου υπό τη μορφή aerosol. **Α.** Αφαιρέσε το κάλυμμα από τον αεραγωγό, ανακίνησε ζωηρά τη συσκευή και κράτησέ την όρθια. **Β.** Βγάλε όλο τον αέρα από τους πνεύμονες. **Γ.** Τοποθέτησε το επιστόμιο στο στόμα, με τα χείλη σφιχτά γύρω από αυτό. Άρχισε να εισπνέεις και συγχρόνως ενεργοποίησε τον μηχανισμό απελευθέρωσης του φαρμάκου, πιέζοντας τη βάση του δοχείου. **Δ.** Συνέχισε να εισπνέεις, μέχρι να γεμίσουν τα πνευμόνια. Κράτα την αναπνοή σου για 10''. Ύστερα από 2-3 λεπτά μπορεί να επαναληφθεί η εισπνοή.



Εικόνα 13.13. Α. Η χρήση μεγεθυμένων αεραγωγών βελτιώνει την εναπόθεση aerosol στους βρόγχους και ελαττώνει τις προσπάθειες συγχρονισμού κατά την εισπνοή. Β. Με τους συνηθείς αεραγωγούς η μεγαλύτερη ποσότητα του φαρμάκου εναποτίθεται στον οροφάρυγγα.

3. Συσκευές για την εισπνοή φαρμάκων υπό τη μορφή σκόνης

Τελευταία έχουν επινοηθεί συσκευές που επιτρέπουν την εισπνοή φαρμάκων με τη μορφή σκόνης. Οι συσκευές αυτές απαιτούν σχετικά μικρή εκπαίδευση και συντονισμό και δεν χρησιμοποιούν freon που είναι συνήθως απαραίτητο για την παραγωγή των αερολυμάτων. (Το freon δεν ενοχοποιείται μόνο για την καταστροφή του όζοντος στην ατμόσφαιρα, αλλά και για την εκδήλωση αρρυθμιών και αντιδράσεων υπερευαισθησίας που εκδηλώνονται με βρογχόσπασμο ύστερα από την εισπνοή aerosol). Με τη μέθοδο αυτή είναι δυνατό να χορηγήσουμε υψηλές δόσεις φαρμάκου. Η ενεργοποίηση του μηχανισμού της συσκευής απαιτεί συγκεκριμένη κατώτερη εισπνευστική ροή. Ασθενείς με σοβαρό βρογχικό παροξυσμό και ελάττωση της εισπνευστικής ροής δεν μπορούν να ενεργοποιήσουν τις συσκευές αυτές και να εισπνεύσουν το φάρμακο.

4. Νεφελοποιητές (Nebulizers)

Οι νεφελοποιητές είναι συσκευές που παράγουν αεροζόλ από υδατικά διαλύματα φαρμάκων. Η νεφελοποίηση γίνεται με ένα ρεύμα (jet) αέρος ή οξυγόνου που διαβιβάζεται μέσα στο διάλυμα (jet nebulizer). Η νεφελοποίηση είναι δυνατό να γίνει και με υπερήχους (ultrasonic nebulizers). Με

τον τρόπο αυτό χορηγούμε υψηλές δόσεις φαρμάκου σε ασθενείς που έχουν μεγάλη βρογχική απόφραξη, χωρίς αυτοί να συνεργάζονται ιδιαίτερα. Μπορούμε επίσης να χορηγήσουμε και δύο φάρμακα συγχρόνως.

1. Διεγέρτες αδρενεργικών υποδοχέων

α) Οι βραχείας δράσης εκλεκτικοί β_2 αδρενεργικοί διεγέρτες είναι σήμερα τα φάρμακα επιλογής για την αντιμετώπιση (ανακούφιση) των κρίσεων του βρογχικού άσθματος. Τα φάρμακα αυτά έχουν την ικανότητα να συνδέονται με τους β αδρενεργικούς υποδοχείς και να προκαλούν αύξηση της cAMP των κυττάρων. Έχουν τις παρακάτω ιδιότητες:

1. Βρογχοδιασταλτική δράση, επειδή προκαλούν χάλαιση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.
2. Αναστέλλουν την έκλυση μεσολαβητών από τα σιτευτικά κύτταρα· μ' αυτόν τον τρόπο προλαμβάνουν την άμεση όχι όμως την επιβραδυνόμενη αλλεργική αντίδραση.
3. Αποκαθιστούν τη λειτουργία του κροσσωτού επιθηλίου.
4. Ελαττώνουν τη διαπερατότητα των τριχοειδών.
5. Παρατεταμένη χρήση ελαττώνει τη βρογχοδιασταλτική τους δράση (tachyphylaxis): το γεγονός αποδίδεται στην ελάττωση του αριθμού των β_2 υποδοχέων ή στην αποσύνδεση των υποδοχέων από τη δράση ενδοκυτταρίων ενζύμων.

Οι παρενέργειες των φαρμάκων προέρχονται από τη δράση τους σε άλλους, εκτός του πνεύμονος, ιστούς (μυϊκός τρόμος, υποκαλιαιμία) και από το γεγονός ότι όλοι οι εκλεκτικοί β_2 διεγέρτες προκαλούν και μικρού βαθμού διεγερση των β_1 υποδοχέων (ταχυκαρδία, αρρυθμίες).

Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενοι βραχείας δράσης β_2 διεγέρτες είναι:

1. Η Σαλβουταμόλη (Salbutamol).
2. Η Τερβουταλίνη (Terbutaline).
3. Η Φαινοτερόλη (Fenoterol).
4. Η Κλεμβουτερόλη (Clembuterol).

Η έναρξη της δράσης των φαρμάκων αυτών αρχίζει 5'-30' μετά την εισπνοή τους και η διάρκεια της δράσης δεν υπερβαίνει τις 4 ώρες (η Κλεμβουτερόλη έχει διάρκεια δράσης 8-10 ώρες).

β) Οι μακράς δράσης εκλεκτικοί β_2 αδρενεργικοί διεγέρτες. Η Φορμοτερόλη (Formoterol) και η Σαλμετερόλη (Salmeterol), όταν χορηγούνται υπό

τη μορφή αερολυμάτων, η δράση τους διαρκεί τουλάχιστον 12 ώρες. Και τα δύο φάρμακα έχουν λιπόφιλες ιδιότητες, γεγονός που προσηλώνει τα μόριά τους στο τοίχωμα των μυϊκών ινών των βρόγχων, από όπου επί μακρόν διεγείρουν τους β_2 υποδοχείς. Έχουν δράση και παρενέργειες παρόμοιες μ' αυτές των βραχείας δράσης β_2 αδρενεργικών διεγερτών. Η αντιφλεγμονώδης δράση των φαρμάκων αυτών δεν έχει αποδειχθεί.

