

Τ.Ε.Ι. ΠΑΤΡΩΝ
ΣΧΟΛΗ: Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

*"Η σημασία της σωστής χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων
φαρμάκων στη θεραπεία του βρογχικού άσθματος και της Χ.Α.Π."*



ΕΙΣΗΓΗΤΗΣ

DR ΚΙΤΡΟΥ ΜΙΧΑΗΛ MD

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ

ΦΙΛΙΠΠΟΠΟΥΛΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΠΑΤΡΑ, ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ 2001

APR 1962
123456789 = 361

*Αφιερωμένο στους γονείς μου
με ευγνωμοσύνη και σεβασμό
και στους πνευματικούς μου συμπαραστάτες
και καθοδηγητές*

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

| | |
|--|---|
| Συντηρητική φαρμακευτική αγωγή ασθενών με βρογχικό άσθμα και Χ Α. Π. | 1 |
| Εισαγωγή | 7 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

| | |
|---|---|
| Κατηγορίες φαρμάκων χορηγούμενων με τη μορφή εισπνοών | 8 |
|---|---|

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

| | |
|--|----|
| Συσκευές εισπνεομένων φαρμάκων και ο τρόπος λειτουργίας τους | 11 |
| 3.1 α. Εισπνεόμενοι β ₂ -διεγέρτες | 11 |
| 3.1 β. Τρόπος δράσης των β ₂ -διεγερτών | 13 |
| 3.1 γ. Τρόπος χορήγησης των β ₂ -διεγερτών | 13 |
| 3.1 δ. Παρενέργειες των β ₂ -διεγερτών | 25 |
| 3.2. Αντιχολινεργικά φάρμακα | 26 |
| 3.3 α. Βρωμιούχο ιπρατρόπιο | 28 |
| 3.3 β. Τρόπος χορήγησης του βρωμιούχου ιπρατρόπιου | 29 |
| 3.3 γ. Δόσεις του βρωμιούχου ιπρατρόπιου | 29 |
| 3.3 δ. Παρενέργειες του βρωμιούχου ιπρατρόπιου | 29 |

| | Σελ. |
|---|-------------|
| 3.4.α. Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή | 30 |
| 3.4.β. Τρόπος χορήγησης | 32 |
| 3.4.γ. Δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών | 32 |
| 3.4.δ. Παρενέργειες των κορτικοστεροειδών | 33 |
| 3.5. Δινατριούχος χρωμογλυκίνη (Lomudal) | 35 |
| 3.6. Νετροχρωμίλη (Nedocromil) (Tilade R) | 36 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

| | |
|---|----|
| Σημασία της σωστής χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων | 38 |
|---|----|

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

| | |
|---|----|
| Ανατομική και Παθοφυσιολογία της θεραπείας με Aerosol | 45 |
| 5.1. Θεραπεία Aerosol | 49 |
| 5.2. Εναπόθεση Aerosol | 52 |
| 5.3. Εναπόθεση των Aerosol σε πνευμονικά νοσήματα | 57 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

| | |
|--|----|
| Διαφορετικές τεχνικές χορήγησης Aerosol στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα | 59 |
| 6.1. Περίληψη | 59 |
| 6.2. Εισαγωγή | 59 |
| 6.3. Συσκευές που χρησιμοποιούνται στην κλινική καθημερινή πράξη | 61 |

| | Σελ. |
|--|-------------|
| 6.3 α. Νεφελοποιητές | 61 |
| 6.3 β. Πεπιεσμένα Aerosol (Aerosol υπό πίεση) | 62 |
| 6.3 γ. Aerosol υπό μορφή σκόνης (Rot Aerolin+Rot Becotide+ Aerolizer foradil) | 64 |
| 6.4. Συζήτηση | 65 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο

Δημιουργία μικρό Aerosol ικανών για εναπόθεση στους

| | |
|-------------------------|----|
| περιφερικούς αεραγωγούς | 67 |
| 7.1. Περίληψη | 67 |
| 7.2. Εισαγωγή | 68 |
| 7.3. Μέθοδος | 69 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8ο

Μεταφορά σωματιδίων στην επιφάνεια των ανθρώπινων αεραγωγών

| | |
|---|-----|
| 8.1. Περίληψη | 73 |
| 8.2. Εισαγωγή | 75 |
| 8.3. Σωματιδιακή μεταφορά κατά τη διάρκεια της στοματικής αναπνοής | 76 |
| 8.3 α. Περιοχική εναπόθεση | 87 |
| 8.3 β. Περιοχικές αποδόσεις | 90 |
| 8.4. Σωματιδιακή μεταφορά κατά τη διάρκεια της ρινικής αναπνοής | 97 |
| 8.4 α. Ολική εναπόθεση | 100 |
| 8.4 β. Ρινική εναπόθεση | 101 |

| | Σελ. |
|----------------------------|-------------|
| 8.4.γ. Περιοχική εναπόθεση | 102 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9ο

| | |
|---|-----|
| Εναπόθεση φαρμάκων που περιέχονται υπό πίεση σε εισπνεόμενα Aerosol | 103 |
|---|-----|

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10ο

| | |
|--|-----|
| Δυνατότητες των διαφόρων μοντέλων Aerosol στην εναπόθεση με ραδιοσημασμένα Aerosol υπό πίεση | 104 |
| 10.1. Εισαγωγή | 105 |
| 10.2. Συζήτηση | 106 |

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11ο

| | |
|--|-----|
| Φαρμακοκινητικές Μελέτες με τα εισπνεόμενα φάρμακα | 108 |
| 11.1. Οι in vitro μελέτες | 108 |
| 11.2. Οι in vivo μελέτες | 109 |

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

| | |
|-----------------------------|-----|
| 1. Σκοπός της μελέτης | 113 |
| 2. Υλικό | 114 |
| 3. Στατιστική - Μεθοδολογία | 115 |
| 4. Αποτελέσματα | 116 |
| 5. Συζήτηση | 137 |
| 6. Περίληψη | 140 |

Σελ.

Βιβλιογραφία

142

Παράρτημα

150

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Είναι αναμφισβήτητο ότι το άσθμα αποτελεί μια από τις πιο συχνές παθήσεις που συναντάμε στην καθημερινή κλινική πράξη.¹ Η επίπτωση, η νοσηρότητα και η θνησιμότητα παρουσιάζουν ιδιαίτερη αύξηση ανεξάρτητα από τις αναγνωρισμένες προόδους κατανόησης των παθογενετικών μηχανισμών του άσθματος και της κλινικής φαρμακολογίας την τελευταία 20ετία.² Πιθανές αιτίες της αυξημένης επίπτωσης του άσθματος είναι η μεταβολή της αντιγονικής σύστασης του περιβάλλοντος ή ρύπανση της ατμόσφαιρας.

Δεν είναι λίγοι εκείνοι οι ερευνητές που υποστηρίζουν, ότι ένα ικανό ποσοστό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας από το άσθμα θα μπορούσε να περιορισθεί, εάν η νόσος αντιμετωπιζόταν πιο συχνά και πιο συστηματικά στο επίπεδο της κλινικής πράξης, αλλά και εάν η ανταπόκριση των ασθενών στις ιατρικές οδηγίες και στα διάφορα θεραπευτικά σχήματα, μπορούσε να βελτιωθεί με διάφορους τρόπους.³

Στη συγκεκριμένη εργασία γίνεται ανασκόπηση στις θεραπευτικές προσεγγίσεις που αφορούν τη θεραπευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος και της ΧΑΠ (Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια). Ερευνάται κατά πόσο γίνεται σωστά, συστηματικά και αποτελεσματικά η χρήση των φαρμάκων και η εκτέλεση των ιατρικών οδηγιών από τους ίδιους τους ασθενείς.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο

Συντηρητική φαρμακευτική αγωγή ασθενών με βρογχικό άσθμα και Χ Α Π

Ο ιατρός και το νοσηλευτικό προσωπικό αμέσως μετά τη διάγνωση θα πρέπει ν' αφιερώσουν αρκετό χρόνο, προκειμένου να ενημερώσουν τον ασθενή για τη νόσο του. Εάν ο ασθενής κατανοήσει από την αρχή την πορεία της νόσου, τότε και η περαιτέρω αντιμετώπιση, θα είναι ευκολότερη και πιο αποτελεσματική.⁴

Το ασθματικό άτομο πρέπει να γνωρίζει ότι η πορεία της νόσου μεταβάλλεται χωρίς ν' ακολουθεί ορισμένο χρονοδιάγραμμα και ότι η νόσος έχει την τάση της αυτόματης "υποχώρησης". Στον ασθενή πρέπει να δοθεί η σιγουριά για μια φυσιολογική ζωή, εκτός από τις περιόδους παροξύνσεως της νόσου που και αυτές θ' αντιμετωπίζονται με επιτυχία, εφαρμόζοντας την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Το άγχος της παροξύνσεως περιορίζεται, όταν ο ασθενής πεισθεί για την αποτελεσματικότητα της προληπτικής αγωγής.⁴

Εάν ο ασθματικός είναι παιδί, θα του τονίζεται ότι μπορεί να παρακολουθεί κανονικά το σχολείο του και να σπουδάσει ό,τι θέλει. Επίσης ότι μπορεί να συμμετέχει στα παιχνίδια και στις σωματικές γυμναστικές ασκήσεις. Βέβαια εάν τα παιχνίδια ή οι ασκήσεις προκαλούν συμπτώματα θα πρέπει να προηγείται προφυλακτική λήψη φαρμάκων.

Τα παιδιά που έχουν κλίση στον αθλητισμό, πρέπει να ενθαρρύνονται. Το κολύμπι γίνεται πολύ καλά ανεκτό από τα ασθματικά παιδιά και αυτό πιθανότατα οφείλεται στον υψηλό βαθμό υγρασίας που έχει ο εισπνεόμενος αέρας.

Στα κορίτσια πρέπει να γίνεται κατανοητό, ότι το άσθμα δεν είναι απαγορευτικό για την κύηση ακόμα και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η

πλειοψηφία των ασθματικών θεραπευτικών παραγόντων, που χορηγούνται δεν βλάπτουν ούτε το έμβρυο, ούτε τις εγκυμονούσες.⁴

Είναι επίσης καλό να τονίζεται στα ασθματικά άτομα, ότι οι πιθανότητες να γεννηθεί ασθματικό παιδί από ασθματικούς γονείς είναι μεγαλύτερες από αυτές που ισχύουν για το γενικό πληθυσμό. Ακόμη μια και η σεξουαλική επικοινωνία απαιτεί σημαντική σωματική άσκηση, μπορεί να οδηγεί στην εμφάνιση βρογχόσπασμου. Οι ασθενείς θα πρέπει σε αυτές τις περιπτώσεις να λαμβάνουν εισπνοές Β₂-διεγερτών, ή δινατριούχου χρωμογλυκίνης. Με αυτό τον τρόπο ο βρογχόσπασμος προλαμβάνεται και το άτομο έχει αυτοπεποίθηση στις σχέσεις του με το άλλο φύλο.⁵

Τα ασθματικά άτομα πρέπει να γνωρίζουν ότι ο συχνός και σχολαστικός καθαρισμός του σπιτιού και ιδίως του υπνοδωματίου, όταν υπάρχει ευαισθησία στη σκόνη του σπιτιού, καθώς και η συχνή αλλαγή κλινοσκεπασμάτων που πρέπει να είναι καλά πλυμένα και η αποφυγή μαξιλαριών από φτερά βοηθά στην πρόληψη των ασθματικών κρίσεων. Εδώ θα πρέπει να τονισθεί, ότι ο καθαρισμός της σκόνης του σπιτιού πρέπει να γίνεται με αναρροφητική αντλία (ηλεκτρική σκούπα) και όχι με τρόπο που να αυξάνεται η ποσότητα της αιωρούμενης σκόνης μέσα στα δωμάτια.⁵

Βέβαια, την καλύτερη λύση θ' αποτελούσε η πλήρης καταστροφή των ακάρεων και ζωυφίων που τροφοδοτούν συνεχώς τη σκόνη των σπιτιών με αλλεργιογόνα αλλά προς το παρόν αυτό δεν είναι απολύτως εφικτό παρά το γεγονός ότι κυκλοφορούν στην αγορά διάφορα ακαρεοκτόνα spray (ACARDUST, κ.λ.π.).⁵

Επίσης τα κατοικίδια ζώα θα πρέπει ν' απομακρύνονται από το σπίτι, αν υπάρχει ευαισθησία στο τρίχωμα ή άλλα προϊόντα τους.

Στην περίπτωση που οι παροξύνσεις σχετίζονται με την εργασία του ασθενούς, καλό είναι ο ασθματικός ν' αλλάζει εργασία ή και τόπο εργασίας. Σε αυτό το σημείο χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή και τέτοια σύσταση στον ασθματικό ασθενή, εφ' όσον υπάρχει απόλυτη σιγουριά ότι για τις παροξύνσεις ευθύνεται η εργασία ή το περιβάλλον της εργασίας.⁵

Τελευταία αναφέρεται, ότι σε μερικούς ασθενείς με άσθμα οι παροξύνσεις μπορεί να οφείλονται σε ουσίες που περιέχονται στις λαμβανόμενες τροφές. Σύμφωνα με μελέτες 10% των παιδιών με χρόνια βρογχικό άσθμα, βελτιώνεται με τον κατάλληλο περιορισμό των λαμβανόμενων ουσιών με τις τροφές. Οι ουσίες που ενοχοποιούνται και που υπάρχουν στις λαμβανόμενες τροφές είναι η αλκοόλη, το SO₂, διάφορα συντηρητικά ή χρώματα. Επίσης αναφέρονται η τρυπτοφάνη και τα λιπαρά οξέα που περιέχονται στις τροφές.⁵

Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να διαθέτουν αρκετό χρόνο για την εκπαίδευση των ασθματικών στη χρήση των εισπνεομένων φαρμάκων. Είναι λάθος ο ασθενής να παίρνει μόνο μια ιατρική συνταγή και να καταφεύγει στον φαρμακοποιό για τις οδηγίες χρήσης, γιατί τις περισσότερες φορές ο τελευταίος δεν είναι επαρκώς ενημερωμένος.

Δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις, που διάφοροι ασθενείς θέλουν να δοκιμάσουν εναλλακτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση της νόσου τους, όπως είναι η ομοιοπαθητική, ο βελονισμός, η ύπνωση κ.λ.π. Σε αυτές τις περιπτώσεις το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει να βλέπει με συμπάθεια και κατανόηση τους ασθενείς αυτούς που συνήθως έχουν χρόνια βασανιστικό πρόβλημα με τη νόσο τους ή "φοβούνται" τη συχνή χορήγηση των συμβατικών φαρμάκων. Χωρίς να εναντιώνονται σε αυτούς, θα πρέπει με ευγένεια να τους εξηγούν ότι μπορεί να εφαρμόσουν όποια μέθοδο θέλουν για τη θεραπεία τους.

όμως πρέπει με υπομονή να τους γίνονται σαφείς οι κίνδυνοι από διακοπή της θεραπείας που κάνουν. Πρέπει ακόμα να τονίζεται στους ασθενείς, ότι η μη ανταπόκρισή τους σ' ένα θεραπευτικό σχήμα με κανένα τρόπο δεν σημαίνει και αποτυχία της θεραπείας. Συνήθως απαιτείται προσπάθεια για εξατομίκευση της θεραπείας και των θεραπευτικών δόσεων μια και κάθε ασθματικός ασθενής είναι ένας διαφορετικός ασθενής και επιπλέον στον ίδιο ασθενή η νόσος δεν έχει σταθερή πορεία.⁵

Κατά τα τελευταία χρόνια η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) συγκεντρώνει το έντονο ενδιαφέρον της ιατρικής κοινότητας.⁶ Απαρτίζεται από μια ετερογενή ομάδα παθολογικών διαταραχών που οδηγούν σε χρόνια, εν πολλοίς μη αναστρέψιμη μείωση της μέγιστης εκπνευστικής ροής και του δυναμικά εκπνεόμενου όγκου αέρα. Με την πάροδο των ετών αυτή η μείωση της ροής του αέρα επιδεινώνεται κατά τρόπο βραδύ και βαθμιαίο.⁶

Πρωταρχικοί στόχοι της θεραπευτικής αντιμετώπισης της ΧΑΠ είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αύξηση της επιβίωσης. Αυτοί βέβαια επιτυγχάνονται μέσα από τη βελτίωση των συμπτωμάτων και την ανακοπή ή επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου. Άλλοι, εξίσου σημαντικοί στόχοι είναι η πρόληψη και θεραπεία των επιπλοκών της νόσου, αλλά και της εφαρμοζόμενης αγωγής.⁷

Τα θεραπευτικά μέσα που διαθέτουμε για την επίτευξη αυτών των στόχων είναι πολλά και ποικίλα (Πίνακας 1). Έχοντας υπόψη τα βιβλιογραφικά δεδομένα που αφορούν στο σύνολο των θεραπευτικών μέσων που διαθέτουμε μπορούμε να πούμε τα ακόλουθα:

1) Η διακοπή του καπνίσματος είναι το μόνο μέσο που επιβραδύνει τον ρυθμό εξέλιξης της νόσου.

2) Η μακροχρόνια οξυγονοθεραπεία αυξάνει σαφώς την επιβίωση των ασθενών με σοβαρή ΧΑΠ.