2. Αντιχολινεργικά φάρμακα

Τα φάρμακα αυτά εισπνεόμενα αποκλείουν τους υπεύθυνους για τον βρογχόσπασμο βρογχικούς και για τις βρογχικές εκκρίσεις αδενικούς χολινεργικούς υποδοχείς του παρασυμπαθητικού. Η απορρόφησή τους από τον βλεννογόνο των βρόγχων είναι χαμηλή και γι' αυτό στερούνται συστηματικής δράσης και συνεπώς σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Η βρογχοδιασταλτική τους δράση αφορά κυρίως τους μεγάλους βρόγχους, είναι μικρότερη των β_2 αδρενεργικών διεγερτών, αλλά η βρογχοδιασταλτική τους δραστηριότητα παραμένει και σε άτομα που λαμβάνουν β αναστολείς. Τα αντιχολινεργικά προτιμούνται στη θεραπευτική αντιμετώπιση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και συνήθως χορηγούνται στο βρογχικό άσθμα σε συνδυασμό με β_2 διεγέρτες.

Στα αντιχολινεργικά φάρμακα υπάγονται:

1. Το Ιπρατρόπιο (Ipratropium) που είναι σχετικά βραχείας δράσης (6 ώρες).
2. Το Τιοτρόπιο (Tiotropium) με παρατεταμένο χρόνο δράσης (36 ώρες).

3. Κορτικοστεροειδή

Μηχανισμοί δράσης

Τα κορτικοειδή (ή κορτικοστεροειδή) αποτελούν τα δραστικότερα φάρμακα που διαθέτουμε για τη θεραπεία του βρογχικού άσθματος.

Η αντιφλεγμονώδης δράση των κορτικοστεροειδών επιτελείται με την ενεργοποίηση του υποδοχέα τους. Σε κατάσταση ηρεμίας ο υποδοχέας είναι συνδεδεμένος με δύο μόρια heat shock proteins-90 (HSP-90) και ένα μόριο immunophilin p59. Όταν το κορτικοστεροειδές συνδεθεί με τον υποδοχέα, ο τελευταίος αποσπάται από την HSP-90 και υφίσταται δομικές μεταβολές.

Το σύμπλεγμα υποδοχέα-κορτικοστεροειδούς συνδέεται με περιοχές του γονιδίου (glucocorticosteroid response elements) και ρυθμίζει διάφορες δραστηριότητες. Αν το σύμπλεγμα συνδεθεί άμεσα με μεταγραφικούς παράγοντες (AP-1), αναστέλλει τη δράση μεταβιβαστών, μπορεί να ελαττώσει τον σημαντικό για την παραγωγή μεταβιβαστών παράγοντα NFkB ή ακόμη να ελαττώσει τα επίπεδα του mRNA. Τέλος, αναστέλλει την ακετυλίωση των ιστονών που είναι απαραίτητη για τη γονιδιακή μεταγραφή.

Οι παρενέργειες των φαρμάκων αυτών είναι πάρα πολλές (πίν. 13.5). Συνήθως αυτές παρατηρούνται σε περιπτώσεις μακροχρόνιας λήψης από το στόμα και σε δόσεις μεγαλύτερες των 10 mg Prednisolone ή ισοδύναμης δόσης άλλου κορτικοειδούς. Κατά τη διάρκεια χορήγησης κορτικοειδών με εισπνοές συνήθως δεν έχουμε συστηματικές πα-

Πίνακας 13.5. Οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών

Χορήγηση από το στόμα	Εισπνεόμενα κορτικοειδή
Οστεοπόρωση, άσηπτες οστικές νεκρώσεις Ψυχολογικές διαταραχές (κατάθλιψη, άγχος κ.ά.) Εγκεφαλική ατροφία Παχυσαρκία με ανακατανομή του λίπους στον κορμό Καταστολή του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων Αναστολή της ανάπτυξης στα παιδιά Αμνηόρροια Διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, υποκαλιαιμική αλκάλωση Υπέρταση Καταρράκτης, γλαύκωμα Αιμορραγίες από το γαστρεντερικό, πεπτικό έλκος, παγκρεατίτιδα Αύξηση της συχνότητας των λοιμώξεων (αναζωπύρωση φυματίωσης) Μυοπάθεια, δερματικά αιματώματα, ατροφία δέρματος-ακμή	Βράγχος της φωνής (μυοπάθεια των λαρυγγικών μυών) Στοματική μονιλίαση Ελάττωση των επιπέδων κορτιζόλης το βράδυ σε παιδιά που παίρνουν μεγάλες δόσεις (>600 μg)

ρενέργειες, επειδή η δόση και η απορρόφηση του φαρμάκου είναι μικρή.

α) Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έχουν επιφέρει επανάσταση στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος. Η αξία τους έχει αποδειχθεί στη θεραπεία του χρόνιου επίμονου βρογχικού άσθματος με ελάχιστες παρενέργειες. Ασκούν κυρίως τοπική δράση· ελάχιστη ποσότητα απορροφάται από τους βλεννογόνους.

Τα εισπνεόμενα υπό μορφή αερολυμάτων ή κόκκων κορτικοειδή που φέρονται στο εμπόριο είναι:

1. Η Βεκλομεθαζόνη διπροπιονική (Beclamethason).
2. Η Βουτεσονίδη (Budesonide).
3. Η Φλουνισολίδη (Flunisolid).
4. Η Φλουτικαζόνη προπιονική (Fluticasone propionate).

β) Κορτικοστεροειδή από το στόμα

Τα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή χορηγούνται μακροχρόνια, κυρίως για την αντιμετώπιση του επίμονου βαρέος βρογχικού άσθματος. Επίσης ενέσιμα ή από του στόματος κορτικοστεροειδή χορηγούμε για βραχύ χρονικό διάστημα, προκειμένου ν' αντιμετωπίσουμε ένα αιφνίδιο βαρύ βρογχικό άσθμα στο νοσοκομείο.

Τα συνηθέστερα από του στόματος ή παρεντερικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή είναι:

1. Η Πρεδνιζολόνη (Prednisolone).
2. Η Μεθυλπρεδνιζολόνη (Methylprednisolone).
3. Η Βηταμεθαζόνη (Betamethazone).
4. Η Υδροκορτιζόνη (Hydrocortizone).

Η Πρεδνιζολόνη φέρεται μόνο υπό μορφή δισκίων.

4. Ξανθίνες

Από τις ξανθίνες η πιο δραστική στη θεραπεία της βρογχικής απόφραξης είναι η Theophylline, αν και τελευταία διαπιστώθηκε ότι η Enprofylline είναι ασφαλέστερη και εξίσου δραστική.

Τρόπος δράσης

1. Οι ξανθίνες δρουν στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων και προκαλούν βρογχοδιαστολή, η οποία εξαρτάται από τα επίπεδα του φαρμάκου

στο αίμα. Τα επιθυμητά επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα κυμαίνονται μεταξύ 10-20 mg/L.

2. Αποκαθιστούν τον μηχανισμό κάθαρσης των βρόγχων, βελτιώνοντας τη λειτουργία των κροσσών.
3. Ασκούν θετική ινότροπη δράση στο διάφραγμα και αναστέλλουν την εμφάνιση καμάτου.
4. Δεν προλαμβάνουν την άμεση αλλεργική αντίδραση. Αντίθετα, είναι δραστικές στην πρόληψη της επιβραδυνόμενης αντίδρασης.
5. Έχουν διουρητική δράση και ελαττώνουν τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις.

Η Θεοφυλλίνη είναι ένας ανταγωνιστής της φωσφοδιεστεράσης, αλλά η βρογχοδιασταλτική της δράση, τελευταία, αποδίδεται στις προκαλούμενες μεταβολές της περιεκτικότητας του ενδοκυτταρίου Ca των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων.

Οι παρενέργειες του φαρμάκου αφορούν το γαστρεντερικό, το κυκλοφορικό (ταχυκαρδία, αρρυθμίες) και το νευρικό σύστημα (διέγερση, αϋπνία). Όταν η πυκνότητα του φαρμάκου στο αίμα ανέλθει πάνω από 35 mg/l, εμφανίζονται σπασμοί και κόμα.

Η Θεοφυλλίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ και τα επίπεδά της στο αίμα τροποποιούνται από διάφορες καταστάσεις και νοσήματα. Η δόση του φαρμάκου πρέπει να ελαττώνεται σε παθήσεις του ήπατος, σε λοιμώξεις από ιούς, επί δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας και κατά τη διάρκεια λήψης Erythromycin, Propranol, Cimethidine. Αντίθετα, αυξημένες δόσεις χορηγούμε στα παιδιά (όχι όμως στα νεογνά), στους καπνιστές, σ' αυτούς που σιτίζονται με πρωτεΐνες ή παίρνουν Phenobarbitone και phenytoin.

Θεραπευτικές εφαρμογές

Η Θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται για τη θεραπεία:

1. Της οξείας ασθματικής κρίσης, με την ενδοφλέβια χορήγηση 5 mg/Kg. Σε διάστημα 20-30 λεπτών η Theophylline στο πλάσμα ανέρχεται σε 7-17 mg/l. Η δόση συντήρησης ανέρχεται σε 0,4 mg/Kg/h για υγιείς μη καπνιστές, αλλά μόνο 0,2 mg/Kg/h για καρδιοπαθείς ή ηπατοπαθείς.
2. Του χρόνιου βρογχικού άσθματος, ιδίως στις περιπτώσεις στις οποίες παρουσιάζεται επίταση της βρογχικής απόφραξης κατά τις πρώτες πρωινές ώρες. Το φάρμακο χορηγείται με τη

μορφή δισκίων βραδείας αποδέσμευσης σε δύο δόσεις. Τις πρώτες 3 μέρες η ημερήσια δόση είναι 400 mg, η δόση τις επόμενες 3 μέρες αυξάνεται σε 600 mg ημερησίως και μπορεί να αυξηθεί σε 800 mg ημερησίως ύστερα από 15 μέρες, αν τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα δεν φθάσουν τα θεραπευτικά.

Επειδή οι θεραπευτικές πυκνότητες του φαρμάκου στο αίμα απέχουν ελάχιστα από τις τοξικές, απαιτούνται συχνοί προσδιορισμοί των επιπέδων του φαρμάκου στο αίμα.

5. Αντιλευκοτριένες

Οι ανταγωνιστές των υποδοχέων των λευκοτριένων (Leucotrien receptor antagonists) αναστέλλουν την παραγωγή λευκοτριένων παρεμποδίζοντας τη δράση της 5-λιποξυγενάσης (5-lipoxygenase). Είναι γνωστό ότι τα λευκοτριένια (cysteinyl leukotrienes) προκαλούν απόφραξη των αεροφόρων οδών στον άνθρωπο, ερεθίζοντας έναν ειδικό υποδοχέα (Cyst LT₁).

Ένας αριθμός αντιλευκοτριενικών φαρμάκων έχει παρασκευαστεί, όπως Zileuton και η Μοντελουκάστη (Montelukastic acid) που κυκλοφορεί στη χώρα μας.

Χορηγείται από του στόματος ως συμπληρωματική αγωγή σε βρογχικό άσθμα επίμονο, μέτριας βαρύτητας που δεν αντιμετωπίζεται επαρκώς με τα εισπνεόμενα κορτικοειδή. Η δράση του επί αλλεργικής ρινίτιδας που συνοδεύει βρογχικό άσθμα κρίνεται ιδιαίτερα ικανοποιητική.

6. Χρωμόνες

Αποτελούν φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο και την πρόληψη του βρογχικού άσθματος. Το Χρωμογλυκικό Na (Sodium chromoglicate) και η Νατριούχος νετροκρομίλη (Necrochromil sodium) που κυκλοφορούν χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση του ήπιου επίμονου άσθματος σε παιδιά, ιδίως σε αντικατάσταση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών.

Η δράση τους είναι κυρίως προφυλακτική:

1. Σταθεροποιούν την κυτταρική μεμβράνη των σιτευτικών κυττάρων και παρεμποδίζουν την έκλυση μεσολαβητών.
2. Έχουν ανασταλτική δράση στις απολήξεις των προσαγωγών νεύρων και εμποδίζουν την εκδή-

λωση αντανάκλαστικού βρογχόσπασμου.

3. Εμποδίζουν την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων από τον PAF.