3) Η φαρμακευτική αγωγή και η αναπνευστική αποκατάσταση βελτιώνουν την ποιότητα ζωής. (Πίνακας 2)

Η χάραξη της φαρμακευτικής στρατηγικής γίνεται με γνώμονα κυρίως παραμέτρους, τη συμπτωματολογία του ασθενούς και τη βαρύτητα της νόσου όπως αυτή εκτιμάται κυρίως λειτουργικά.⁸

Πίνακας 1: Θεραπευτικά μέσα στη ΧΑΠ

-
- Διακοπή καπνίσματος
 - Φαρμακευτική αγωγή
 - Βρογχοδιασταλτικά
 - Κορτικοειδή
 - Αντιβιοτικά
 - Βλεννολυτικά
 - Αντιοξειδωτικά
 - Διεγερτικά της αναπνοής
 - Αγγειοδιασταλτικά
 - Διουρητικά
 - Οξυγονοθεραπεία
 - Εμβολιασμοί
 - Μηχανική υποστήριξη της αναπνοής
 - Αναπνευστική αποκατάσταση
 - Χειρουργική
-

Πίνακας 2: Αποτελεσματικότητα θεραπευτικών μέσων στη ΧΑΠ

-
- Διακοπή καπνίσματος
 - ⇒Επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου
 - Οξυγονοθεραπεία
 - ⇒Αύξηση της επιβίωσης
 - Φαρμακευτική αγωγή
 - Αναπνευστική αποκατάσταση
 - ⇒Βελτίωση ποιότητας ζωής
-

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η εισπνοοθεραπεία είναι τόσο παλιά, όσο και η ιατρική αντίληψη περί βρογχικών παθήσεων. Ήδη από τον 2ο μ.Χ. αιώνα, ο Κλαύδιος Γαληνός, ο Έλληνας γιατρός του Ρωμαίου αυτοκράτορα Σεπτίμιου Σεβήρου, συνέστηνε σε ασθενείς με βρογχοπάθειες εισπνοές των θειούχων αναθυμιάσεων από τις παρυφές του Βεζούβιου. Έκτοτε, προτάθηκαν διάφορες μορφές εισπνοοθεραπείας: εισπνοές καπνών, αναθυμιάσεων από ιαματικές πηγές κ.α.⁹ Τον 19ο αιώνα έγινε συστηματική η εισπνοή καπνού από το φυτό *datura stramonium*, που λόγω της παρουσίας αντιχολινεργικών ουσιών δρα σαν βρογχοδιασταλτική ουσία. Την ίδια εποχή, στο Βερολίνο, προτείνεται η εισπνοή ατμών πίσσας για τη θεραπεία της φυματίωσης. Το 1859, παρουσιάζεται στη Γαλλία ο πρώτος νεφελοποιητής. Στα εργαστήρια των μεγάλων φυσιολόγων της αναπνοής του 20ου αιώνα, του Stevens, του Dautrebande και του Tiffeneau, μεταξύ 1930 και 1945, τελειοποιήθηκαν οι εισπνευστικές συσκευές, έτσι ώστε να επιτευχθεί ένας διπλός στόχος: η χορήγηση εισπνεομένων φαρμάκων και η χορήγηση ουσιών για δοκιμασίες βρογχικών προκλήσεων (ακετυλχολίνη, μεταχολίνη, ισταμίνη κ.α.). Μετά το 1956, η διεθνής φαρμακοποία υιοθέτησε την εισπνοοθεραπεία μέσω ειδικών, εύχρηστων, εισπνευστικών συσκευών σαν τη μέθοδο εκλογής για τη χορήγηση φαρμάκων στο ανθρώπινο τραχειοβρογχικό δέντρο. Ο κύριος εκπρόσωπος αυτών των συσκευών υπήρξε η εισπνευστική συσκευή υπολογισμένης δόσης (MDI, metered dose inhaler).⁹

Έτι δε κυριωτέρα περί την απεργασίαν των όψεων ή του σκευοποιού τέχνη της των ποιητών έστιν.

Αριστοτέλης, Περί Ποιητικής

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο

Κατηγορίες φαρμάκων χορηγούμενων με τη μορφή εισπνοών

Τα εισπνεόμενα φάρμακα αποτελούν "ακρογωνιαίο λίθο" στη θεραπεία του άσθματος και χρησιμοποιούνται για την πρόληψη (ρυθμιστικά) ή τον έλεγχο των συμπτωμάτων στην οξεία φάση του άσθματος (ανακουφιστικά).¹⁰

Τα ρυθμιστικά φάρμακα λαμβάνονται καθημερινά σε μακροχρόνια χρήση με σκοπό τον έλεγχο της ασθματικής φλεγμονής. Στην κατηγορία των εισπνεόμενων ρυθμιστικών φαρμάκων περιλαμβάνονται τα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (β_2 -διεγέρτες μακράς δράσης), τα κορτικοστεροειδή, η νατριούχος χρωμολυκίνη και η νατριούχος Νεδοχρωμίλη.

Στα ανακουφιστικά φάρμακα περιλαμβάνονται βρογχοδιασταλτικά ταχείας δράσης, που λύουν το βρογχόσπασμο και ελέγχουν τα συνοδά συμπτώματα (βήχας, συσφιγκτικά ενοχλήματα, συρίττουσα αναπνοή). Στην κατηγορία των εισπνεόμενων ανακουφιστικών φαρμάκων υπάγονται οι β_2 -διεγέρτες βραχείας δράσης και τα αντιχολινεργικά.¹⁰

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ στις οδηγίες για την αντιμετώπιση και πρόληψη του άσθματος (Global Initiative for Asthma - GINA) προτείνουν τα εισπνεόμενα φάρμακα σε όλες τις βαθμίδες βαρύτητας του άσθματος ως κύρια φάρμακα της αντιασθματικής αγωγής. (Πίν. 1).¹⁰

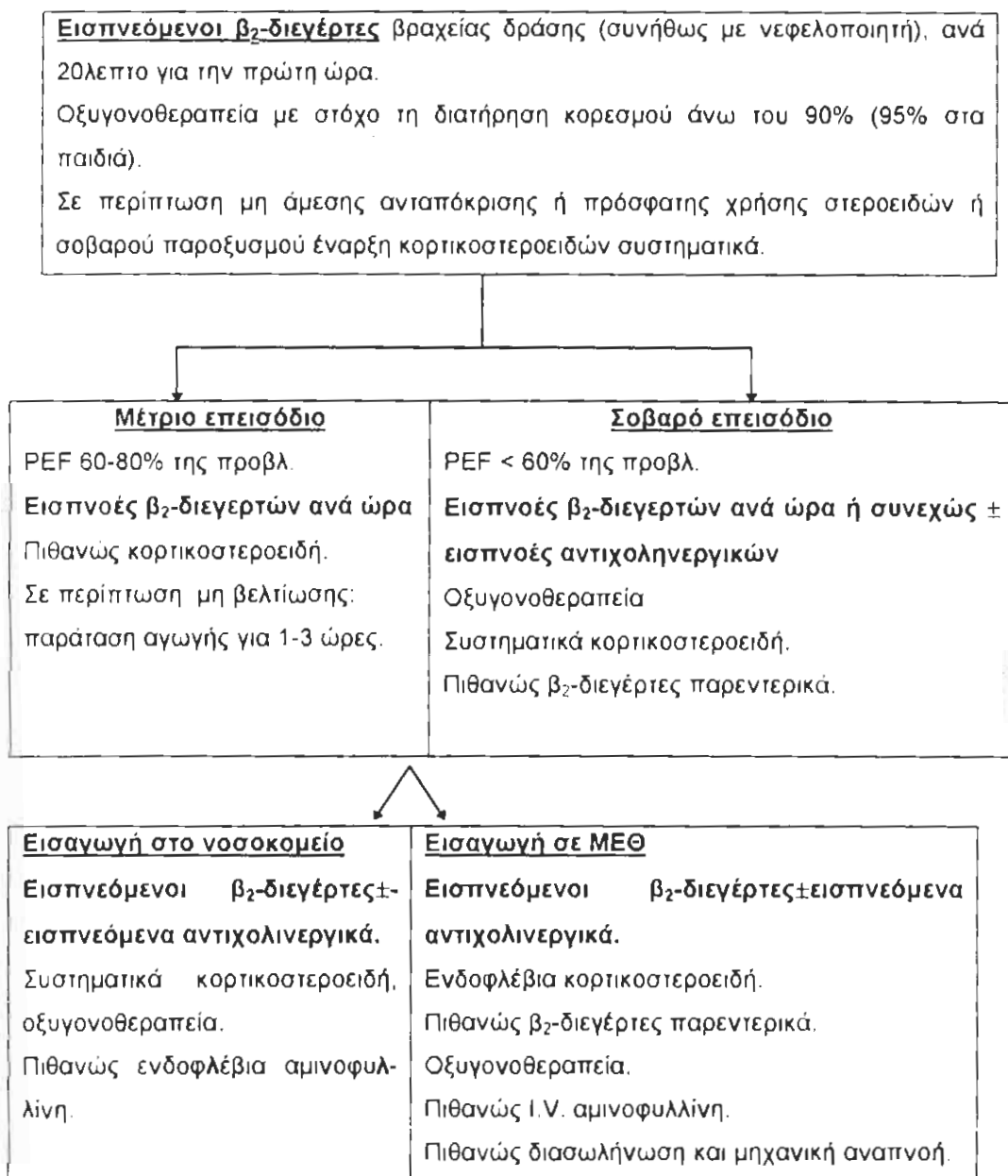
Πίνακας 1: Μακροπρόθεσμη αντιμετώπιση του άσθματος (ταξινόμηση GINA)

| | |
|--|--|
| <p>Βαθμίδα 1. Διαλείπον άσθμα</p> | <p>Ανακουφιστικά φάρμακα: Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης: <u>εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες</u> ανάλογα με τις ανάγκες (όχι συχνότερα από μια φορά την εβδομάδα). <u>Εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες</u> ή κρομογλυκίνη προ της άσκησης ή της πιθανής επαφής με αλλεργιογόνο.</p> |
| <p>Βαθμίδα 2. Ήπιο επιμένον άσθμα</p> <p>Ρυθμιστικά φάρμακα Καθημερινή αγωγή</p> <p>Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (200-500 mcg) ή κρομογλυκίνη ή νεδοκρογλυκίνη. Εάν χρειάζεται αύξηση της δόσης των εισπνεομένων κορτικοστεροειδών 500-800 mcg ή και εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης για τον έλεγχο των νυκτερινών συμπτωμάτων και/ή από το στόμα βραδείας αποδέσμευσης θεοφυλλίνη.</p> | <p>Ανακουφιστικά φάρμακα: Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης.</p> <p>Εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες. Ανάλογα με τις ανάγκες (όχι συχνότερα από 3-4 φορές την ημέρα).</p> |
| <p>Βαθμίδα 3. Μέτριο επιμένον άσθμα</p> <p>Ρυθμιστικά φάρμακα Καθημερινή αγωγή.</p> <p>Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (800-2000 mcg) - Βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (β₂-διεγέρτες μακράς δράσης σε εισπνοές και/ή θεοφυλλίνη βραδείας αποδέσμευσης).</p> | <p>Ανακουφιστικά φάρμακα Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης.</p> <p>Εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες Ανάλογα με τις ανάγκες (όχι συχνότερα από 3-4 φορές την ημέρα).</p> |
| <p>Βαθμίδα 4. Σοβαρό επιμένον άσθμα</p> <p>Ρυθμιστικά φάρμακα Καθημερινή αγωγή.</p> <p>Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή (>800-2000 mcg) - Βρογχοδιασταλτικά μακράς δράσης (β₂-διεγέρτες μακράς δράσης σε εισπνοές και/ή από το στόμα θεοφυλλίνη βραδείας αποδέσμευσης). Κορτικοστεροειδή από το στόμα (μακροπρόθεσμα).</p> | <p>Ανακουφιστικά φάρμακα Βρογχοδιασταλτικά βραχείας δράσης.</p> <p>Εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες Ανάλογα με τις ανάγκες.</p> |

Ο ρόλος των εισπνεόμενων φαρμάκων είναι ιδιαίτερα σημαντικός στην αντιμετώπιση των παροξυσμών του άσθματος στο σπίτι και το νοσοκομείο. Η αντιμετώπιση των παροξυσμών βασίζεται κυρίως στην επανειλημμένη χορήγηση

εισπνεόμενων β_2 -διεγερτών βραχείας δράσης και εάν χρειάζεται έγκαιρη έναρξη κορτικοστεροειδών από το στόμα ή παρεντερικά¹⁰ (Πιν. 2).

Πίνακας 2. Η αντιμετώπιση των παροξυσμών στο νοσοκομείο



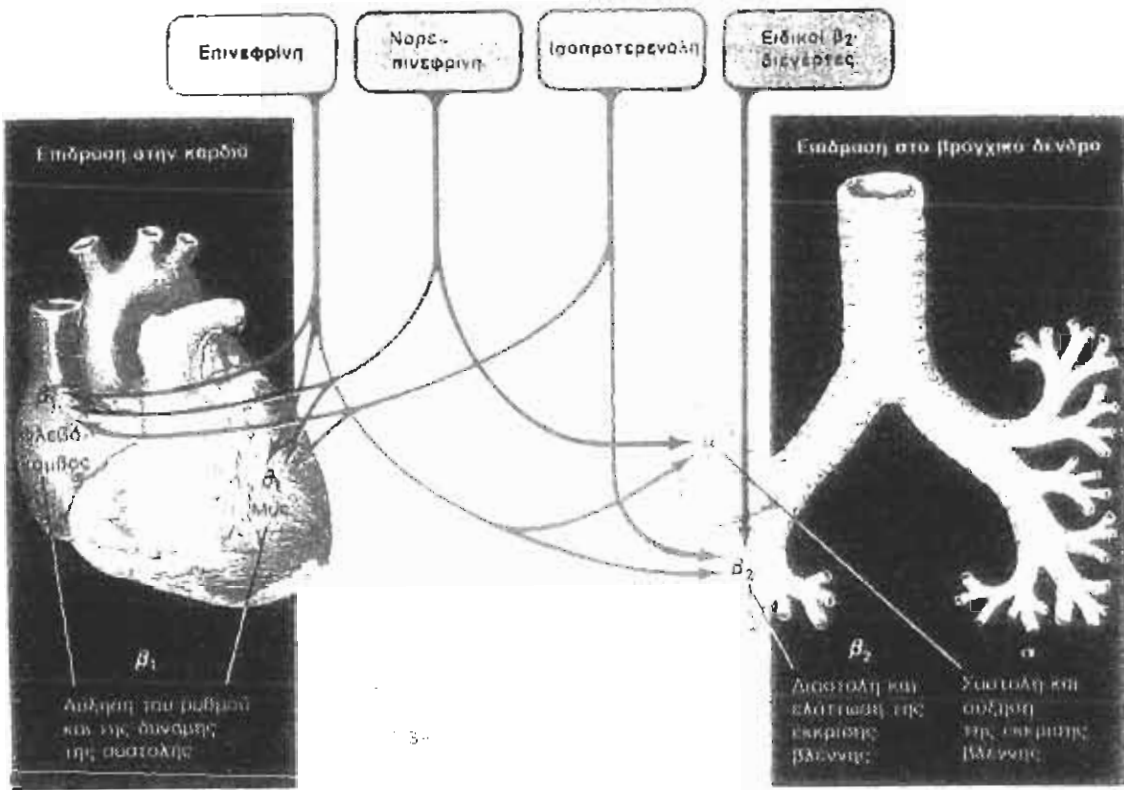
Όπως προκύπτει από τους παραπάνω πίνακες 1 και 2 οι σημαντικότερες ομάδες των εισπνεόμενων φαρμάκων στο άσθμα είναι:

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο

Συσκευές εισπνεομένων φαρμάκων και ο τρόπος λειτουργίας τους

3.1.α. ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΟΙ β_2 -ΔΙΕΓΕΡΤΕΣ

Οι β_2 -διεγέρτες αποτελούν την πιο ισχυρή και ταχέως δρώσα ομάδα των βρογχοδιασταλτικών, η οποία κυριαρχεί στη σύγχρονη θεραπεία του άσθματος και ανήκουν στη μεγάλη ομάδα των αδρενεργικών αγωνιστών.⁹ (Εικόνα 1)

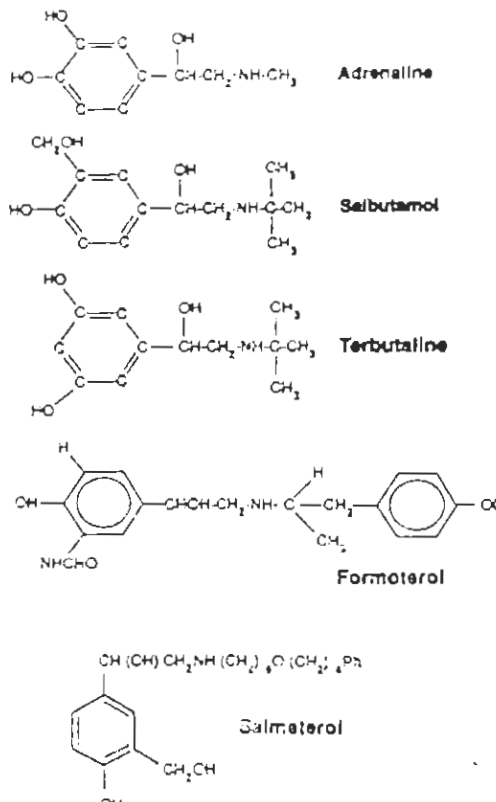


Εικόνα 1: Η δράση των κατεχολαμίνων στους α και β υποδοχείς της καρδιάς και του βρογχικού δένδρου

Στις αρχές του 1940 οι αδρενεργικοί διεγέρτες (εφεδρίνη, αδρεναλίνη, ισοπρεναλίνη) χρησιμοποιήθηκαν στη θεραπεία του άσθματος, όμως οι γνώσεις μας για το μηχανισμό δράσης των φαρμάκων ήταν ελάχιστες μέχρι το 1948. Ήταν η

εποχή κατά την οποία ο Ahlquist περιέγραψε δύο διαφορετικούς τύπους αδρενεργικών υποδοχέων, α και β. Η εισαγωγή στη θεραπευτική της προπρανολόλης και πρακτολόλης, το 1960 και 1970, κατέστησε φανερή την ύπαρξη δύο υποομάδων υποδοχέων, τους β₁ και β₂ υποδοχείς. Η παρασκευή της μεταπροτερενόλης (κλινική χρήση στην Ευρώπη το 1961) και στη συνέχεια της φαινοτερόλης, σαλβουταμόλης και τερβουταλίνης οδήγησε στην επανάσταση στη θεραπεία του άσθματος, στις αρχές του 1970. Η πρόοδος στην έρευνα οδήγησε στα μέσα του 1980 στην παρασκευή δύο νέων φαρμάκων, της σαλμετερόλης και της φορμοτερόλης, τα οποία ανήκουν στους β₂-διεγέρτες μακράς δράσης.⁹

Ταξινομούνται σε δύο κατηγορίες, ανάλογα με την ταχύτητα δράσης: βραχείας δράσης: τερβουταλίνη (terbutalin), σαλβουταμόλη (salbutamol), φαινοτερόλη (fenoterol) και μακράς δράσης: σαλμετερόλη (salmeterol), φορμοτερόλη (formoterol) (Εικ. 2).⁹



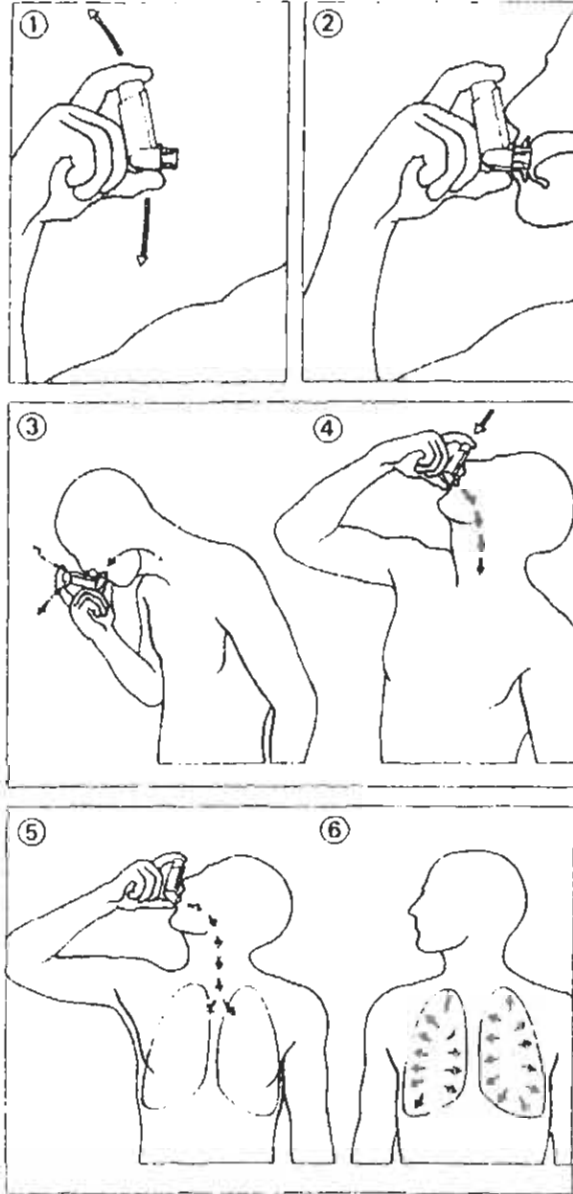
Εικόνα 2: Χημική δομή των β-διεγερτών

3.1.β. Τρόπος δράσης των β₂-διεγερτών

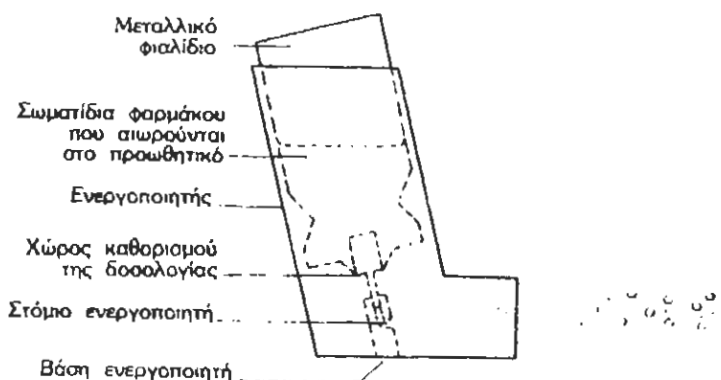
Οι β₂-διεγέρτες προκαλούν βρογχοδιαστολή με άμεση διέγερση των β₂-υποδοχέων των λειών μυϊκών ινών των βρόγχων. Οι β₂-διεγέρτες επιδρούν επίσης στα μαστοκύτταρα και εμποδίζουν την απελευθέρωση μεταβιβαστών (mediators) όπως η ισταμίνη.¹¹

3.1.γ. Τρόπος χορήγησης των β₂-διεγερτών

Ο πιο συνηθισμένος τρόπος χορήγησης των ουσιών αυτών είναι διά εισπνοής του νεφελώματός τους. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ικανοποιητικό θεραπευτικό αποτέλεσμα γρήγορα με τις ελάχιστες παρενέργειες. Για το σκοπό αυτό χρησιμοποιούνται ευρέως δοσιμετρικοί νεφελοποιητές (Pressurized inhalers) που είναι μικρού μεγέθους συσκευές που εύκολα μεταφέρονται από τον ασθενή. Οι συσκευές αυτές περιέχουν το φάρμακο σε εναιώρημα με υγρό freon το οποίο νεφελοποιείται άμεσα με την ενεργοποίηση της συσκευής με μια απλή πίεση της συσκευής μεταξύ του δείκτη και αντίχειρα του ασθενούς (Εικόνες 3, 4)¹¹



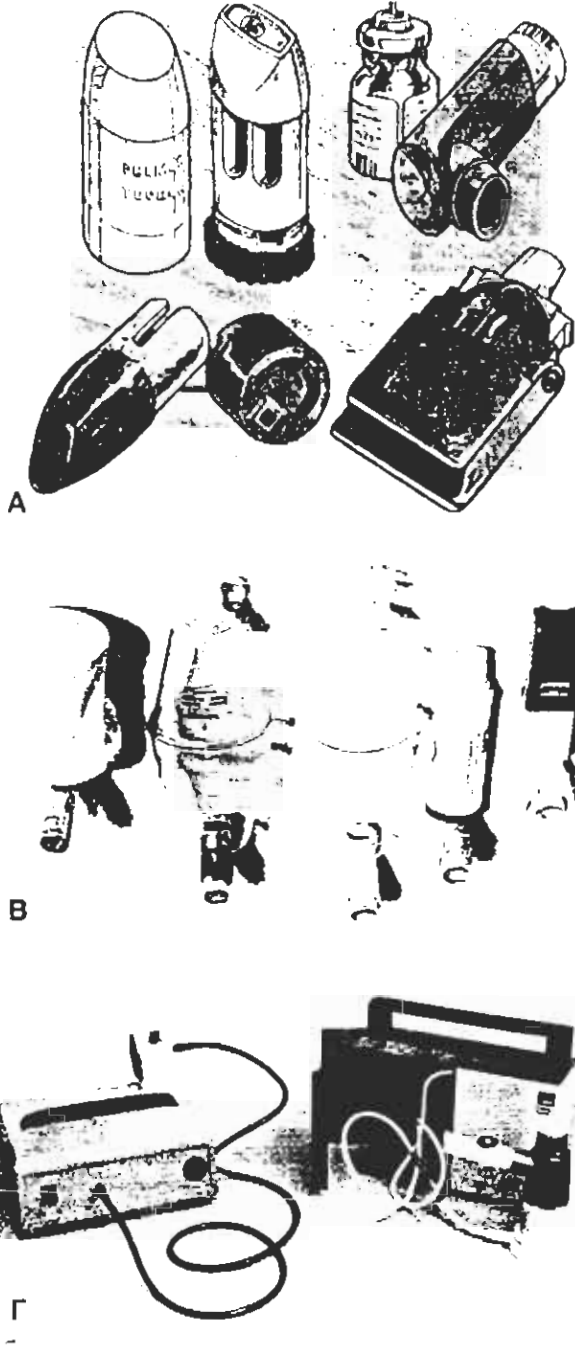
Εικόνα 3: Οδηγίες για τη χρήση μιας δοσιμετρικής συσκευής υψηλής πίεσης (pressurized inhaler) 1) Ανακίνηση της συσκευής, 2) Τοποθέτηση του επιστομίου ανάμεσα στα δόντια και σύγκλειση των χειλέων γύρω από το επιστόμιο. 3) Πλήρης εκπνοή βραδέως μέχρι που να μην εξέρχεται αέρας από τους πνεύμονες. 4) Εκταση της κεφαλής προς τα πίσω με σύγχρονη έναρξη εισπνοής και ενεργοποίηση της συσκευής. 5) Συνέχιση μέχρι πλήρους εισπνοής και κράτημα της αναπνοής στην πλήρη εισπνοή για 2 δευτερόλεπτα τουλάχιστον. 6) Επανάληψη των παραπάνω μετά 10 λεπτά¹¹



Εικόνα 4 Τυπική δοσιμετρική συσκευή υψηλής πίεσης που χρησιμοποιείται για τη νεφελοποίηση και την απελευθέρωση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων στους πνεύμονες σε εισπνοές (pressurized inhaler). Το εναιώρημα κρυστάλλων ή μικρών σωματιδίων του φαρμάκου προωθείται και διασκορπίζεται από τη συσκευή μέσω του προωθητικού από φρέον που περιέχεται στη συσκευή¹¹

Τα φαρμακευτικά αερολύματα χορηγούνται με:

1. Δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών υπό πίεση (Metered-dose inhalers-MDIs).
2. Δοσιμετρικές συσκευές που ενεργοποιούνται με την εισπνοή (Autohaler inhalation device).
3. Συσκευές ξηράς σκόνης (Dry Powder inhalers-DPIs): οι συσκευές περιέχουν φάρμακο σε ξηρά σκόνη με τη μορφή κάψουλας.
4. Νεφελοποιητές για την εισπνοή υγρού αερολύματος (nebulizer) (Εικ. 5).



Εικόνα 5: (α) Συσκευές MDLS, DPLs. (β) Αεροθάλαμοι, γ) Νεφελοποιητές

Τα σημαντικότερα μειονεκτήματα των MDIs είναι η ανάγκη συγχρονισμού μεταξύ χειρισμού της συσκευής και εισπνοής, δεδομένου ότι η συσκευή απελευθερώνει το φάρμακο με μεγαλύτερη ταχύτητα από την ταχύτητα εισπνοής του ασθενή. Αποτέλεσμα της έλλειψης συγχρονισμού του ασθενή είναι η εναπόθεση του φαρμάκου κατά 80% στο ρινοφάρυγγα και τη γλώσσα, ενώ μόνο 10% καταλήγει στον πνεύμονα. Η αποτελεσματικότητα στη λήψη του φαρμάκου βελτιώνεται με τη χρήση αεροθαλάμου (spacer device), ο οποίος συγκρατεί το φάρμακο υπό μορφή αιωρούμενων σωματιδίων για 3-5 sec και ο ασθενής εισπνέει αργά και σταθερά την απαιτούμενη δόση. (Πίν. 4).^{10,12}

Πίνακας 4. Τεχνική εισπνεόμενων φαρμάκων με δοσιμετρική συσκευή υπό πίεση

- Έναρξη εισπνοής από το επίπεδο της ήρεμης εκπνοής (FRC).
- Απελευθέρωση φαρμάκου από τη συσκευή 1^ο-2^οsec από την εισπνευστική προσπάθεια.
- Αργή εισπνοή (0.5 L/sec), πλήρη εκτέλεση εισπνοής 4-6 sec.
- Κράτημα αναπνοής για 5-10 sec πριν την εκπνοή.

*Toogood. J.Resp. Sis. 1994, 15:151.*¹²

Οι συσκευές ξηράς σκόνης δεν χρησιμοποιούν προωθητικά αέρια τύπου Freon και θεωρούνται γενικά ισοδύναμες με τις MDIs. Απαιτείται αποθήκευση του φαρμάκου σε θέσεις με χαμηλό δείκτη υγρασίας.

Οι νεφελοποιητές είναι ιδιαίτερα χρήσιμοι σε παιδιά κάτω των 5 ετών και στην αντιμετώπιση παροξυσμών όπου οι εκπνευστικές ροές μειώνουν τη δυνατότητα λήψης φαρμάκου με άλλες συσκευές.

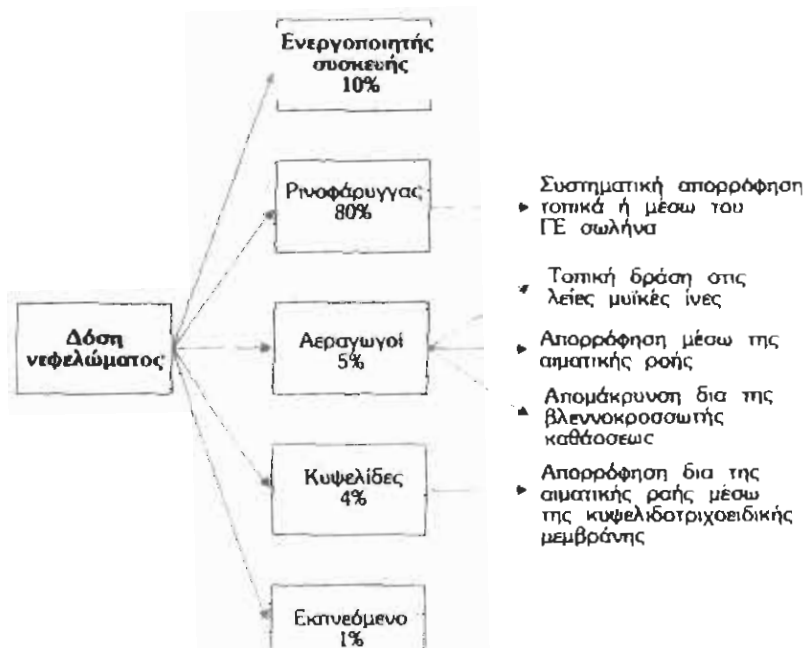
Οι χορηγούμενες δοσολογίες των εισπνεόμενων φαρμάκων περιλαμβάνονται στον Πιν. 5.

Πίνακας 5. Δόσεις εισπνεόμενων β₂-διεγερτών

| | | |
|--|--|---|
| Β₂-διεγέρτες βραχείας δράσης: Σαλβουταμόλη (Aerolin) Τερβουταλίνη (Dracanyl) Φαινοτερόλη (Berotec) Φαινοτερόλη+βρωμιούχο ιπρατρόπιο (Berodual) Σαλβουταμόλη+βρωμιούχο ιπρατρόπιο (Berodual) | MDI Ξηρά σκόνη Υγρό διάλυμα Σκόνη για εισπνοή σταθερών δόσεων MDI MDI Ξηρά σκόνη MDI Υγρό αερόλυμα | 100mcg/εισπνοή Rotacaps 200-400 mcg εισπνοή Respiratory solution 5 mgr/ml 500 mcg/ εισπνοή inhaler 200 mcg/ εισπνοή 50 mcg+20 mcg/ εισπνοή 100 mcg+40 mcg/ εισπνοή 120 mcg+20 mcg/ εισπνοή 3 mgr+0,5 mgr/2,5 ml |
| Β₂-διεγέρτες μακράς δράσης: Σαλμετερόλη (Serevent) Φορμοτερόλη (Oxez) (Foradil) | MDI Ξηρά σκόνη Σκόνη για εισπνοή MDI Ξηρά σκόνη | inhaler 25 mcg/ εισπνοή diskus 50 mcg/ εισπνοή 9 mcg/ εισπνοή 12 mcg/ εισπνοή 12 mcg/ εισπνοή |

12

Το μέγεθος των σταγονιδίων του νεφελώματος είναι 2-5 μm, και έτσι είναι δυνατή η είσοδος τους μέχρι και τις κυψελίδες. Παρόλα αυτά μόνο ένα 10% της δόσης του φαρμάκου εισέρχεται στο βρογχικό δέντρο. Η μεγαλύτερη ποσότητα (80%) παραμένει στο στοματοφάρυγγα (Εικόνα 6).¹¹



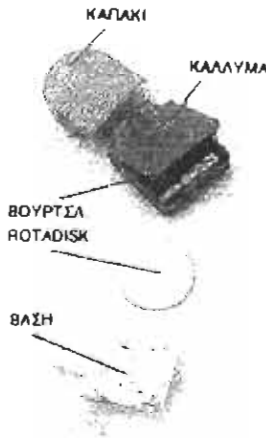
Εικόνα 6: Σχηματικό διάγραμμα που δείχνει την εναπόθεση και την τύχη ενός βρογχοδιασταλτικού φαρμάκου που προωθείται και απελευθερώνεται από μια δοσιμετρική συσκευή υψηλής πίεσης ως νεφέλωμα.¹¹

Η σωστή κατανόηση της χρήσης της συσκευής είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να πάρουμε τη σωστή δόση του φαρμάκου. Μερικοί ασθενείς αδυνατούν να συγχρονίσουν την πίεση της συσκευής με την εισπνοή τους και γι' αυτό θεωρείται πιο αποδοτική η λήψη του φαρμάκου πάλι με εισπνοή αλλά με τη μορφή σκόνης χρησιμοποιώντας ειδικές συσκευές (Diskhaler, Rotahaler Diskus) (Εικόνες 7α, 7β).¹¹

Οδηγίες για σωστή χρήση της συσκευής Serevent Diskhaler

1. Οδηγία
 Η συσκευή DISKHALER προορίζεται για την εισπνοή δόσης από τα ROTADISKS. Κάθε δίσκος ROTADISK αποτελείται από 4 θήκες που η κάθε μία περιέχει μετρημένη ποσότητα φαρμάκου.