Η θεραπευτική δράση τους έγκειται στην αναστολή της εκδήλωσης της άμεσης αλλά και της επιβραδυνόμενης αλλεργικής αντίδρασης. Με τη χορήγηση SCG ελαττώνεται η βρογχική υπεραντιδραστικότητα σε ειδικά και μη ειδικά ερεθίσματα.

Το SCG χορηγείται υπό μορφή aerosol ή σκόνης σε ειδικές καψούλες και με κατάλληλη συσκευή. Στερείται παρενεργειών. Ως “αδρανής” σκόνη είναι δυνατό να αυξήσει παροδικά τις αντιστάσεις των αεροφόρων οδών σε ασθενείς με βρογχόσπασμο και γι’ αυτό η χορήγησή του πρέπει να συνδυάζεται με βρογχοδιασταλτικά.

Συνήθως χορηγείται κάθε 6 ώρες και η θεραπευτική δράση του ολοκληρώνεται ύστερα από 3-4 εβδομάδες.

7. Κετοτιφένιο (Ketotifen)

Είναι ένα αντισταμινικό φάρμακο που ασκεί προφυλακτική δράση στο βρογχικό άσθμα και, όπως έχει διαπιστωθεί, αναστέλλει τη δράση του PAF στους βρόγχους. Πιθανότατα αναστέλλει και την εμφάνιση του φαινομένου της tachyphylaxis των συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων.

Η χρήση της Ketotifen προκαλεί υπνηλία και καταστολή. Έτσι, στην αρχή χορηγείται ένα δισκίο (1 mg) κάθε βράδυ. Έπειτα από μερικές μέρες η κατασταλτική δράση του φαρμάκου εξασθενεί και μπορούμε να χορηγήσουμε και ένα δεύτερο δισκίο το πρωί.

Για την εμφάνιση των αποτελεσμάτων απαιτείται θεραπεία τουλάχιστον 6 εβδομάδων. Παρότι υπάρχουν εργασίες που τα αποτελέσματα της δράσης του είναι ισοδύναμα μ’ αυτά του SCG, οι ενδείξεις και τα αποτελέσματα της θεραπείας με Ketotifen δεν είναι σαφή.

IV. Αντιμετώπιση του άσθματος σύμφωνα με τη βαθμίδα της βαρύτητάς του

Η σύγχρονη θεραπεία του βρογχικού άσθματος συνίσταται στη βαθμιαία προσθήκη φαρμάκων ανάλογα με τη βαρύτητα του σταδίου του άσθματος, με σκοπό τον πλήρη έλεγχο των συμπτωμάτων. Ο πλήρης έλεγχος του άσθματος συνίσταται:

1. Στην εκμηδένιση, αν όχι την εξάλειψη, των χρο-

Πίνακας 13.6. Η φαρμακευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος ανάλογα με τον βαθμό βαρύτητας

4ος βαθμός “Βαρύ – Επίμονο”	<i>Θεραπεία επιλογής:</i> Καθημερινή χορήγηση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μακράς δράσης β ₂ διεγερτών <i>Επί αποτυχίας ελέγχου:</i> Από του στόματος κορτικοστεροειδή (2 mg/Kg ημερησίως Πρεδνιζολόνης) με διαρκείς προσπάθειες ελάττωσης της ημερήσιας δόσης
3ος βαθμός “Μέτριο – Επίμονο και επαναλαμβανόμενες σοβαρές παροξύνσεις”	<i>Θεραπεία επιλογής:</i> Καθημερινή χορήγηση μικρών ή ενδιάμεσων δόσεων εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και μακράς διάρκειας δράσης β ₂ διεγερτών <i>Επί αποτυχίας ελέγχου:</i> Αύξηση της δόσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών με την προσθήκη αντιλευκοτριενών ή Θεοφυλλίνης
2ος βαθμός “Ήπιο – Επίμονο”	<i>Θεραπεία επιλογής:</i> Καθημερινές δόσεις εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε μικρές δόσεις Εναλλακτική θεραπεία με χρωμόνες ή αντιλευκοτριένες ή Θεοφυλλίνη
1ος βαθμός “Ήπιο – Διαλείπον”	<i>Θεραπεία επιλογής:</i> Κατ’ επίκληση εισπνοή β ₂ διεγερτών βραχείας δράσης Σοβαρή παρόξυνση μπορεί να συμβεί. Στην περίπτωση αυτή ενδείκνυται μια βραχεία θεραπεία με κορτικοστεροειδή από το στόμα
Επείγουσα θεραπεία ανακούφισης συμπτωμάτων (σε όλους τους βαθμούς)	3-4 εισπνοές βραχείας δράσης β ₂ διεγερτών. Η δόση μπορεί να επαναληφθεί ανά 20 λεπτά 3 φορές

νίων συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένων και των νυχτερινών.

2. Απουσία επεισοδίων ασθματικών κρίσεων.
3. Ελάχιστη κατ’ επίκληση χρήση εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών.
4. Απουσία περιορισμών στις δραστηριότητες, α-κόμη και στην άσκηση.
5. Διακυμάνσεις της PEF_R < 20%.
6. Απουσία φαρμακευτικών παρενεργειών.

Οι συνδυασμοί φαρμάκων για την αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος ανάλογα με τη βαθμίδα του εκτίθενται στον πίνακα 13.6. Η εφαρμογή ενός δεδομένου για κάθε βαθμό βαρύτητας θεραπευτικού σχήματος αποσκοπεί στον πλήρη έλεγχο των συμπτωμάτων. Αν επιτευχθεί ο σκοπός αυτός, επιχειρείται η διατήρηση του θεραπευτικού αποτελέσματος με την αγωγή της αμέσως προηγούμενης βαθμίδας. Στην 4η βαθμίδα βαρύτητας συχνά συμβιβάζομαστε με τη διατήρηση του φαρμακευτικού σχήματος, αν επιτευχθεί ουσιαστική βελτίωση των συμπτωμάτων και όχι πλήρης έλεγχος του άσθματος.

V. Θεραπεία του αιφνίδιου βαρέος βρογχικού άσθματος

Η εκτίμηση της βαρύτητας του αιφνίδιου βαρέος βρογχικού άσθματος γίνεται με τα κριτήρια που

αναφέρθηκαν στον πίνακα 13.2.

Η θεραπεία οξείας ασθματικής κρίσης στο νοσοκομείο περιλαμβάνει:

1. Τη χορήγηση O₂ σε μεγάλη πυκνότητα (40-60%) με κατάλληλη μάσκα. Το οξυγόνο πρέπει να υγραποιείται. Η πυκνότητα του χορηγούμενου οξυγόνου πρέπει να είναι επαρκής, ώστε η P_{aO₂} να υπερβαίνει τα 60 mm Hg.
2. Την ταχεία εκτίμηση της βαρύτητας της βρογχικής απόφραξης με τη μέτρηση του FEV₁ ή της PEF_R.
3. Την εισπνοή συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων. Αυτά χορηγούνται σε διαλύματα υψηλής περιεκτικότητας μέσω νεφελοποιητή (π.χ. Salbutamol ή Terbutaline 5-10 mg).
4. Τη χορήγηση hydrocortisone 200 mg (8 mg/Kg σε παιδιά) ενδοφλεβίως ανά 6ωρο.
5. Τον επανέλεγχο του FEV₁ 20 λεπτά μετά την εισπνοή βρογχοδιασταλτικών. Αν δεν παρατηρηθεί αύξηση του FEV₁ ή διαπιστωθεί βελτίωση μικρότερη από 20% της αρχικής τιμής, αρχίζουμε τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ενδοφλεβίως. Ειδικότερα χορηγούμε: α) Aminophylline 5 mg/kg βραδέως (σε 20 λεπτά). Αποφεύγεται η χορήγησή της σε ασθενείς που έπαιρναν Theophylline από το στόμα ή σ’ όσους χο-

ρηγήθηκε το φάρμακο κατά τη μεταφορά τους στο νοσοκομείο, β) Salbutamol ή Terbutaline σε δόση 5-10 μg ανά Kg βάρους κάθε ώρα.

6. Τον συχνό έλεγχο των αερίων του αίματος, ιδίως όταν ο FEV₁ παραμένει ελαττωμένος.
7. Ακτινογραφία θώρακος που είναι απαραίτητη για τη διάγνωση πνευμονικής λοίμωξης, πνευμοθώρακος ή ατελεκτασίας.
8. Την αποφυγή χορήγησης ηρεμιστικών φαρμάκων, παρότι συχνά οι ασθενείς παρουσιάζουν διέγερση.

Συχνά όμως, παρά τη θεραπεία αυτή, ο βρογχόσπασμος δεν υποχωρεί, οι ασθενείς παρουσιάζουν διέγερση, συγχυτική κατάσταση και απώλεια του προσανατολισμού. Η PaO₂, στις περιπτώσεις αυτές, είναι κάτω των 50 mm Hg, η PaCO₂ αυξάνεται άνω των 50 mm Hg και συνοδεύεται από ελάττωση του pH κάτω του 7,3. Η οξέωση είναι μικτή αναπνευστική και μεταβολική, λόγω της ιστικής υποξίας και του καμάτου των αναπνευστικών μυών. Οι ασθενείς αυτοί πληρούν τα κριτήρια για μηχανική υποστήριξη της αναπνοής τους. Η επιλογή δεν είναι εύκολη, διότι οι ασθενείς με βρογχικό άσθμα παρουσιάζουν σημαντικά προβλήματα κατά τη διάρκεια νοσηλείας τους στον αναπνευστήρα. Η κυκλοφορική ανεπάρκεια, ο πνευμοθώρακας και το υποδόριο εμφύσημα είναι συχνές επιπλοκές και οφείλονται στις μεγάλες πιέσεις που απαιτούνται για την επίτευξη ικανοποιητικού κυψελιδικού αερισμού. Συχνά για την αποφυγή των επιπλοκών αυτών και μέχρι να υποχωρήσει ο βρογχόσπασμος, ανεχόμαστε σημαντική αύξηση της PaCO₂ κατά τη διάρκεια του μηχανικού αερισμού και η μηχανική υποστήριξη της αναπνοής περιορίζεται στη βελτίωση της υποξυγοναιμίας, ενώ το pH διορθώνεται με τη χορήγηση HCO₃⁻ και υγρών.

Όταν η αιφνίδια σοβαρή κρίση του βρογχικού άσθματος υποχωρήσει, η θεραπεία συνεχίζεται με εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα και κορτικοειδή. Τα τελευταία, ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου, μπορεί να διακοπούν έπειτα από λίγες εβδομάδες ή να αντικατασταθούν με εισπνεόμενα κορτικοειδή.

ΘΝΗΤΟΤΗΤΑ

Αυτή δεν ελαττώθηκε τα τελευταία χρόνια. Αντίθετα, σε μερικές χώρες το 1965, το 1977 και το 1981

έως και το 1983 οι θάνατοι από βρογχικό άσθμα αυξήθηκαν. Το γεγονός αυτό συσχετίστηκε με την αύξηση της χρήσης συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων.

Αν και πολλοί αμφισβητούν την ορθότητα της συσχέτισης αυτής, γεγονός είναι ότι η κατάχρηση αυτών μπορεί να αποβεί επιβλαβής:

- α) Συχνά οι ασθενείς βασίζονται υπερβολικά στη δραστηριότητα των φαρμάκων αυτών και δεν καταφεύγουν στον γιατρό ακόμη και κατά τη διάρκεια σοβαρών παροξυσμών.
- β) Η μακροχρόνια χρήση των συμπαθητικομιμητικών φαρμάκων προκαλεί το φαινόμενο του εθισμού (tachyphylaxis) και η δραστηριότητά τους μειώνεται σημαντικά.
- γ) Τα φάρμακα αυτά πιθανότατα προκαλούν αύξηση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας, γεγονός που γίνεται αντιληπτό από την αύξηση των ημερήσιων διακυμάνσεων των αντιστάσεων των αεροφόρων οδών.
- δ) Τέλος, έχει διαπιστωθεί ότι ένας αριθμός ασθενών με βρογχικό άσθμα ανθεκτικό στη θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά και κορτικοειδή παρουσίασαν βελτίωση μετά τη διακοπή των φαρμάκων που διεγείρουν τους β₂ αδρενεργικούς υποδοχείς.

Παρά τις προηγούμενες επισημάνσεις η κατάλληλη χρήση των φαρμάκων αυτών είναι ουσιαστική για την αντιμετώπιση των παροξυσμών του βρογχικού άσθματος.

ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ

Ορισμός

Επαγγελματικό βρογχικό άσθμα ονομάζουμε το βρογχικό άσθμα που προκαλείται από υπερευαισθησία σε ουσία που εισπνέεται στον χώρο εργασίας.