Η συσκευή Diskhaler αποτελείται από τρία μέρη:
 1. Κεφάλαιο κάλυμμα που κλείνει με διατηρητική κλίμακα.
 2. Βασίς για το επιστόμιο.
 3. Βούρτσα στην οποία τοποθετείται ο rotadisk.
 4. Βούρτσα για τον καθαρισμό της συσκευής.



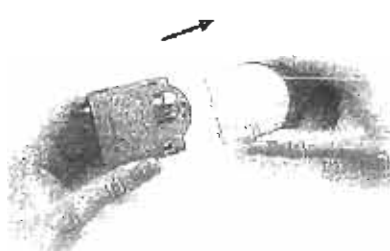
2. Κρατείστε τη συσκευή οριζόντια και τραβήξτε τη βάση απαλά προς τα έξω μέχρι να φανούν όλες οι πλαστικές χαραγές στις πλευρές της.



3. Τοποθετείστε τον αντίχειρα και τον δείκτη του χεριού σας στις χαραγές. Πιέστε προς τα μέσα και αποσπάστε απαλά τη βάση από τη συσκευή Diskhaler.



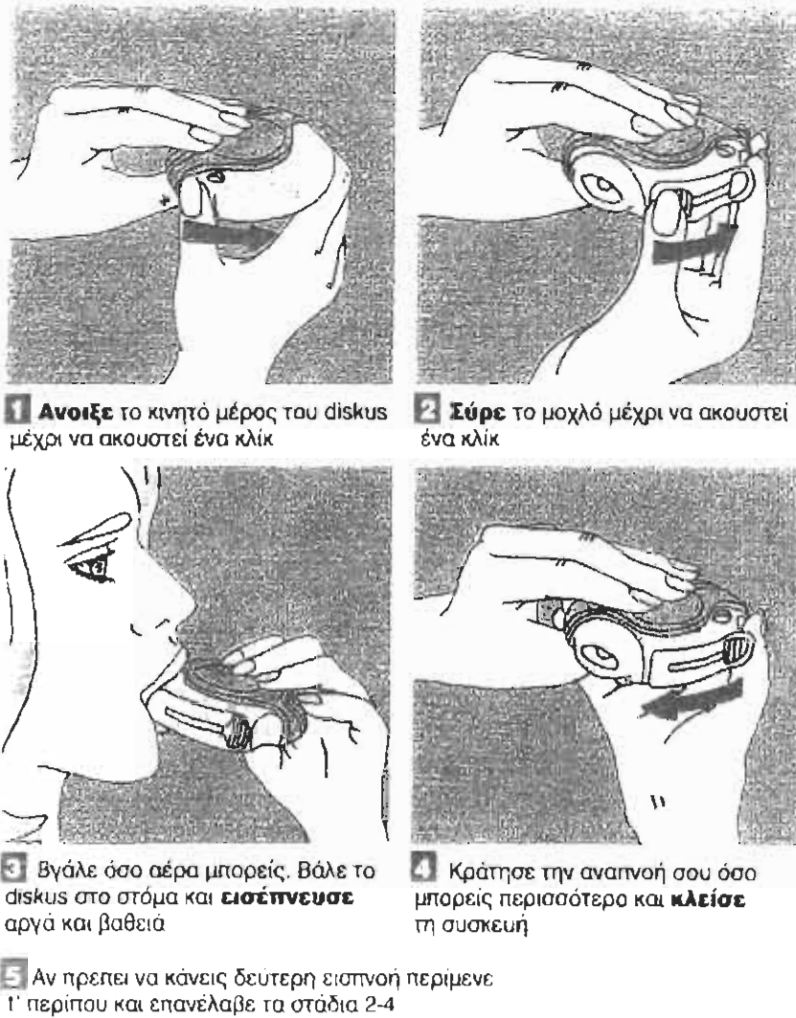
4. Τοποθετείστε ένα rotadisk στην συσκευή DISKHALER. Πιέστε το καπάκι του επιστομίου και ελέγξτε ότι το επιστόμιο είναι καθαρό.



4. Τοποθετείστε ένα rotadisk επάνω στη βάση με τους αριθμούς προς τα επάνω και στη συνέχεια ξαναβάλτε τη βάση κανονικά στη συσκευή.



Εικόνα 7α: Συσκευή Diskhaler



Εικόνα 7β: Οδηγίες χρήσης συσκευής Diskus

Άλλος τρόπος λήψεως των ανωτέρω φαρμάκων με εισπνοή είναι η εφαρμογή στις δοσιμετρικές συσκευές υψηλής πίεσεως, πρόσθετης συσκευής αυξημένου χώρου (spacers), μεταξύ της βασικής συσκευής και του στόματος του ασθενούς (Εικόνες 8, 9). Η χρήση spacers είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στα παιδιά μικρής ηλικίας. Με τη λήψη του φαρμάκου σε σκόνη ή με αύξηση του χώρου του επιστομίου επιτυγχάνεται χωρίς ιδιαίτερη προσπάθεια συγχρονισμού πίεσεως και εισπνοής, αφενός μεγαλύτερη ποσότητα φαρμάκου να φθάνει στους πνεύμονες και αφετέρου η αποφυγή της παραμονής μεγάλης ποσότητας του φαρμάκου στο φάρυγγα. Επίσης με τη βοήθεια των συσκευών αυτών μπορούν να παίρνουν το φάρμακο και μικρά παιδιά. (Εικόνα 10).¹¹



Εικόνα 8¹

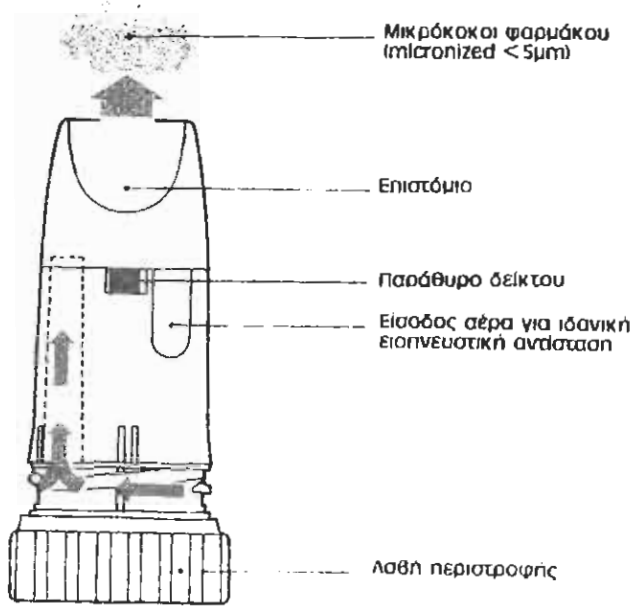


Εικόνα 9: Πλαστικός κώνος σε σχήμα αχλαδιού (spacer) που χρησιμοποιείται για εισπνοή β₂-διεγερτών και στεροειδών



Εικόνα 10 Η εισπνοή σκόνης είναι ένας απλός τρόπος για την πρόληψη φαρμακευτικών ουσιών από τους βρόγχους. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί και από μικρά παιδιά. Το κοριτσάκι της εικόνα είναι μόνο 3 ετών

Υπάρχουν ακόμη συσκευές που περιέχουν πολλές δόσεις (200 δόσεις) του φαρμάκου σε σκόνη, και τίθενται σε λειτουργία με την εισπνοή του ασθενή.¹¹ Τα πλεονεκτήματα της συσκευής αυτής (turbuhaler) είναι ότι δεν απαιτείται η παρουσία προωθητικών ουσιών και η λειτουργία της με την εισπνοή του ασθενούς δεν απαιτείται να είναι ιδιαίτερα ισχυρή. Η ρύθμιση της λήψης των δόσεων επιτυγχάνεται με απλή φόρτιση διά περιστροφής πριν την εισπνοή της σκόνης. (Εικόνα 11).



Εικόνα 11: Σχηματική απεικόνιση της λειτουργίας της συσκευής turbuhaler με την οποία λαμβάνονται φάρμακα σε καθορισμένη δόση ανά εισπνοή. Η συσκευή λειτουργεί με την εισπνευστική προσπάθεια του ασθενούς χωρίς να περιέχει προωθητική ουσία.¹¹

Η δράση των β_2 -διεγερτών αρχίζει δύο λεπτά περίπου μετά τη χορήγηση, φθάνει σε σημαντικό βαθμό μετά από 15-30 λεπτά, ενώ η μέγιστη δράση επιτυγχάνεται 60-90 λεπτά μετά τη χορήγηση. Η διάρκεια δράσης τους είναι 4-6 ώρες. Σήμερα η σαλβουταμόλη (Aerolin), η τερβουταλίνη (Dracanyl) και η φαινοτερόλη (Berotec) καλούνται β_2 -διεγέρτες βραχείας δράσεως.¹¹ Αυτό έγινε επειδή τελευταία έχουν εισαχθεί στη θεραπεία του άσθματος και οι β_2 -διεγέρτες μακράς δράσεως όπως είναι η σαλμετερόλη (Serevent) και η φορμοτερόλη (Foradil). Η μορφή αυτή των β_2 -διεγερτών μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αντιμετώπιση του νυχτερινού άσθματος λόγω της παρατεταμένης δράσης που επιτυγχάνουν (24-36 ώρες). Πρέπει να σημειωθεί ότι ειδικά η σαλμετερόλη δε μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την επίτευξη ταχείας βρογχοδιαστολής διότι η δράση της αργεί να εκδηλωθεί. Αντίθετα η φορμοτερόλη θεωρείται ότι έχει και άμεση δράση.¹¹

Ένας άλλος τρόπος χορήγησης των β_2 -διεγερτών βραχείας δράσεως είναι μέσω μάσκας με νεφελοποιητή που συνήθως λειτουργεί με την παροχή οξυγόνου. Ακόμη τα διαλύματα β_2 -διεγερτών μπορεί να χορηγηθούν με τη βοήθεια νεφελοποιητικών που λειτουργούν με τη βοήθεια ηλεκτρικού ρεύματος (nebulizers). Οι β_2 -διεγέρτες μπορεί επίσης να χορηγηθούν είτε με τη μορφή δισκίων, είτε ενδοφλεβίως. Οι τρόποι όμως αυτοί χορήγησης εφαρμόζονται μόνο σε εξαιρετικές περιπτώσεις λόγω των εκτεταμένων παρενεργειών που προκαλούν σε δραστικές δόσεις.¹¹

3.1.δ. Παρενέργειες β₂-διεγερτών

Είναι σπάνιες (περίπου 5%) όταν χορηγούνται με τη μορφή εισπνοών και στις συνήθεις δόσεις. Οι παρενέργειες είναι συχνές όταν χορηγούνται PerOs ή ενδοφλέβια.

Οφείλονται στη διέγερση των εξωπνευμονικών β₂-υποδοχέων και είναι:

- **Ταχυκαρδία και αίσθημα παλμών:** Οφείλονται στην αντανακλαστική διέγερση της καρδιάς λόγω της περιφερικής αγγειοδιαστολής που προκαλούν, είτε στην απευθείας διέγερση των β₂-υποδοχέων των κυττάρων του φλεβόκομβου, είτε στη διέγερση των β₁ καρδιακών υποδοχέων. Το τελευταίο συμβαίνει όταν οι β₂-διεγέρτες χορηγούνται σε μεγάλες δόσεις οπότε περιορίζεται η εκλεκτικότητα στη δράση τους.¹¹
- **Μυϊκός τρόμος κυρίως των άνω άκρων.** Οφείλεται στη διέγερση των β₂-υποδοχέων των σκελετικών μυών.¹¹
- **Υποκαλιαιμία:** Κυρίως οφείλεται στην είσοδο του καλίου στους σκελετικούς μυς. Η υποκαλιαιμία μπορεί να είναι σοβαρή όταν συνυπάρχει υποξαιμία και μπορεί να οδηγήσει σε επικίνδυνες αρρυθμίες.
- **Διαταραχή της σχέσης αερισμού/αιμάτωσης (V/Q) και πρόκληση υποξαιμίας.** Αυτό γίνεται με την πρόκληση αγγειοδιαστολής σε αγγείο της πνευμονικής αρτηρίας.
- **Αύξηση των επιπέδων γλυκόζης και της ινσουλίνης των ελεύθερων λιπαρών οξέων και του πυροσταφυλικού οξέος.**
- **Επώδυνες μυϊκές συσπάσεις (κράμπες).**
- **Χάλαση των λείων μυϊκών ινών της μήτρας:** Η ιδιότητα αυτή των β₂-υποδοχέων χρησιμοποιείται για την πρόληψη προώρου τοκετού.

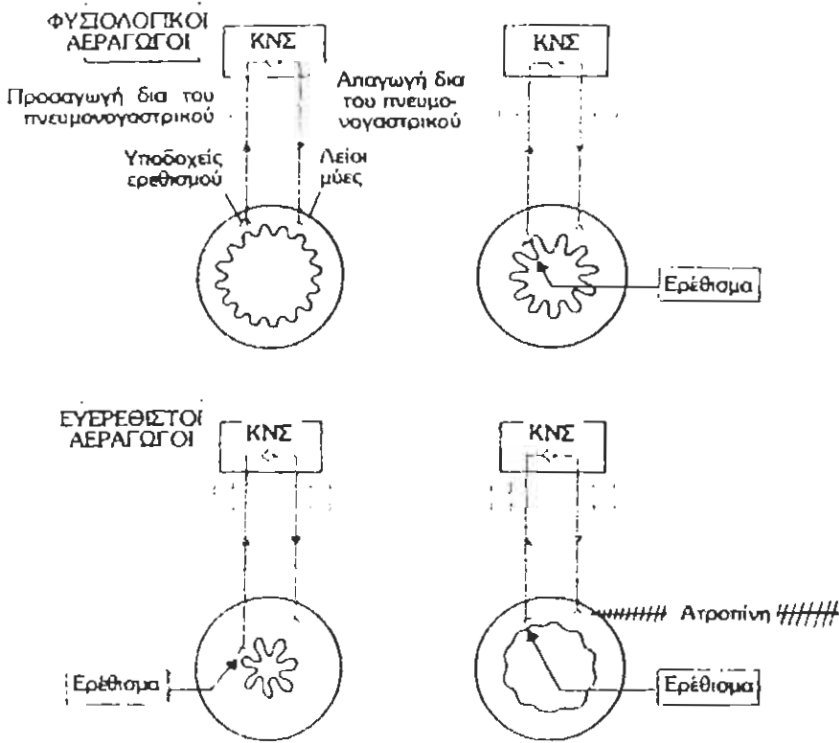
- **Κατακράτηση ούρων σε ασθενείς με υποτροφία του προστάτου.**

Ταχυφυλαξία: Είναι η ανάπτυξη ανοχής από την παρατεταμένη χορήγηση β_2 -διεγερτών. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών προλαμβάνει την ανάπτυξη ανοχής στους β_2 -διεγέρτες και επιπλέον διορθώνει την ήδη εγκατασταθείσα.¹¹

3.2. Αντιχολινεργικά φάρμακα

Η ατροπίνη και τα παράγωγά της είναι ισχυροί αναστολείς των χολινεργικών υποδοχέων. Προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων δρώντας ανταγωνιστικά προς την ακετυλοχολίνη, η οποία απελευθερώνεται στις τελικές νευρικές απολήξεις του παρασυμπαθητικού.¹¹

Παρά το γεγονός ότι τα αντιχολινεργικά φάρμακα παρέχουν προστασία έναντι ερεθισμάτων προκλήσεως όπως είναι το SO_2 , η εισπνοή ψυχρού αέρα και οι ψυχογενείς παράγοντες έχουν περιορισμένη δραστηριότητα, όταν το αίτιο προκλήσεως είναι αντιγόνο. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι τα φάρμακα αυτά δεν έχουν απευθείας δράση στις λείες μυϊκές ίνες των βρόγχων και δεν μπορούν να αναστείλουν τη δράση των μεσολαβητικών ουσιών. Η δράση τους εξαντλείται στην αντιμετώπιση του βρογχόσπασμου που εκδηλώνεται μέσω των χολινεργικών νευρικών οδών. Ο τρόπος δράσης των φαρμάκων αυτών φαίνεται στην εικόνα 12.



Εικόνα 12: Αντανακλαστικός βρογχόσπασμος και η επίδραση της ατροπίνης. Ποικίλα ερεθίσματα προκαλούν αντανακλαστικό βρογχόσπασμο διά του πνευμονογαστρικού με αρχικό ερεθισμό των υποδοχέων ερεθισμού (irritant receptors). Η αντανακλαστική αυτή βρογχοσύσπαση σαν απάντηση στα διάφορα ερεθίσματα, είναι πολύ μεγαλύτερη σε ασθματικούς από ό,τι σε φυσιολογικά άτομα και αναστέλλεται από την ατροπίνη διά επιδράσεως στις τελικές απολήξεις του αντανακλαστικού τόξου

Τα συνθετικά αντιχολινεργικά φάρμακα - βρωμιούχο ιπρατρόπιο και βρωμιούχο οξυτρόπιο - έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως ως βρογχοδιασταλτικά. Η αντιχολινεργική δράση τους δεν συνοδεύεται από τις παρενέργειες της ατροπίνης λόγω της μικρής απορρόφησης του φαρμάκου από το βλεννογόνο των αεραγωγών. Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο έχει χρησιμοποιηθεί από 20ετίας και είναι πιο αποτελεσματικό στην παρόξυνση των ασθενών με χρόνια αποφρακτική

πνευμονοπάθεια όμως είναι λιγότερο αποτελεσματικό ως βρογχοδιασταλτικό στους ασθενείς με άσθμα.

Ο κύριος εκπρόσωπος της κατηγορίας των αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι το βρωμιούχο ιπρατρόπιο που στην Ελλάδα φέρεται με το εμπορικό όνομα Atrovent. Μπορεί να χορηγηθεί με τη μορφή εισπνοών με συσκευή Inhaler καθώς και με τη μορφή διαλύματος.¹¹

Οι παρενέργειες των αντιχολινεργικών είναι: ταχυκαρδία, διαταραχές της οράσεως, ξηροστομία, κατακράτηση ούρων.

3.3.α. Βρωμιούχο ιπρατρόπιο

Απορροφάται συστηματικά περίπου το 5% από την εισπνεόμενη δόση και μεταβολίζεται σε οκτώ μη δραστικούς μεταβολίτες που αποβάλλονται κυρίως από το γαστρεντερικό σύστημα, ενώ η ποσότητα που απορροφάται αποβάλλεται από τα ούρα και τη χολή. Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι μικρότερος από 4 ώρες.

Η δράση των αντιχολινεργικών περιλαμβάνει:

1. Χάλαση λείων μυϊκών ινών, κυρίως στους κεντρικούς αεραγωγούς, αναστέλλουν τον βρογχόσπασμο που εκλύεται μετά από έκθεση σε ερεθιστικές ουσίες.
2. Αναστολή της έκκρισης βλέννης από τους υποβλεννογόνιους αδένες.
3. Η ατροπίνη κυρίως αναστέλλει τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση.
4. Δεν έχουν καμιά επίδραση στην πρώιμη ή όψιμη φάση της αλλεργικής αντίδρασης.^{10,13}

Η δράση τους αρχίζει 30-120 λεπτά μετά την εισπνοή και διαρκεί 4-10 λεπτά.

3.3.β. Τρόπος χορήγησης του βρωμιούχου ιπρατροπίου

Δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών υπό πίεση, και ως εισπνεόμενο διάλυμα με νεφελοποιητή.

3.3.γ. Δόσεις του βρωμιούχου ιπρατροπίου

Βρωμιούχο ιπρατρόπιο (Atrovent)

- MDL: 20 mcg/ανά εισπνοή 6-8 εισπνοές ημερησίως
- Σε σύριγγες 250 mm: 500 mcg για νεφελοποίηση 2-3 φορές την ημέρα

3.3.δ. Παρενέργειες του βρωμιούχου ιπρατροπίου

Είναι εξαιρετικά σπάνιες. Δόσεις βρωμιούχου ιπρατρόπιο >160 mcg με MDL και >1000 mcg με νεφελοποιητή πιθανώς να προκαλέσουν αύξηση ενδοφθάλμιας πίεσης (γλαύκωμα). Το φάρμακο έχει κακή γεύση στο στόμα και μπορεί να προκαλέσει παράδοξο βρογχόσπασμο.¹³

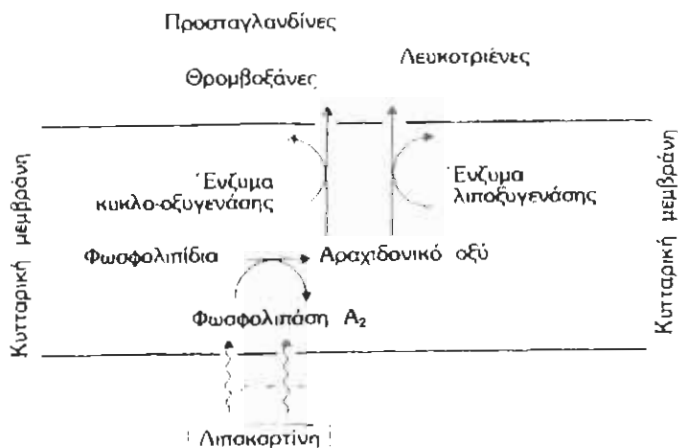
3.4.α. ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ

Το βρογχικό άσθμα αποτελεί μια χρόνια φλεγμονώδη νόσο των αεραγωγών και επομένως ο στόχος της θεραπείας του άσθματος είναι να μειωθεί όσο είναι δυνατόν η φλεγμονή των αεραγωγών. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή αποτελούν το πιο δραστικό αντιφλεγμονώδες φάρμακο στη θεραπεία του άσθματος.

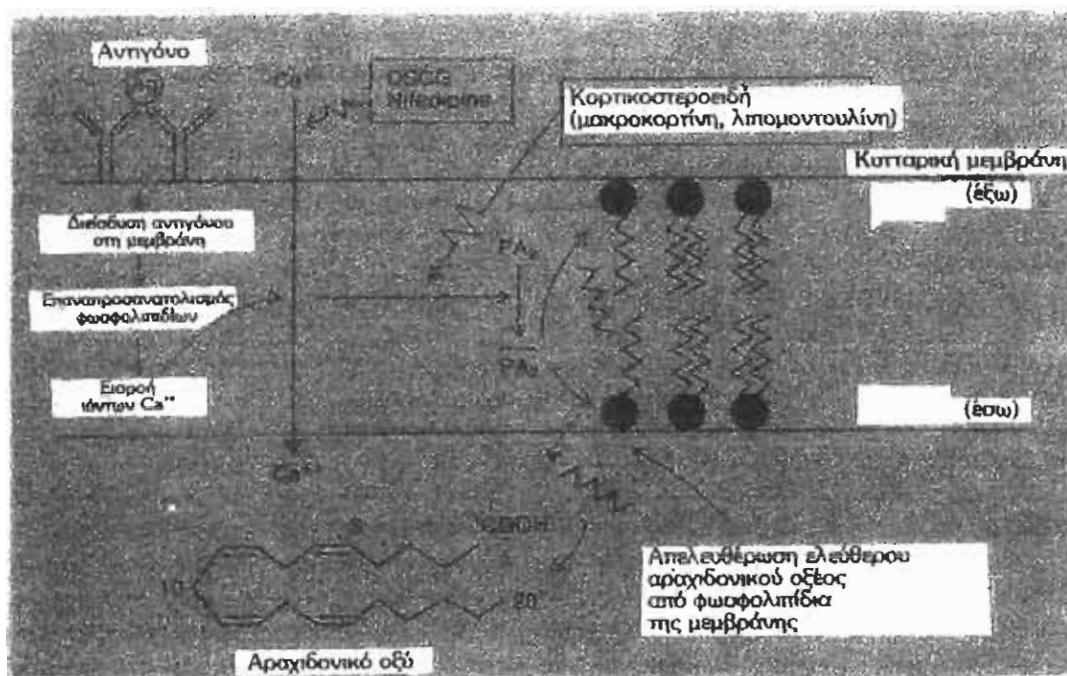
Δεδομένου ότι η απόφραξη των αεραγωγών είναι απότοκος της φλεγμονής, η χορήγηση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών οδηγεί στη βελτίωση των συμπτωμάτων των τιμών των λειτουργικών δοκιμασιών και τη μείωση της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας.

Η δράση των κορτικοστεροειδών στο άσθμα εντοπίζεται κυρίως στην αναστολή της σύνθεσης και απελευθέρωσης αραχιδονικού οξέως και των μεταβολικών προϊόντων του (προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια κ.λ.π.) από τα κύτταρα της φλεγμονής και κυρίως τα μακροφάγα και τα Τ-λεμφοκύτταρα. Αυτό γίνεται με την παραγωγή ενός πολυπεπτιδίου που ονομάζεται λιποκορτίνη ή μακροκορτίνη και το οποίο αναστέλλει τη φωσφολιπάση A_2 στο επίπεδο της κυτταρικής μεμβράνης (Εικόνα 13)¹¹

A



B



Εικόνα 13: Α. Το σύμπλεγμα στεροειδούς-υποδοχέα συμβάλλει στο σχημασμό της ειδικής πρωτεϊνης της λιποκορτίνης η οποία αναστέλλει το ένζυμο φωσφολιπάση A₂ και έτσι το σχημασμό μεταβιβαστών που προέρχονται από την κυτταρική μεμβράνη (PGS, LTs κ α.) Β Διαταραχή της μεμβράνης από τη σύνδεση αντιγόνου με την IgE που οδηγεί στην απελευθέρωση αραχιδονικού οξέος από φωσφολιπίδια της μεμβράνης PLA₂ φωσφολιπάση A₂ (In Πολυζωγόπουλος Δ, Πολυχρονόπουλος Β. Κλινική Πνευμονολογία, 1993, Τόμος Β, Σελίδα 985)

3.4.β. Τρόπος χορήγησης:

Με τη μορφή εισπνοών

Χρησιμοποιούνται δοσιμετρικές συσκευές εισπνοών υπό πίεση, δοσιμετρικές συσκευές που ενεργοποιούνται με την εισπνοή, συσκευές ξηράς σκόνης και νεφελοποιητές για υγρά διαλύματα. Στην Ελλάδα κυκλοφορούν η μπεκλομεθαζόνη σε μορφές MDI, Autohaler και Rotacaps, η βουδεσονίδη σε μορφές Turbuhaler, Διάλυμα για Νεφελοποίηση και η φλουτικαζόνη σε μορφές MDI και Diskus. Μόνο η βουτεσονίδη προσφέρεται ως διάλυμα για νεφελοποιητή.

Η χρήση αεροθαλάμου μειώνει το ποσοστό του φαρμάκου που καταπίνεται και απορροφάται από τους βλεννογόνους, φαίνεται ότι μειώνει τα επίπεδα της οστεοκαλσίνης στο πλάσμα και επομένως ελαχιστοποιείται ο κίνδυνος πρόκλησης οστεοπόρωσης.¹⁴ Επίσης τοπικές παρενέργειες, όπως η μυκητίαση του στοματοφάρυγγα και ο βήχας από ερεθισμό περιορίζονται με τη χρήση αεροθαλάμου.¹⁰

3.4.γ. Δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών

Οι προτεινόμενες δόσεις εισπνεόμενων κορτικοειδών με βάση τις θέσεις ομοφωνίας GINA και τις οδηγίες της Βρετανικής Πνευμονολογικής Εταιρείας (BTS) κυμαίνονται ανάλογα με το βαθμό βαρύτητας του άσθματος:

- **Ήπιο επιμένον άσθμα:**

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 5 ετών 200-500 mcg/ημέρα.

Βρέφη και παιδιά μικρότερα των 5 ετών 200-500 mcg/ημέρα.

- **Μέτριο επιμένον άσθμα:**

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 5 ετών > 500 mcg -2000 mcg/ημέρα.

Βρέφη και παιδιά μικρότερα των 5 ετών MDI: 400-800 mcg/ημέρα, βουδεσονίδη με νεφελοποιητή ≤ 1 mg.

- **Σοβαρό επιμένον άσθμα:**

Ενήλικοι και παιδιά άνω των 5 ετών > 800 -2000 mcg/ημέρα.

Βρέφη και παιδιά μικρότερα των 5 ετών MDI με αεροθάλαμο ή μάσκα προσώπου > 1 mg/ημέρα.

3.4.δ. Παρενέργειες των κορτικοστεροειδών

α) Από τη συστηματική χορήγηση

Οι παρενέργειες από τη συστηματική χορήγηση εξαρτώνται από τη δόση και τη διάρκεια χορήγησης. Για παράδειγμα η καταστολή της λειτουργίας του φλοιού των επινεφριδίων εξαρτάται από τη δόση και συνήθως συμβαίνει μόνο όταν η ημερήσια δόση της πρεδνιζολόνης υπερβαίνει τα 7,5 mg-10 mg ημερησίως. Επίσης δεν παρατηρείται σημαντικού βαθμού καταστολή των επινεφριδίων κατά τη χορήγηση σχημάτων κορτικοστεροειδών για μικρά χρονικά διαστήματα. Αντίθετα η μακροχρόνια χορήγηση των κορτικοστεροειδών προκαλεί καταστολή της λειτουργίας των επινεφριδίων η οποία διατηρείται και για μακρό χρονικό διάστημα και μετά την διακοπή των κορτικοστεροειδών. Γι' αυτό λοιπόν η δόση των κορτικοστεροειδών, πρέπει να μειώνεται βαθμιαία και να μην γίνεται απότομη διακοπή της δόσης τους. Τα συμπτώματα από τη διακοπή των κορτικοστεροειδών περιλαμβάνουν αίσθημα κοπώσεως, πόνους στους μύς και στις αρθρώσεις, σπάνια πυρετό, γενικευμένο κνησμό, πτώση της αρτηριακής πίεσεως ή και κυκλοφορική κατάρρευση. Άλλες παρενέργειες από τη συστηματική χορήγηση των κορτικοστεροειδών εμφανίζονται στον πίνακα 7.¹⁵

Πίνακας 7. Παρενέργειες των κορτικοειδών.

| | |
|--|--|
| Διαταραχές δέρματος και εμφανίσεως | Μεταβολικές και ενδοκρινικές διαταραχές |
| Πάχυνση προσώπου | Σακχαρώδης διαβήτης |
| Αύξηση σωματικού βάρους | Κατακράτηση ύδατος και NaCl |
| Εκχυμώσεις | Επιβράδυνση της αναπτύξεως του σώματος |
| Ατροφία δέρματος | Υποκαλιαιμική αλκάλωση |
| Ραβδώσεις δέρματος | Καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσαιο-φλοιοεπι- νεφριδιακού άξονα |
| Ακμή | Ανεπάρκεια επινεφριδίων |
| Από τα οστά | Ευπάθεια στις βακτηριακές . μυκητιασικές και ιογενείς λοιμώξεις |
| Οστεοπόρωση και αυτόματα κατάγματα | Επίδραση στην κύηση και τη γαλουχία |
| Άσηπτη νέκρωση της κεφαλής του μηριαίου οστού | |
| Από το πεπτικό | |
| Έλκος στομάχου και επιπλοκές αυτού | |
| Από τα μάτια και το ΚΝΣ | |
| Καταρράκτης | |
| Γλαύκωμα | |
| Καλοήθης ενδοκρανιακή υπέρταση | |
| Ψυχική σφαίρα | |
| Ευφορία | |
| Ψύχωση | |
| Μυοπάθεια | |

β) Παρενέργειες των εισπνεόμενων στεροειδών

Τα στεροειδή όταν χορηγούνται σε εισπνοές έχουν ελάχιστες παρενέργειες οι οποίες μπορεί να είναι:

1. *Καντιτίαση*: Εκδηλώνεται με πόνο στο λαιμό και στο στόμα (5%).
2. *Βρόγχος φωνής-δυσφωνία*: Συμβαίνει σε αρκετούς ασθενείς και οφείλεται σε μυοπάθεια του προσαγωγού μύος των φωνητικών χορδών

ή και σε ατροφία των φωνητικών χορδών. Το φαινόμενο είναι παροδικό και διορθώνεται με την βραχυπρόθεσμη διακοπή του φαρμάκου.¹⁵

Πιστεύεται ότι ο κίνδυνος καντιάσης περιορίζεται εάν μετά τις εισπνοές ακολουθεί πλύση του στοματοφάρυγγος με νερό με τη μορφή γαργαρισμών.¹⁵

Τα στεροειδή σε εισπνοές, στις συνηθισμένες δόσεις δεν προκαλούν καταστολή του άξονα υποθάλαμος → υπόφυση → φλοιός των επινεφριδίων. Καταστολή του άξονα μπορεί να συμβεί μόνο όταν οι ημερήσιες δόσεις της διαπροπιονικής μπεκλομεθαζόνης ξεπερνούν τα 1.600-2.000 μg.

3.5. Δινατριούχος χρωμογλυκίνη (Lomudal)

Η χρωμογλυκίνη ασκεί προφυλακτική δράση στη δοκιμασία προκλήσεως βρογχόσπασμου με εισπνοή αντιγόνου, χωρίς να ασκεί βρογχοδιασταλτική δράση. Η δράση της θεωρείται ότι ασκείται στην κυτταρική μεμβράνη των μαστοκυττάρων, της οποίας επιτυγχάνει τη σταθεροποίηση εμποδίζοντας την είσοδο ιόντων ασβεστίου. Η σταθεροποίηση της μεμβράνης γίνεται με την φωσφορυλίωση πρωτεϊνών της μεμβράνης υψηλού μοριακού βάρους. Η χρωμογλυκίνη με τη σταθεροποίηση της μεμβράνης των μαστοκυττάρων αναστέλλει την έξοδο μεταβιβαστών από αυτά όπως της ισταμίνης.¹⁶

Η χρωμογλυκίνη χρησιμοποιείται πάντα σε εισπνοές για την πρόληψη του βρογχόσπασμου. Ασκεί προφυλακτική δράση στις περισσότερες μορφές άσματος και στο άσθμα μετά σωματική άσκηση, επίσης στο βρογχόσπασμο μετά από εισπνοή αντιγόνου τόσο στην πρώιμη όσο και στην καθυστερημένη αντίδραση. Οι β₂-διεγέρτες και η θεοφυλλίνη αναστέλλουν μόνο την πρώιμη αντίδραση ενώ τα κορτικοστεροειδή την καθυστερημένη. Πρέπει να σημειωθεί ότι η χρωμογλυκίνη δεν ασκεί προφυλακτική δράση σε όλα τα άτομα. Δεν μπορεί

όμως να γίνει εξαρχής ο διαχωρισμός των ατόμων πριν την εφαρμογή του φαρμάκου ώστε να ελεγχθεί η αποτελεσματικότητά του.¹⁶

Στα παιδιά τα αποτελέσματα της χρωμογλυκίνης είναι πολύ καλύτερα από τους ενήλικες. Ακόμη πρέπει να γνωρίζουμε ότι το μέγιστο της δράσης της εκδηλώνεται μετά από εβδομάδες χορήγησης του φαρμάκου. Αυτός είναι ο λόγος που πρέπει να χορηγείται τουλάχιστον τέσσερις εβδομάδες πριν την αναμενόμενη εποχιακή παρόξυνση του άσθματος και να συνεχίζεται μέχρι το τέλος της εποχής. Πρέπει να χορηγείται τέσσερις φορές την ημέρα και 30 λεπτά πριν την άσκηση ή την έκθεση σε αντιγόνα. Στην παρόξυνση του άσθματος δεν πρέπει να χορηγείται.