Η πρόκληση βρογχικού άσθματος είναι δυνατό να γίνει με διάφορους μηχανισμούς. Ορισμένες ουσίες, όπως π.χ. το SO₂, ασκούν μη ειδική ερεθιστική δράση στους βρόγχους. Στις περιπτώσεις αυτές η εκδήλωση της βρογχικής απόφραξης εξαρτάται από την παρουσία ή όχι υπεραντιδραστικότητας. Άλλες ουσίες, όπως π.χ. η χλωρίνη, μπορεί να δημιουργήσουν βρογχική υπεραντιδραστικότητα και βρογχικό άσθμα. Στις περιπτώσεις αυτές η βαρύτητα της βρογχικής απόφραξης εξαρτάται

Πίνακας 13.7. Μερικές από τις αιτίες που προκαλούν επαγγελματικό βρογχικό άσθμα

Αίτια	Χώροι έκθεσης ή χρήσεις
<i>Βιολογικά</i>	
Ένζυμα του <i>B. subtilis</i>	Βιομηχανία απορρυπαντικών
Πρωτεΐνες ούρων μικρών ζώων (ποντίκια, ινδόχοιροι, κουνέλια)	Ερευνητικά εργαστήρια
Σκόνη σιτηρών (ακάρεα και μύκητες)	Βιομηχανία τροφίμων (αγροκτήματα, μύλοι, φούρνοι)
Κολοφώνιο	Βιομηχανία ηλεκτρικών συσκευών
Ξύλο (σκόνη π.χ. Iroko, W. Red Cedar)	Βιομηχανία επεξεργασίας ξύλου
Φάρμακα (Penicillins, Cephalosporins, Cimetidine)	Βιομηχανία φαρμάκων
<i>Χημικές ουσίες</i>	
2-4 Δι-ισοκυανοτολουόλιο (TDI)	Βιομηχανίες παραγωγής πολυουρεθάνης
Ανυδρίτης φθαλικός ή τριμελλιτικός (TMA)	Βιομηχανίες χρωμάτων, στεγανοποιητικών ή συγκολλητικών ουσιών
Άλατα λευκόχρυσου	Βιομηχανία επεξεργασίας λευκόχρυσου
Πολυαμίνας (τετραμινικό τριαιθυλένιο)	Πλαστικά (ιδίως για συσκευασίες)

από τον βαθμό της έκθεσης. Τέλος, άλλες ουσίες, όπως π.χ. τα άλατα λευκόχρυσου, προκαλούν ειδική ανοσολογική υπεραντιδραστικότητα. Στις περιπτώσεις αυτές σημαντικό ρόλο παίζει η ιδιοσυγκρασία του οργανισμού.

Αίτια

Ο αριθμός των ουσιών που υπάρχουν στους χώρους εργασίας και είναι δυνατό να προκαλέσουν βρογχικό άσθμα είναι μεγάλος και συνεχώς αυξάνεται με τη χρήση νέων υλικών στη βιομηχανία. Μερικές από τις πιο σημαντικές αιτίες επαγγελματικού βρογχικού άσθματος περιλαμβάνονται στον πίνακα 13.7.

Συχνότητα

Αυτή μπορεί να εκτιμηθεί από τον αριθμό των νέων περιπτώσεων βρογχικού άσθματος που εμφανίζονται σε μια προκαθορισμένη περίοδο. Τέτοιες μελέτες είναι ελάχιστες. Στην περίπτωση του TDI διαπιστώθηκε ότι μέσα σε 5 έτη το 4,3% αυτών που εξετάθηκαν στην ουσία αυτή παρουσίασαν βρογχικό άσθμα. Τα συμπτώματα συνήθως εμφανίστηκαν τον πρώτο χρόνο της έκθεσης. Μετάξυ αυτών που εργάστηκαν σε εργοστάσιο επεξεργασίας λευκοχρυσού το 40% εγκατέλειψε την εργασία του σε 18 μήνες λόγω βρογχικού άσθματος. Η συχνότητα του βρογχικού άσθματος είναι μεγάλη μεταξύ εργατών που έρχονται σ' επαφή με κολοφώνιο (22%). Επίσης, το 15% του προσωπικού εργαστηρίων που ασχολούνται με τη φροντίδα πειραματοζώων παρουσίασαν βρογχικό άσθμα.

Παθογενετικοί μηχανισμοί

Οι μελέτες για την ανακάλυψη της παθογένειας του επαγγελματικού άσθματος επικεντρώνονται στην ανακάλυψη ειδικών ανοσολογικών μηχανισμών.

Πράγματι, ειδικά IgE αντισώματα βρέθηκαν με τη μέθοδο RAST στον ορό ατόμων με επαγγελματικό άσθμα από ένζυμα του *B. Subtilis*, πρωτεΐνες ούρων μικρών ζώων και σκόνης σιτηρών.

Παρόμοια IgE αντισώματα, που δρουν έναντι συμπλεγμάτων απτίνης-πρωτεϊνών, διαπιστώθηκαν σε βρογχικό άσθμα από λευκόχρυσο, TMA, φθαλικού ανυδρίτη κ.ά.

Αντίθετα, IgE αντισώματα δεν διαπιστώθηκαν σε βρογχικό άσθμα από TDI και κολοφώνιο. Στην περίπτωση του TDI πιθανώς θεωρείται ο αποκλεισμός των β αδρενεργικών υποδοχέων από την ουσία αυτή και η εκλεκτική εμφάνιση άσθματος σ' εκείνους που έχουν αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα.

Διάγνωση

Η διάγνωση είναι δύσκολη και βασίζεται στη συνεργασία του εργαζόμενου. Η πρώτη προσέγγιση αφορά τη διάγνωση του βρογχικού άσθματος και τη διαπίστωση της σχέσης της βρογχικής απόφραξης με την έκθεση του ατόμου στο περιβάλλον της εργασίας του.