Τα κορτικοστεροειδή σε εισπνοές είναι περισσότερο αποτελεσματικά, έχουν όμως περισσότερες παρενέργειες κυρίως στα παιδιά.¹⁶

Οι παρενέργειες από τη χορήγηση χρωμογλυκίνης είναι σπανιότατες και ασήμαντες και αφορούν μόνο το 2% των ασθενών. Πολύ σπάνια μπορεί να εμφανισθεί παροδικό δερματικό εξάνθημα και κνησμός και αρκετά σπάνια αναφυλακτική αντίδραση, ιδίως στα παιδιά καθώς και πνευμονική ηωσινοφιλία.

3.6. Νεντοχρωμίλη (Nedocromil) (Tilade(R))

Ο τρόπος δράσης του εξαντλείται στη μεμβράνη των μαστοκυττάρων, μπλοκάροντας τους διαύλους των ιόντων χλωρίου, εμποδίζοντας με αυτό τον τρόπο την αύξηση των συγκεντρώσεων ιόντων ασβεστίου στο εσωτερικό του κυττάρου.

Χορηγείται μόνο σε εισπνοές και θεωρείται ότι έχει δράση περίπου 10 φορές πιο ισχυρή από τη δινατριούχο χρωμογλυκίνη. Χορηγείται ως φάρμακο συντήρησης (το ήπιο-μέτριο άσθμα).¹⁰ Είναι επομένως φάρμακο το οποίο

χρησιμοποιείται στην προφυλακτική θεραπεία του άσθματος. Η δράση της στα παιδιά δεν έχει προσδιορισθεί με ακρίβεια. Δεν έχουν αναφερθεί ουσιαστικές παρενέργειες με τη χορήγηση του φαρμάκου.¹⁷

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο

Σημασία της σωστής χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων

Ο σκοπός της επιμελούς εκπαίδευσης του ασθενούς είναι ο εφοδιασμός αυτού και του οικογενειακού του περιβάλλοντος με τις απαραίτητες πληροφορίες έτσι ώστε ο ασθενής να ενθαρρύνεται να ακολουθεί με συνέπεια τις ιατρικές οδηγίες και να μπορεί να αναγνωρίζει τις διακυμάνσεις της νόσου του, ώστε να παίρνει τα απαραίτητα μέτρα.

Η κοινωνική και ψυχολογική υποστήριξη παίζουν σημαντικό ρόλο στη θετική αντιμετώπιση της νόσου.

Σαν αρχή ο ασθενής χρειάζεται πλήρη ενημέρωση για τη νόσο του καθώς και για τα διαθέσιμα προς την αντιμετώπισή της θεραπευτικά μέσα. Για παράδειγμα θα μπορούσε να γίνει επίδειξη διαφόρων συσκευών για εισπνοή φαρμάκων και ο ασθενής να διαλέξει ποιο είδος συσκευής του ταιριάζει.

Το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό πρέπει με κάθε τρόπο να ενθαρρύνει τους ασθενείς να διακόψουν το κάπνισμα. Ακόμη θα τονίζεται στους γονείς που έχουν παιδιά με άσθμα ότι το δικό τους κάπνισμα στο οικιακό περιβάλλον είναι πολύ βλαπτικό για τα παιδιά τους.

Οι προφορικές οδηγίες του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού πρέπει να συνοδεύονται και από γραπτές πληροφορίες που να αφορούν το άσθμα και τη θεραπεία του. Ο ασθενής πρέπει να διδάσκεται τη μέτρηση της Μεγίστης Εκπνευστικής Ροής (PEFR) χρησιμοποιώντας το ρόμετρο του Wright (Wright Peak Flow-Meter, ή Mini Wright Peak Flow Meter).

Ο εκπαιδευόμενος ασθενής χρησιμοποιεί καθημερινά την τιμή της PEFR προκειμένου να εκτιμά την κατάστασή του και να τροποποιεί ο ίδιος την αγωγή του ή να ζητά ιατρική βοήθεια.

Στο International Consensus Report on Diagnosis and Management of Asthma έχει προτάσεις το σύστημα της "πράσινης", "κίτρινης" και "κόκκινης" ζώνης.¹⁸

Με βάση το σύστημα αυτό, ο ασθενής χρησιμοποιώντας τη μέτρηση της PEFR και καταγράφοντας τη συμπτωματολογία του μπορεί να εκτιμήσει πότε πρέπει να αρχίσει, να προσθέσει ή να διακόψει διάφορα φάρμακα (Πίνακας 10α, 10β, 10γ).

Πίνακας 10α: Σχεδιασμός για την εκτίμηση και τον έλεγχο του άσθματος από τον ίδιο τον ασθενή
Σχέδιο ελέγχου άσθματος για τον ή την.....

| | |
|--|---|
| <p>Αυτό το σχέδιο θα βοηθήσει στον έλεγχο του άσθματος και στο να κάνετε τις σωστές ενέργειες αν έχετε μια κρίση άσθματος</p> <p>Διατηρώντας το άσθμα υπό έλεγχο θα σας βοηθήσει.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Να είστε δραστήριος χωρίς συμπτώματα • Να κοιμάστε όλη τη νύκτα χωρίς δύσπνοια • Να προφυλάσσετε από τις κρίσεις άσθματος • Να έχετε την καλύτερη δυνατή PEFR • Να αποφύγετε τις παρενέργειες από τα φάρμακα | <p>Τρεις τρόποι για να ελέγχετε το άσθμα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ακολουθείτε το σχέδιο των φαρμάκων (βλ επόμενη σελ) • Ακολουθείτε το σχέδιο της πράσινης ζώνης κάθε ημέρα, προκειμένου να προλάβετε τη συμπτωματολογία του άσθματος • Αναγνωρίστε μια ασθματική κρίση • Ενεργείστε γρήγορα για να τη σταματήσετε • Ακολουθείτε το σχέδιο της κίτρινης ζώνης για να σταματήσετε τα συμπτώματα και να εμποδίσετε την εξέλιξη της κρίσης • Ακολουθείτε το σχέδιο της κόκκινης ζώνης για να αντιμετωπίσετε μια βαριά κρίση. Είναι σχέδιο επείγουσας ανάγκης • Αν είναι δυνατόν αποφύγετε παράγοντες που σας προκαλούν συμπτώματα άσθματος <p>Να βλέπετε τακτικά το γιατρό σας</p> <p>Δείτε πάλι αυτό το σχέδιο με τον ιατρό σας όταν τον/την επισκεφθείτε, ο ιατρός σας θα γράψει στο σχέδιο τί να κάνετε*</p> |
| <p>Το σχέδιό σας έχει αυτά τα φάρμακα</p> <p>Σημαντικές πληροφορίες:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Γιατρός Τηλ Διεύθυνση - Τηλ. πρώτων βοηθειών: | <ul style="list-style-type: none"> - Νοσοκομείο Τηλ.: Διεύθυνση: - Τηλ. φίλου: |

* Ο πίνακας αυτός αποτελεί έναν γενικό οδηγό που μπορεί να βοηθήσει στις περισσότερες περιπτώσεις των ασθματικών. Σε μερικούς ασθενείς το άσθμα επιδεινώνεται τόσο ταχέως, που δεν είναι δυνατόν να χρησιμοποιηθεί αυτός ο

σχεδιασμός. Στους ασθενείς αυτούς πρέπει να εφαρμόζεται η κίτρινη ζώνη ακόμη και όταν η PEFr βρίσκεται στο 90-100% της καλύτερης τιμής της.

Πίνακας 10β (συνέχεια): Σχεδιασμός για την εκτίμηση και τον έλεγχο του άσθματος από τον ίδιο τον ασθενή

| | |
|--|--|
| <p>ΠΡΑΣΙΝΗ ΖΩΝΗ: Όλα εντάξει Έτσι θα έπρεπε να είστε κάθε μέρα PEFr: 80-100% της καλύτερης τιμής Χωρίς συμπτώματα, είστε σε θέση να έχετε φυσιολογική δραστηριότητα και να κοιμάστε χωρίς συμπτώματα</p> | <p>Πάρτε τα παρακάτω φάρμακα Φάρμακο - Πόσο - Κάθε πότε Αποφύγετε παράγοντες που προκαλούν ασθματικές κρίσεις Πάρτε..... πριν από άσκηση (όνομα φαρμάκου)</p> |
| <p>ΚΙΤΡΙΝΗ ΖΩΝΗ: Προσοχή! Δεν πρέπει να είστε έτσι κάθε ημέρα. Φροντίστε να ελέγχετε το άσθμα σας PEFr 50-80% της καλύτερης τιμής σας Πιθανόν να βήχετε, να σφυρίζει η αναπνοή σας, να δυσπνοείτε ή να έχετε σπασμωδικό αίσθημα στο θώρακα. Τα συμπτώματα αυτά πιθανόν να σας εμποδίζουν στις φυσιολογικές σας δραστηριότητες ή να σας διαταράσσουν τον ύπνο</p> | <p>Πρώτα πάρτε αυτό το φάρμακο: Φάρμακο - Πόσο - Κάθε πότε Κατόπιν εάν αισθανθείτε καλύτερα σε 20-60 λεπτά και αν η PEFr είναι πάνω από τότε (70% της καλύτερης τιμής σας) Πάρτε τα παρακάτω φάρμακα Φάρμακο - Πόσο - Κάθε πότε Συνεχίστε να παίρνετε τα φάρμακα της Πράσινης ζώνης Αν δεν αισθανθείτε καλύτερα σε 20-60 λεπτά ή η PEFr είναι μικρότερη από (70% της καλύτερης τιμής σας) ακολουθείστε το στάδιο της Κόκκινης ζώνης</p> |
| <p>- Ειδοποιείστε τον ιατρό εάν εξακολουθείτε να είστε στην Κίτρινη ζώνη. Πιθανόν πρέπει να αλλάξουν τα φάρμακα της πράσινης ζώνης</p> | |

Πίνακας 10γ (συνέχεια): Σχεδιασμός για την εκτίμηση και τον έλεγχο του άσθματος από τον ίδιο τον ασθενή.

| | |
|---|---|
| <p>ΚΟΚΚΙΝΗ ΖΩΝΗ: Ιατρική ετοιμότητα</p> <p>Επείγουσα κατάσταση, ζητήστε βοήθεια</p> <p>PEFR κάτω από 50% της καλύτερης τιμής σας</p> <p>Πιθανόν να βήχετε, να δυσπνοείτε, το δέρμα σας ανάμεσα στις πλευρές καθώς και στο λαιμό δυνατόν να είναι τραβηγμένο (τεντωμένο)</p> <p>Πιθανόν να δυσκολεύεστε στο περπάτημα ή στην ομιλία</p> <p>Ίσως να μην σφυρίζει η αναπνοή σας διότι δεν κινείται αρκετός αέρας στους βρόγχους σας</p> | <p>Πρώτα πάρτε αυτό το φάρμακο</p> <p>Φάρμακο - Πόσο - Κάθε πότε</p> <p>Κατόπιν καλέστε τον ιατρό για να συζητήσετε τί θα κάνετε μετά.</p> <p>Δείτε τον ιατρό αμέσως ή πηγαίστε στο νοσοκομείο αν συμβαίνει κάτι από τα παρακάτω:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Τα χείλια και τα νύχια είναι μπλέ - Αγωνίζεστε να αναπνέετε - Δεν νοιώθετε καλύτερα μετά από 20-30' από τη λήψη του επιπλέον φαρμάκου και η PEFr είναι ακόμη κάτω από (50% της καλύτερης τιμής σας) |
| <p>- Έξι ώρες μετά την επιπλέον αγωγή, χρειάζεστε β₂-διεγέρτες κάθε 1-3 ώρες και η PEFr είναι κάτω από (70% της καλύτερης τιμής σας)</p> | |

α. Φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως:

- Προβλήματα με τις συσκευές εισπνοών.
- Ακατάλληλη αγωγή.
- Πραγματικές ή φανταστικές παρενέργειες.
- Φόβος των κορτικοστεροειδών.
- Υπερεκτίμηση των βρογχοδιασταλτικών.
- Δυσαρέσκεια στα φάρμακα.
- Κόστος φαρμάκων.¹⁸

β. Μη φαρμακευτικούς παράγοντες, όπως:

- Κόστος και προσπέλαση ιατρικών υπηρεσιών.
- Υποεκτίμηση της βαρύτητας της νόσου.

- Κακή κατανόηση του προβλήματος.
- Θυμός, αμέλεια.
- Παράγοντες πολιτιστικοί.
- Κοινωνικός στιγματισμός.

Έτσι σε κάθε εξέταση θα πρέπει να γίνονται ερωτήσεις που να αποκαλύπτουν το βαθμό συμμορφώσεως με την αγωγή, όπως:

- Πόσο συχνά θυμάστε να παίρνετε τα φάρμακά σας;
- Δείξτε μου πώς χρησιμοποιείτε τη συσκευή εισπνοών;
- Μερικοί άνθρωποι νομίζουν ότι τα κορτικοστεροειδή βλάπτουν.

Τι λέτε εσείς;

- Ποιό φάρμακο σας αρέσει λιγότερο από αυτό που χρησιμοποιείτε;

Η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία είναι ενδεικτική της καλής σχέσεως και συνεργασίας του με το γιατρό.¹⁸

Κατά τη διάρκεια της μακροχρόνιας παρακολούθησης είναι δυνατόν να παρουσιασθούν προβλήματα συμμόρφωσης του ασθενούς. Τα προβλήματα αυτά μπορεί να οφείλονται σε φαρμακευτικούς ή μη φαρμακευτικούς παράγοντες.

α) Φαρμακευτικοί παράγοντες

- Προβλήματα με τις συσκευές εισπνοών
- Ακατάλληλη αγωγή
- Πραγματικές ή φανταστικές παρενέργειες
- Φόβος των κορτικοστεροειδών
- Υπερεκτίμηση των βρογχοδιασταλτικών
- Δυσαρέσκεια στα φάρμακα
- Κόστος φαρμάκων

β) Μη φαρμακευτικοί παράγοντες

- Κόστος και δυσκολία στην προσπέλαση στις ιατρικές υπηρεσίες
- Υποεκτίμηση της βαρύτητας της νόσου
- Μη κατανόηση του προβλήματος
- Θυμός, αμέλεια
- Παράγοντες πολιτιστικοί
- Κοινωνικός στιγματισμός

Είναι λοιπόν απαραίτητο σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς να γίνονται ερωτήσεις από το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό που να αποκαλύπτουν το βαθμό συμμόρφωσης του ασθενούς προς τις οδηγίες που του δόθηκαν, όπως:

- Μήπως ξεχνάτε κάποια δόση των φαρμάκων;
- Δείξτε μου πως χρησιμοποιείτε τις συσκευές εισπνοών.
- Μήπως φοβάσθε ότι κάποιο φάρμακο μπορεί να σας βλάψει;

Η συμμόρφωση του ασθενούς προς τις οδηγίες είναι ενδεικτική της καλής ή μη σχέσης του ασθενούς με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό.

Δύο βασικές αρχές, η μία ότι το άσθμα είναι φλεγμονώδης νόσος και η άλλη ότι η παρατεταμένη χρήση των β_2 -διεγερτών μπορεί να αποβεί επικίνδυνη για τον ασθενή, επηρέασαν πάρα πολλές χώρες και ομάδες πνευμονολόγων ώστε να αναπτύξουν ειδικές αρχές αντιμετώπισης του άσθματος με βάση τις αρχές αυτές. Αυτό είχε σαν αποτέλεσμα να υπάρξει ποικιλία προτάσεων σχετικά με το πότε θα έπρεπε να γίνει η εισαγωγή των κορτικοστεροειδών στη θεραπευτική αντιμετώπιση του άσθματος.¹⁹ Έτσι διεθνώς αναγνωρίζεται ότι η εισαγωγή των κορτικοειδών στη θεραπεία πρέπει να γίνεται εφόσον υπάρχει ανάγκη χρήσης των β_2 -διεγερτών περισσότερο από τρεις φορές την εβδομάδα.

Αντίθετα το Υπουργείο Υγείας των Η.Π.Α. συνιστά τη χρήση των κορτικοστεροειδών εφόσον είναι αναγκαία η χρήση των β₂-διεγερτών 3-4 φορές την ημέρα.

Παρά τις επιμέρους διαφορές που υπάρχουν στα θεραπευτικά σχήματα που εφαρμόζονται στις διάφορες χώρες όλοι συμφωνούν ότι αυτά πρέπει να κλιμακώνονται ανάλογα με την εξέλιξη της νόσου.²⁰

Οι βασικές αρχές είναι πιο ξεκάθαρες όσον αφορά τη μεριά του ασθενούς και τον τρόπο αντιμετώπισής του από αυτές πολύ σημαντικές είναι τα πιο κάτω:

- 1) Πρέπει να είμαστε βέβαιοι ότι οι ασθενείς μας κάνουν καθημερινά τη θεραπεία τους και ότι είναι σε θέση να αντιμετωπίζουν τους παροξυσμούς, 2) Πρέπει να βρίσκουμε τρόπους ώστε ο ασθενής να ανταποκρίνεται στις θεραπευτικές οδηγίες. Το κόστος θεραπείας, η οικονομική επιβάρυνση, η ποιότητα ζωής, η δυνατότητα άμεσης πρόσβασης στις υπηρεσίες εσωτερικής ανάγκης κ.λ.π. είναι παράγοντες που πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη.²¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5ο

Ανατομική και Παθοφυσιολογία της Θεραπείας με Aerosol

Ο πνεύμονας συνιστά τη μεγαλύτερη επιφάνεια ανάμεσα στο ανθρώπινο σώμα και στο περιβάλλον. Αλήθεια τί συμβαίνει όταν προσπαθούμε να χορηγήσουμε ένα φάρμακο υπό μορφή Aerosol στο εσωτερικό των αεραγωγών; Σε μια πρώτη προσέγγιση θ' ανακεφαλαιώσουμε και θα παραθέσουμε εν συντομία βασικές γνώσεις σε σχέση με το αναπνευστικό σύστημα, τα ανατομικά του και τα φυσιολογικά του τμήματα (διαμερίσματα), τους διαφορετικούς τύπους κυττάρων που πιθανόν ν' αποτελούν στόχο όπου δρα το φάρμακο, καθώς και με ποιό τρόπο συγκεκριμένα πνευμονικά νοσήματα μπορούν να επηρεάζουν την εναπόθεση ενός Aerosol.^{22,23,24,25,26,27}

Το αναπνευστικό σύστημα διαιρείται στο ανώτερο και στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα ή αλλιώς η ανώτερη αεροφόρος οδός αποτελείται από τη μύτη, τις ρινικές θαλάμες, τους παραρινικούς κόλπους, το στόμα, το στοματοφάρυγγα και το λάρυγγα (σχήμα 1). Το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα παρέχει ποικίλους προστατευτικούς μηχανισμούς για τον ανθρώπινο οργανισμό. Στο εσωτερικό της μύτης υπάρχει ο βλεννογόνος της, ο οποίος καλύπτεται από κροσσωτό επιθήλιο. Ο βλεννογόνος με το κροσσωτό επιθήλιο καλύπτει μεγάλες επιφάνειες του εσωτερικού της μύτης και των παραρινικών κόλπων: ο υποβλεννογόνιος χιτώνας περιέχει ένα εξαιρετικά αναπτυγμένο και εκτεταμένο φλεβικό δίκτυο. Η παρουσία αυτού του φλεβικού δικτύου προκαλεί την υγραποίηση και θέρμανση του εισπνεόμενου αέρα. Επίσης η παρουσία των κροσσών στο επιθήλιο οδηγεί σε φιλτράρισμα από τα μεγάλα

σωματίδια σκόνης του αέρα. Κατά τη διάρκεια της κανονικής αναπνοής, οι αντιστάσεις που ασκούνται από την ρινική κοιλότητα στο πέρασμα του εισπνεόμενου αέρα είναι περίπου το 50% από την αντίσταση που ασκεί ολόκληρο το αναπνευστικό σύστημα.²⁶

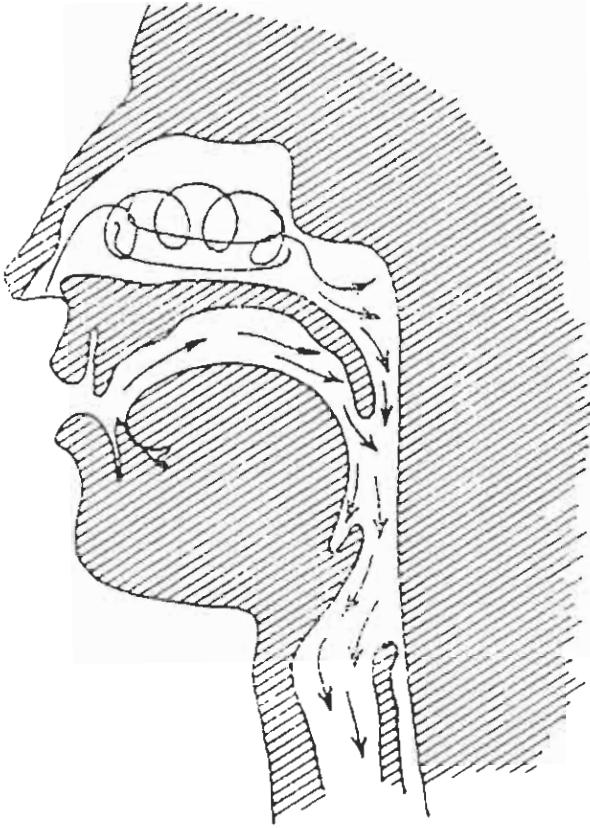


Fig. 1.
Upper respiratory tract with nasopharyngeal compartment and larynx.

Η στοματική κοιλότητα είναι η άλλη είσοδος του εισπνεόμενου αέρα στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα. Οδηγεί κατευθείαν στην περιοχή του φάρυγγα και του λάρυγγα. Αυτή είναι και η πιο χρησιμοποιούμενη οδός για την θεραπευτική αγωγή εισπνεομένων Aerosol. Μάλιστα είναι η τεχνική η οποία χρησιμοποιείται στην εξάσκηση εισπνοής των θεραπευτικών εισπνεομένων Aerosol. Ο λόγος για τον οποίο προτιμάται η στοματική εισπνοή των εισπνεομένων Aerosol είναι γιατί κατά τη στοματική αναπνοή, το πέρασμα του αέρα από τη στοματική κοιλότητα συναντά αντίσταση (από τη στοματική

κοιλότητα) η οποία είναι περίπου το 1/5 (20%) της ολικής αναπνευστικής οδού. Ως εκ τούτου η ρινική αναπνοή απαιτεί 50% επιπλέον προσπάθεια απ' αυτή της στοματικής αναπνοής κάτω από κανονικές συνθήκες. Οι περισσότεροι προστατευτικοί μηχανισμοί της ρινός (κροσσωτό επιθήλιο, φλεβικό δίκτυο κ.λ.π.) λείπουν από το στόμα. Έτσι τα αερογενή σωματίδια απομακρύνονται μόνο σ' ένα μικρό μέρος στο στόμα με δύο τρόπους, με καθίζηση και με πρόσκρουση.

Το κατώτερο αναπνευστικό δένδρο, το οποίο αναφέρεται και ως αορτοβρογχικό δένδρο αποτελείται από το σύνολο των αεραγωγών - περιφερικότερα του λάρυγγα - (σχήμα 2). Ξεκινά από την τραχεία και καταλήγει στο πνευμονικό παρέγχυμα όπου περιλαμβάνει τους εξωπνευμονικούς και ενδοπνευμονικούς αεραγωγούς. Τα αναπνευστικά περάσματα διχοτομούνται με δυσανάλογη διχοτόμηση (διαίρεση) που αριθμείται σε 20 συνολικά γενεές (διχοτομήσεις) ξεκινώντας από την τραχεία μέχρι τα τελικά βρογχιόλια. Η τραχεία στο ανώτερο στόμιό της που συνορεύει με το λάρυγγα έχει διάμετρο 2cm ενώ ο κατώτερος αεραγωγός (τελικά βρογχιόλια) έχει μια διάμετρο 0,7mm και ακολουθείται από τα αναπνευστικά βρογχιόλια και τις κυψελίδες.^{24,26} Στο σχήμα 3 φαίνεται πως οι αλλαγές στη συνολική επιφάνεια διατομής των αεραγωγών,²⁶ σχετίζονται με διαφορετικές γενεές αγωγιμων ή αναπνευστικών οδών. Οι αλλαγές στη γραμμική ταχύτητα του ρεύματος αέρα φαίνονται από το γράμμα (V). Κάτω από τις φωνητικές χορδές υπάρχει στροβιλώδης ροή του αέρα για τουλάχιστον 2 γενεές αεραγωγών.

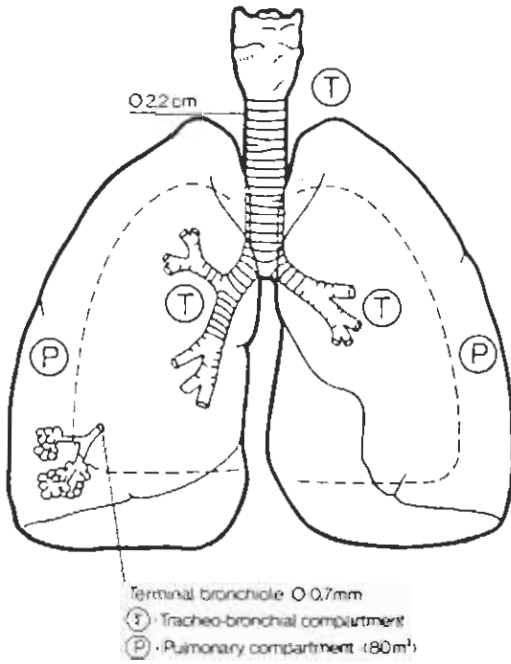


Fig. 2.
Lower respiratory tract with tracheobronchial and pulmonary compartments.

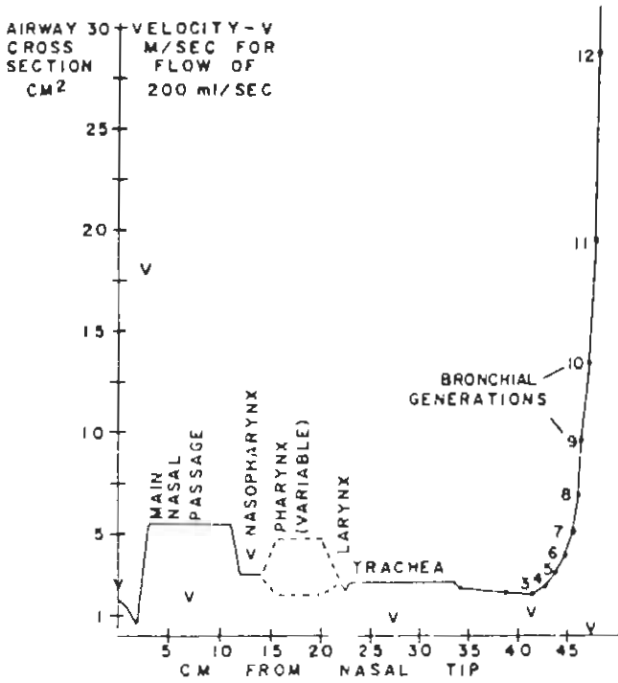


Fig. 3.
Diagram of the changing total airway cross-sectional area (vertical coordinate) related to points along the airway (horizontal coordinate). The resulting changes in linear velocity of the airstream also shown on the vertical coordinate, are indicated above the letter V.

(From ref. 12, with permission)

5.1. Θεραπεία Aerosol

Όταν εισπνέουμε ένα Aerosol το αναπνευστικό σύστημα λειτουργεί σαν φίλτρο. Σχεδόν όλα τα σωματίδια του φαρμάκου τα οποία έχουν διάμετρο μεγαλύτερη από 5μm παγιδεύονται. Έτσι ένα αεροδιαλυτό φάρμακο μπορεί να εναποτίθεται στους αεραγωγούς και είναι πιθανό να επιτυγχάνει τοπικά υψηλές συγκεντρώσεις στο αναπνευστικό δένδρο χωρίς συστηματικά υψηλές συγκεντρώσεις. Άρα έχει και πολύ λιγότερες σωματικές παρενέργειες, έτσι μπορούμε να επιτύχουμε μια πιο εκλεκτική δράση του φαρμάκου. Ένα εισπνεόμενο Aerosol μπορεί να είναι μια πολύ εύκολη οδός για τη συστηματική θεραπεία με κάποια διαλυτά και εύκολα απορροφούμενα φάρμακα. Οι πίνακες 1α και 1β δείχνουν τα πιθανά κύτταρα στόχου στο αναπνευστικό δένδρο, τα οποία μπορούν να είναι προσεγγίσιμα σε εισπνεόμενο Aerosol. Ο πίνακας 2 παραθέτει τα θεραπευτικά Aerosol που συνήθως χρησιμοποιούνται για να προσεγγίσουν τις ανατομικές θέσεις του αναπνευστικού συστήματος και στον πίνακα 3 φαίνονται οι δυνητικές χρήσεις των θεραπευτικών Aerosol.²²

Πίνακας 1α

Πιθανά κύτταρα στόχος για θεραπεία Aerosol

1. λείες μυϊκές ίνες (οι οποίες βρίσκονται σε αεροφόρους οδούς, στους κυψελιδικούς πόρους, στα πνευμονικά αγγεία)
2. κύτταρα μέσω των οποίων διενεργούνται αλλεργικές αντιδράσεις (μαστίκυτταρα και βασεόφιλα)
3. κύτταρα μέσω των οποίων διενεργούνται οι φλεγμονώδεις αντιδράσεις (πολυμορφοπύρηνα, ουδετερόφιλα, κύτταρα, ιωσινόφιλα, λεμφοκύτταρα, μακροφάγα)²²

Πίνακας 1β

4. Επιθηλιακά κύτταρα στο βλεννογόνο των αεραγωγών, βασικά κύτταρα, κύτταρα τύπου Καλτσίνσκι, (τα κύτταρα τύπου Καλτσίνσκι, χρωματίζονται στη βιοψία με ειδικές χρώσεις και αποτελούν τα λεγόμενα αργυρόφιλα κύτταρα. Πρόκειται για τα κύτταρα τα οποία δίνουν γένεση στο μικροκυτταρικό καρκίνωμα και στους καρκινοειδείς όγκους. Ανήκουν στην ομάδα Arud Cells όπου A→amine, P→precursor, u→uptake, d→decarboxylation, επιφανειακά ή επιπολής κύτταρα που διακρίνονται σε κροσσωτά ή μη κροσσωτά. Τα μη κροσσωτά διακρίνονται σε εκκριτικά κύτταρα ή μη εκκριτικά. Τα εκκριτικά με τη σειρά τους διακρίνονται σε ορώδη κύτταρα (clara cells), και καλλυκοειδή. Τα μη εκκριτικά διακρίνονται στα ενδιάμεσα και στα ψυκτροειδή.
5. Νευρικά κύτταρα, τα οποία διακρίνονται σε: α) προσαγωγά ή κεντρομόλα τα οποία φέρουν προσαγωγές-κεντρομόλες απολήξεις οι οποίες λειτουργούν ως υποδοχείς των ερεθισμάτων, β) απαγωγά ή φυγόκεντρα που έχουν απολήξεις των παρασυμπαθητικών νεύρων και γ) Σε γαγγλιο-νευροεπιθηλιακά κύτταρα.
6. Τα κύτταρα του κυψελιδικού επιθηλίου καθώς και του ενδοθηλίου των τριχών διακρίνονται σε πνευμονοκύτταρα Τύπου 1 και Τύπου 2 και στα ενδιάμεσα κύτταρα. Και τέλος στα κύτταρα που έχουν την ικανότητα της συστολής και στα κύτταρα του διαφραγματικού συνδετικού ιστού ²².

Πίνακας 2

Θεραπευτικά Aerosol τα οποία συνήθως χρησιμοποιούνται ως βρογχοδιασταλτικά είναι:

- τα συμπαθομιμητικά
- οι ξανθίνες
- τα αντιχολινεργικά
- άλλα φάρμακα όπως χρωμογλυκικό δινάτριο το οποίο μειώνει την επίπτωση και τη βαρύτητα των αλλεργικών ασθματικών κρίσεων και τα κορτικοστεροειδή τα οποία καταστέλλουν την φλεγμονή
- τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την επαγωγή στοματοφαρυγγικής-λαρυγγικής ή τραχειοβρογχικής αναισθησίας καθώς και το νερό ή φυσιολογικός ορός σε μορφή Aerosol για υγραποίηση (εφύγρανση)
- τα δυνητικής χρήσεως φάρμακα σε διάφορα στάδια έρευνας και εφαρμογής. Παράγοντες που να αλλάζουν τα χαρακτηριστικά των βλεννογόνιων εκκρίσεων, όσον αφορά τη ροή τους. Με αποτέλεσμα να βοηθούν την κάθαρση των αεραγωγών (απορρυπαντικά, καθαριστικά, βλεννολυτικά, προτεολυτικά)
- αντιμικροβιακοί παράγοντες (αντιβακτηριακά, αντιμυκητιασικά, αντι-ϊικά)
- η περιοχική αντικαρκινική θεραπεία με Aerosol
- η θεραπεία της κυψελιδικής αστάθειας με διπαλμιτόϊλ-λεκιθίνη π.χ. σουφάκταντ που χορηγούν στα νεογνά σε σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας
- η ανοσοποίηση ανθρώπων και ζώων εναντίον βακτηριακών και ιογενών παθογόνων

- η προστασία εναντίον ερεθιστικών μεσολαβητών π.χ. φαινυλομεθυλοξαδιαζόλ (PMO)
- για ταχεία απορρόφηση όπως εργοταμίλη, ινσουλίνη, υποφυσιακές ορμόνες.