Ειδικές δοκιμασίες που πιστοποιούν τη διάγνωση του επαγγελματικού βρογχικού άσθματος είναι:

1. Η μέτρηση των διακυμάνσεων της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) κάθε 2-3 ώρες επί 10-15 ημέρες. Τα αποτελέσματα των μετρήσεων καταγράφονται και συσχετίζονται με το ιστορικό έκθεσης του ατόμου κατά τη διάρκεια της εργασίας του.
2. Ανοσολογική διερεύνηση. Αυτή γίνεται με δερματικά test ή με την ανίχνευση ειδικών IgE αντισωμάτων έναντι πρωτεϊνικών ή απτινικών αντιγόνων. Η ευαισθησία και η ειδικότητα των δοκιμασιών αυτών, ιδίως των δερματικών test, εξαρτάται από τη φύση των διαφόρων αντιγόνων που προκαλούν το επαγγελματικό άσθμα.
3. Οι εισπνευστικές δοκιμασίες πρόκλησης είναι δυνατό να αποκαλύψουν υπεραντιδραστικότητα έναντι ουσιών που χρησιμοποιούνται στο επάγγελμα του εξεταζόμενου. Έτσι π.χ. βρογχόσπασμος εκλύεται έπειτα από επίστροψη επιφάνειας με υγρό που περιέχει TDI. Επί αρνητικής αντίδρασης, η δοκιμασία επαναλαμβάνεται με υγρό που περιέχει περισσότερο TDI.

Πρόγνωση

Αυτοί που συνεχίζουν την ίδια επαγγελματική ενασχόληση εξακολουθούν να παρουσιάζουν κρίσεις βρογχικού άσθματος. Οι περισσότεροι απ' αυτούς που διακόπτουν την εργασία τους απαλλάσσονται από τα συμπτώματα. Εργάτες που εξακολουθούν να παρουσιάζουν συμπτώματα και αυξημένη βρογχική υπεραντιδραστικότητα συγκαταλέγονται μεταξύ αυτών που παρέμειναν εκτεθειμένοι για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα.

Θεραπεία

Απαραίτητη είναι η απομάκρυνση του πάσχοντος από την περιοχή όπου εκτίθεται στις ουσίες που του προκαλούν το βρογχικό άσθμα. Συνήθως είναι επιβεβλημένη η αλλαγή του επαγγέλματος.

Η αντιμετώπιση της βρογχικής απόφραξης γίνεται όπως σε κάθε βρογχικό άσθμα.

Βυσσίωση

Είναι επαγγελματική πνευμονοπάθεια που εκδηλώνεται με βρογχόσπασμο στους εργάτες που εισπνέουν σκόνη κυρίως κατά τη διάρκεια της βιομηχανικής επεξεργασίας του βαμβακιού, αλλά και του λιναριού, της κάνναβης και της αγαύης (sisal).

Η κλινική εικόνα της πάθησης χαρακτηρίζεται από δύσπνοια και σφίξιμο στο στήθος, τα οποία είναι πιο έντονα, όταν οι εργάτες επανέρχονται στην εργασία τους τη Δευτέρα. Οι εργάτες που ανοίγουν τις μπάλες του βαμβακιού, που συμμετέχουν στις διαδικασίες καθαρισμού του βαμβακιού ή στο καθάρισμα των μηχανών, έχουν περισσότερες πιθανότητες να νοσήσουν.

Η διάγνωση της νόσου προϋποθέτει 5% ελάττωση του FEV₁ κατά τη διάρκεια του ωραρίου εργασίας.

Παρατεταμένη έκθεση σε σκόνη από βαμβάκι προκαλεί, σε σημαντικό αριθμό εργαζομένων, χρόνιο βήχα και μεγαλύτερη ετήσια έκπτωση των αναπνευστικών όγκων και των εκπνευστικών ροών, γεγονός που τους καθιστά σχετικά σύντομα ανάκαμους για εργασία.

Η παθοφυσιολογία της νόσου δεν έχει διευκρινιστεί. Ο βρογχόσπασμος αποδίδεται σε βακτηριακές ενδοτοξίνες που περιέχονται στη σκόνη. Άλλοι αποδίδουν τα αναπνευστικά συμπτώματα στην εισπνοή υδατοδιαλυτών ουσιών, όπως είναι η ισταμίνη και η σεροτονίνη που υπάρχει στη σκόνη από το βαμβάκι.

Οι κυτταρικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόκληση της βρογχικής απόφραξης είναι επίσης άγνωστοι. Η εισπνοή Sodium cromoglycate, ενός φαρμάκου που αναστέλλει την απελευθέρωση μετταβιαστών από τα σιτευτικά κύτταρα, παρεμποδίζει την εκδήλωση του βρογχόσπασμου και υποδηλώνει τη σημασία των κυττάρων αυτών. Άλλοι υποστηρίζουν ότι διάφορες ουσίες, π.χ. οι ενδοτοξίνες, είναι δυνατό να προκαλέσουν συγκέντρωση και ενεργοποίηση ουδετεροφίλων στις αεροφόρους οδούς. Πράγματι η ενδοτοξίνη ενεργοποιεί το συμπλήρωμα C_{5a} που είναι ένας ιδιαίτερα δυναμικός χυμοτακτικός παράγοντας. Τα ουδετερόφιλα προκαλούν σπασμό των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων με μεταβιαστές που είναι παράγωγα της cyclooxygenase και της lipoxygenase.

Η διάγνωση στηρίζεται στα χαρακτηριστικά συμπτώματα και στην ελάττωση του FEV₁ κατά τη διάρκεια της εργασίας. Παρά την ελάττωση των εκπνευστικών ροών ο δείκτης διάχυσης παραμένει φυσιολογικός. Η ακτινογραφία θώρακος είναι επίσης φυσιολογική.

Η θεραπεία συνίσταται στην αποφυγή έκθεσης

και στη λήψη βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων.

Ιδιαίτερη μέριμνα πρέπει να λαμβάνεται στα εργοστάσια για την ελάττωση της σκόνης και την αυτοματοποιημένη επεξεργασία του βαμβακιού, ιδίως στα στάδια εκείνα που παράγεται σκόνη.

Τέλος, κατάλληλη επεξεργασία που αποσκοπεί στο καθάρισμα του βαμβακιού από τις σκόνες πριν μπει στη βιομηχανία, ελαττώνει τον αριθμό των εργατών που παρουσιάζουν προβλήματα.

Βιβλιογραφία

α) Βρογχικό άσθμα

- Anderson SD. Exercise induced asthma. The state of art. *Chest* 1985; 87: 191-5.
- Barnes PJ. The changing face in asthma. *QJ Med* 1987; 63: 659-365.
- Barnes PS, Belvisi MG, Rogers DF. Modulation of neurogenic inflammation: novel approaches to inflammatory disease. *Trends Pharmacol Sci* 1990; 11: 185-9.
- Barnes PJ, Rodger IW, Thomson NC, ed. *Asthma: mechanisms and therapy*. London: Academic Press, 1988.
- Bleecker ER. Airway reactivity and asthma; significance and treatment. *J Allergy Clin Immun* 1985; 75: 21-4.
- British Thoracic Society. Guidelines to the management of asthma in adults. I Chronic persistent asthma. *Br Med J* 1990; 301: 651-3.
- British Thoracic Society. Guidelines to the management of asthma in adults: Acute severe asthma. *Br Med J* 1990; 301: 797-800.
- Burge P. Single and serial measurements of lung function in the diagnosis. *Eur J Resp Dis* 1982; 63 (Suppl) 123: 47-59.
- Carroll MP, Gratton C, Holgate ST. Inflammation and inflammatory mediators in asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, eds. *Asthma*. 3rd ed. London: Chapman-Hall Medical, 1992: 182.
- Chan-Yeung M, Lam S. Occupational asthma. *Am Rev Resp Dis* 1986; 133: 686-703.
- Cherniack RM. *Current respiratory therapy*. BC Decker Inc, 1989.
- Clark TJH. *Steroids in Asthma*. NY: AIDS Press, 1983.
- Clark TJH, Godfrey S. *Asthma*. 3rd ed. London: Chapman-Hall Medical, 1992.
- Denning DW, O'Driscoll BR, et al. The link between fungi and severe asthma: a summary of evidence. *Eur Resp J* 2006; 27: 615-626.
- De Toit JJ, Salome CM, Wollcock AJ. Inhaled corticosteroids reduce the severity of bronchial responsiveness in asthma, but oral theophylline does not. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 1174-8.
- De Vries K. Clinical significance of bronchial hyperactivity. In: Nadel J, Pauwels S, Suashell PD, eds. *Bronchial hyperactivity: normal and abnormal control, assesment and therapy*. Oxford: Blackwell, 1988: 359.
- Expert Panel Report 2 1997. Guidelines for diagnosis and management of asthma. NIH Publication No 97-4051.
- Frossard N, Rhoden KJ, Barnes PJ. Influence of epithelium on guinea pig airway responses to tachykinins: role of endopeptidase and cyclooxygenase. *J Pharm Exp Ther* 1989; 248: 292-9.
- Global strategy for asthma management and prevention. In: NH National Institute of Health, Lung and Blood Institute editor. 1998; NHLBI/WHO Workshop report.
- Grandordy B, Rhoden K, Barnes PJ. Effects of protein kinase C activation on adrenoceptors in airway smooth muscle. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 29: 171-179.
- Hall IP. Pharmacogenetics of asthma. *Eur Resp J* 2000; 15: 449-451.
- Holgate ST. *The role of inflammatory processes in airway hyperresponsiveness*. Blackwell, 1989.
- ISAAC Steering Committee Worldwide Variation in prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinocojunctivitis and atopic eczema. *Lancet* 1998; 351: 1225-32.
- Jenne JW, Murphy S, eds. *Drug therapy for asthma: research and clinical practice*. Lung biology in health and disease series. Vol. 51. New York: Marcel Dekker, 1987.
- Kay AB. Asthma and inflammation. *J All Clin Immunol* 1991; 87: 893-910.
- Kelly WSW, Hudson I, Raven J, et al. Childhood asthma and adult lung function. *Am Rev Resp Dis* 1988; 138: 26-30.
- Laitinen LA, Laitinen A. Mucosa inflammation and brochial hyperactivity. *Eur Resp J* 1988; 5: 488-9.
- Leader J. Aspirin sensitivity in asthma. *Br Med J* 1980; 2: 958-9.
- Littenberg B, Gluck EH. A controlled trial of methylprednisolone in emergency treatment of acute asthma. *N Engl J Med* 1986; 314: 150-2.
- Murray J, Nadel I. *Textbook of Respiratory Medicine*. W.B. Saunders Co, 2000.
- Nadel J. Inflammation and asthma. *J All Clin Immun* 1984; 73: 651-3.
- O'Byrne PM, Dolovich J, Hargreave FE. Late asthmatic response. *Am Rev Resp Dis* 1987; 136: 740-51.

- Oertel HL, Kaliner MA.* The biological activity of mast cell granules. III Purification of inflammatory factors of anaphylaxis (IF-A) responsible for causing late-phase reaction. *J Immunol* 1981; 112: 1398-402.
- Pauwels R, Fabbri LM, Barnes PJ.* Long term management of persistent asthma in adults: In: *Asthma, European Resp Monograph* 2003; 8: 376-395.
- Stenius-Aarniala B.* The role of infection in asthma. *Chest* 1987; 91: 1575-605.
- Street NE, Mamann TR.* Functional diversity of T lymphocytes due to secretion of different cytokine patterns. *FASEB* 1991; 5: 171-7.
- Sears AIR.* Asthma mortality: a review of recent experience in New Zealand. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 319-25.
- Simmons DH.* *Current Pulmonology.* Chicago: Year Book Med Publ., 1990.
- Tattersfield AE, Knox AJ, et al.* Asthma. *Lancet* 2002; 360: 1313-22.
- Tovey ER, Chapman MD, et al.* The distribution of dust mite allergen in the house of patients with asthma. *Am Rev Resp Dis* 1981; 124: 630-5.
- Wardlaw AJ, Kay AB.* The role of the eosinophil in the pathogenesis of asthma. *Allergy* 1987; 42: 321-35.
- β) *Επαγγελματικό βρογχικό άσθμα*
- Burg PS.* Occupation and environmental asthma. In: Clark TJH, Godfrey S, Lee TH, eds. *Asthma.* 3rd ed. London: Chapman Hall, 1992.
- Burge PS.* Problems in the diagnosis of occupational asthma. *Br J Dis Chest* 1987; 81: 105-15.
- Darke CS, Knowelden J, et al.* Respiratory disease of workers harvesting grain. *Thorax* 1976; 31: 294-302.
- Davies RJ.* Respiratory hypersensitivity to diisocyanates. *Clin Allergy Immunol* 1984; 4: 103-124.
- Morgan WKC.* Byssinosis and related conditions. In: Morgan WKC, Seaton A, ed. *Occupation lung disease.* Philadelphia: Saunders Co, 1975: 274.
- Newman Taylor AJ.* Occupational asthma. In: Flenley D, Petty T, eds. *Recent advances in respiratory medicine.* London: Churchill Livingstone, 1983: 91.
- Rylander R, Haglund P, et al.* Endotoxin in cotton dust and its effect on respiratory failure. *Am Rev Resp Dis* 1985; 131: 209-216.
-