5.2. Εναπόθεση Aerosol

Το πιθανό δυνητικά αποτέλεσμα από ένα φάρμακο το οποίο εισπνέεται υπό μορφή Aerosol βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ποσό του φαρμάκου που εναποτίθεται στους κατάλληλους αεραγωγούς, οι οποίοι περιέχουν τα επιθυμητά κύτταρα-στόχος. Η εναπόθεση των εισπνεομένων σωματιδίων του φαρμάκου καθορίζεται από τα φυσικά χαρακτηριστικά των αερογενών σωματιδίων καθώς και από τις φυσιολογικές παραμέτρους όπως είναι η ροή του αέρα. Η ροή του αέρα επηρεάζεται από φυσιολογικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς του οργανισμού όπως ο βαθμός του ανοίγματος της σχισμής της γλωττίδας δηλ. ο βαθμός ανοίγματος των φωνητικών χορδών. Ο τόνος του βρογχικού δένδρου, οι φλεγμονώδεις αλλαγές του βλεννογόνου των βρόγχων, οι βλεννώδεις εκκρίσεις και οι αλλαγές στην κατανομή του εισπνεόμενου αερίου. Τα πιο σπουδαία φυσικά χαρακτηριστικά των αερογενών σωματιδίων είναι η βαρυντική υποστάθμη, η αδράνεια της πρόσκρουσης, η διάχυση και η παρεμπόδιση. Το ηλεκτρικό φορτίο των σωματιδίων μπορεί επίσης να παίζει κάποιο ρόλο ενώ η χημική τους σύνθεση μπορεί να δημιουργεί τη γένεση μικρότερων τμημάτων των σωματιδίων λόγω της συμπύκνωσης υδρατμού επάνω σε υγροσκοπικά υλικά.^{22,23,24,27}

Η ποσότητα του φαρμάκου που περικλείεται σ' ένα αεροστεγές σωματίδιο σχετίζεται με το μέγεθος του αερογενούς σωματιδίου. Τα περισσότερα σπρέυ Aerosol περιέχουν ένα μεγάλο εύρος από διαφορετικά μεγέθη σωματιδίου. Η κατανομή τους είναι συνήθως φυσιολογική. Η συμπεριφορά ενός τέτοιου

νεφελώματος φαρμάκου συχνά περιγράφεται ως μέση διάμετρος της μάζας του, που είναι το μέγεθος στο οποίο μισό από το βάρος του νεφελώματος περιέχεται σε σωματίδια μεγαλύτερα από το καθοριζόμενο μέγεθος και το υπόλοιπο μισό από το βάρος του νεφελώματος περιέχεται σε σωματίδια μικρότερα από το καθοριζόμενο μέγεθος.

Το πιο πολύτιμο χαρακτηριστικό ενός Aerosol είναι η συχνότητα κατανομής των αεροδυναμικών διαμέτρου του. Η αεροδυναμική διάμετρος είναι η διάμετρος που έχει η σφαίρα μιας μονάδας πυκνότητας η οποία έχει την ίδια στάθμη ταχύτητας με τα υπό εξέταση σωματίδια ανεξαρτήτως σχήματος ή πυκνότητας. Ένας αριθμός μελετών σε έτερο - και μόνο - διασκορπιζόμενα Aerosol με ραδιενεργά σεσημασμένα αερογενή σωματίδια έχουν αναφερθεί τα τελευταία χρόνια. Τα αποτελέσματα αυτών των μελετών έχουν συντεθεί σε πνευμονικά μοντέλα με διαστάσεις και αρχιτεκτονική διάταξη που να ομοιάζουν με τους ανθρώπινους αεραγωγούς. Αυτά τα μοντέλα έχουν χρησιμοποιηθεί για να υπολογίζουμε την εναπόθεση σωματιδίων διαφορετικού μεγέθους σε σχέση με τη ροή του αέρα ή τον αερισμό σε διαφορετικά λειτουργικά διαμερίσματα των αεροφόρων οδών. Η καλύτερη γνωστή από αυτές τις μελέτες είναι η αναφορά της ομάδας "Task" στις δυναμικές των πνευμόνων.²⁷ Στο παρακάτω σχήμα 4 φαίνεται ένα μοντέλο για την εναπόθεση και τη κάθαρση των Aerosol βασισμένων πάνω στην εργασία αυτής της ομάδας. Δείχνει την πρόσληψη και την εναπόθεση του Aerosol στο ρινοφαρυγγικό διαμέρισμα στο τραχειοβρογχικό διαμέρισμα και στο πνευμονικό διαμέρισμα, ακολουθούμενη τη κάθαρση.

AEROSOL DEPOSITION AND CLEARANCE-MODEL

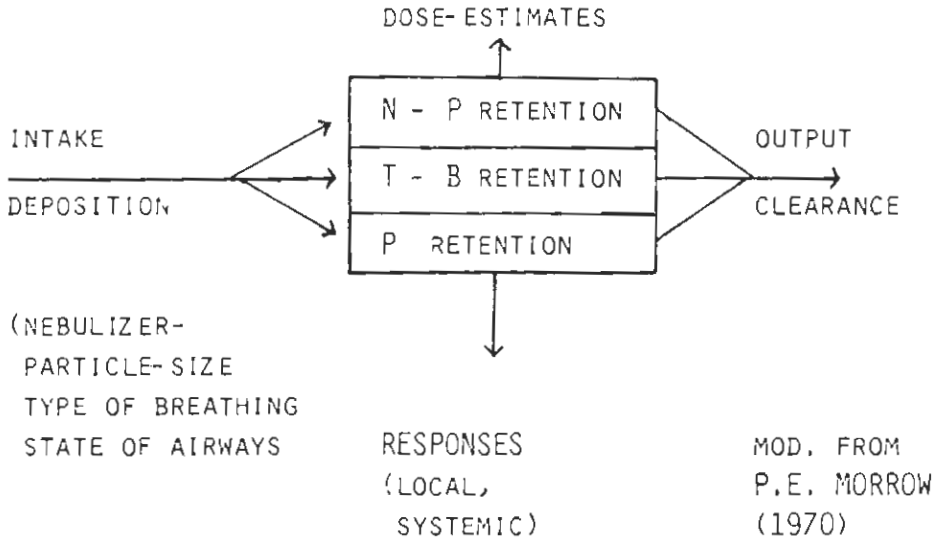


Fig. 4.
Model for aerosol deposition and clearance.

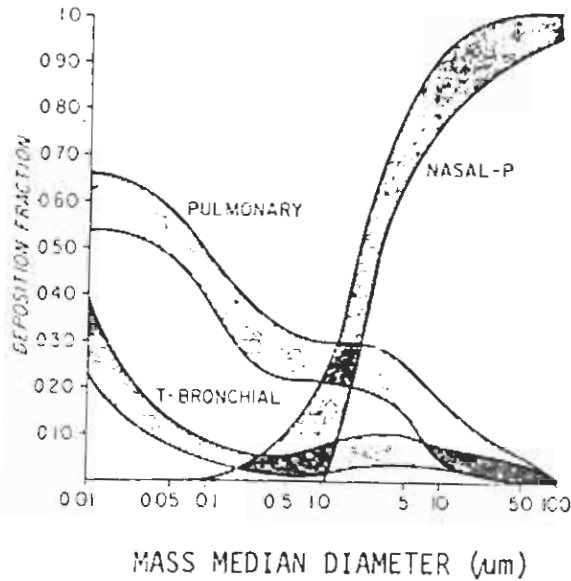


Fig. 5
Deposition fraction of the inhaled aerosol related to mass median diameter.
Each of the shaded areas (envelopes) indicates the variability of deposition for a given mass median (aerodynamic) diameter in each compartment when the distribution parameter σ_g varies from 1.2 to 4.5 and the tidal volume is 1450 ml.
(From ref. 6, which refers to ref. 13 with permission)

Στο παραπάνω σχήμα 5 απεικονίζεται η εναπόθεση στα διάφορα διαμερίσματα του αναπνευστικού συστήματος όπως αυτή επηρεάζεται από το μέγεθος των σωματιδίων και όπως έχει υπολογιστεί από την ομάδα της μελέτης "Task". Οι τιμές αναφέρονται σ' ένα αναπνευστικό ρυθμό 15 αναπνοές/min και σ' ένα όγκο εισπνοής σε ηρεμία 1450 ml. Στο ρινοφαρυγγικό διαμέρισμα η ταχύτητα του ρεύματος του αέρα είναι υψηλή και η αδράνεια πρόσκρουσης μεγάλη. Η ρινική ροή αέρα είναι πάντα στροβυλλώδης, κάτι το οποίο αυξάνει την αδρανή εναπόθεση των σωματιδίων. Αυτό σημαίνει ότι τα περισσότερα σωματίδια τα οποία είναι μεγαλύτερα από 5μm κατακρατούνται. Στο τραχειοβρογχικό διαμέρισμα η αδρανής πρόσκρουση αποτελεί επίσης ένα σημαντικό μηχανισμό στα σημεία των διχασμών. Η βαρυντική υποστάθμη είναι επίσης σπουδαία ενώ η διάχυση παίζει μικρότερο ρόλο εξαιτίας του μικρού χρόνου παραμονής των σωματιδίων. Η εναπόθεση στο αορτοβρογχικό διαμέρισμα του αναπνευστικού συστήματος είναι λιγότερο από 10% για όλα τα μεγέθη σωματιδίων. Στο πνευμονικό διαμέρισμα, η εναπόθεση περνά διαμέσου ενός μεγίστου περίπου 30% στα 2μm και έως ελαχίστου στα 0,5 μm μεγέθους σωματιδίου. Η ταχύτητα μετακίνησης του αερίου είναι πολύ χαμηλή και η αδρανής πρόσκρουση είναι μη αποτελεσματική. Η καθίζηση μπορεί να συμβεί και η διάχυση είναι ένας αποτελεσματικός μηχανισμός για την εναπόθεση των μικρών σωματιδίων.

Εκτός από το μέγεθος του Aerosol, φυσιολογικοί παράγοντες όπως οι αλλαγές στο μοντέλο του αερισμού είναι παράγοντες κλειδιά για τη σχετική σπουδαιότητα των διαφόρων μηχανισμών εναπόθεσης. Η αδρανής πρόσκρουση βασίζεται στη ταχύτητα του ρεύματος αέρα και είναι σπουδαία στους ανώτερους αεραγωγούς. Αντίθετα η διάχυση και η βαρυντική υποστάθμη είναι σπουδαίοι στους κατώτερους αεραγωγούς όπου η ταχύτητα είναι μικρή επομένως ο χρόνος

παραμονής των σωματιδίων μεγαλύτερος. Σε πειράματα που έγιναν σε πνεύμονες σκύλων, οι αργές και οι βαθιές αναπνοές προκαλούν περισσότερη εναπόθεση στο παρέγχυμα και συγκριτικά λιγότερη στους μεγάλους αεραγωγούς. Ενώ ο αυξημένος αερισμός όπως στην άσκηση, αυξάνει την εναπόθεση στους μεγαλύτερους αεραγωγούς. Ταχύ και αβαθές λαχάνιασμα στα ίδια πειραματικά μοντέλα, προκάλεσε μεγαλύτερη εναπόθεση στους μεγαλύτερους αεραγωγούς απ' ό,τι στο παρέγχυμα.¹⁸

Σύμφωνα με τα παραπάνω ο Haregrave²⁸ και οι συνεργάτες του έχουν πρόσφατα προσπαθήσει να επιτύχουν διάχυτου ή κεντρικού τύπου μορφές εναπόθεσης Aerosol προσαρμόζοντας το μέγεθος των σωματιδίων, το ρυθμό εισπνευστικής ροής, το χρόνο της παροχής κατά τη διάρκεια της εισπνοής και το χρόνο μετά την εισπνοή που κρατάμε την ανάσα μας.

Κατά τη διάρκεια της άσκησης η αύξηση στον όγκο αέρα/min, στον άνθρωπο γενικά σχετίζεται με μια αύξηση στο επί % ποσοστό εναπόθεσης. Μια αύξηση του ρυθμού αερισμού (αναπνοών) με σταθερό όγκο/min οδήγησε σε ελάττωση του επί % ποσοστού εναπόθεσης των σωματιδίων μεγέθους 0.5 μ m. Αλλά "tidal volume" - ο όγκος μιας εισπνοής σε ηρεμία - είχε αυξηθεί σ' ένα σταθερό ρυθμό αναπνοών, τότε η εναπόθεση των σωματιδίων θ' αυξανόταν. Η εναπόθεση θα ελαττωνόταν με την αύξηση του επιπέδου εκπνευστικής ανάπαυσης.²⁹ Αλλά όταν ήταν αυξημένος ο χρόνος που κρατάμε την ανάσα μας μετά από μια εισπνοή - "breath holding time" -, περισσότερο Aerosol εναποτίθεται στους πνεύμονες.

5.3. Εναπόθεση των Aerosol σε πνευμονικά νοσήματα

Καταστάσεις όπως είναι η βρογχόσπασση, φλεγμονή και υπερβολικές εκκρίσεις στους αεραγωγούς με μείωση του διαμετρήματος οδηγούν σε στροβυλλώδη ροή του αέρα σε περιοχές όπου η ροή είναι φυσιολογικά ευθύγραμμη-πεταλοειδής. Αυτό οδηγεί σε μια μεγαλύτερη συνολική εναπόθεση σωματιδίων Aerosol και η μορφή της περιοχικής εναπόθεσης θ' αλλάξει.³⁰ Εάν ο μέσος χρόνος διάβασης των σωματιδίων αυξηθεί, η εναπόθεση από καθίζηση και διάχυση θ' αυξηθούν. Αλλαγές στην αρχιτεκτονική του πνεύμονα, με αλλαγές των γωνιών στις περιοχές του διχασμού του βρογχικού δένδρου, μπορεί να οδηγήσουν σε αυξημένη εναπόθεση με το μηχανισμό της αδρανής πρόσκρουσης.

Οι μηχανισμοί που είναι υπεύθυνοι για τις αλλαγές στη μορφή της κατανομής σε περιπτώσεις νοσημάτων, είναι εξαιρετικά πολύπλοκοι. Διαφορετικές σταθερές χρόνου στον πνεύμονα που οφείλονται σε αλλαγές στην τοπική αντίσταση των αεραγωγών και σε αλλαγές στην τοπική ευενδοτικότητα, προκαλούν ανώμαλες, άνισες κατανομές του εισπνεόμενου αέρα. Στις περισσότερες μη φυσιολογικές καταστάσεις του πνεύμονα, η εναπόθεση στους αεραγωγούς φαίνεται να αυξάνεται σε βάρος της πνευμονικής εναπόθεσης. Περιοχική εναπόθεση ραδιενεργού Aerosol είναι με αυτό τον τρόπο αυξημένη στο τραχειοβρογχικό διαμέρισμα για ασθενείς με άσθμα και χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, καθώς επίσης και σε καπνιστές.^{31,32}

Ο Ρανία και οι συνεργάτες του³³ ανακάλυψαν ότι το βάθος της εναπόθεσης στον πνεύμονα σχετίζεται θετικά με FEV-forced expiratory volume/sec→όγκος αέρα που βίαια εισπνέεται στη διάρκεια του 1ου δευτερολέπτου μετά από μια βαθιά εισπνοή. Ασθενείς με απόφραξη αεροφόρων

οδών έχουν μικρότερη κυψελιδική εναπόθεση. Σε 8 (οκτώ) ασθενείς με απόφραξη αεροφόρων οδών χορηγήθηκαν με τη μορφή Aerosol υπό πίεση σωματίδια "teflon" τα οποία είχαν μέση διάμετρο μάζας 2μm. Όπως φάνηκε από αυτή τη μελέτη, ο μέσος όρος εναπόθεσης ήταν μόνο 9% της συνολικής δόσης στους πνεύμονες απ' τον οποίο το 6% ήταν στους αγωγίσιμους αεραγωγούς και μόνο το 3% στις κυψελίδες. Αντίθετα το 80% του μέσου όρου εναπόθεσης ήταν στο σώμα.³⁴

Έχοντας ως στόχο τη βελτίωση της θεραπείας με Aerosol είναι απαραίτητη η πιο ακριβής γνώση για το ακριβές μέγεθος σωματιδίων Aerosol στους αεραγωγούς και για την εναπόθεση των διαφορετικών μορφών Aerosol σε ειδικές παθολογικές καταστάσεις στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6ο

Διαφορετικές τεχνικές χορήγησης Aerosol στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα

6.1. Περίληψη

Νεφελοποιητές Aerosol υπό πίεση και Aerosol σε σκόνη συχνά έχουν χρησιμοποιηθεί από ασθματικούς ασθενείς για να επιτύχουμε ένα άμεσο τοπικό αποτέλεσμα από τη χαμηλή δόση ενός φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Εν τούτοις τα συστήματα παροχής Aerosol δεν είναι ιδεώδη για στοματική αναπνοή. Γιατί η διαθεσιμότητα στο κατώτερο αναπνευστικό δένδρο είναι χαμηλή, η συσκευή δεν είναι πάντα εύκολη να χρησιμοποιηθεί σε μια οξεία κατάσταση και τα συστατικά που περιέχει στη δοσολογική μορφή μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες. Παρακάτω θα περιγραφούν τα συστήματα χορήγησης Aerosol για τη καθημερινή πρακτική, και θα δοθεί έμφαση στους περιορισμούς τους. Προτείνεται να διεξαχθούν ελεγχόμενες συντηρητικές μελέτες, όσον αφορά την αξιολόγηση των διαφόρων συστημάτων για τη στοματική αναπνοή.

6.2. Εισαγωγή

Εξ ορισμού ένα εισπνεόμενο Aerosol έχει την ικανότητα να προσεγγίσει απευθείας το αναπνευστικό σύστημα και συνέπεια αυτού επιτυγχάνει ένα ταχύτατο και άμεσο τοπικό αποτέλεσμα με χαμηλή δόση φαρμάκου. Τα πιθανά πλεονεκτήματα είναι η ταχεία έναρξη δράσεως του φαρμάκου καθώς και ο χαμηλός βαθμός συστηματικών παρενεργειών σε σύγκριση με την από του

στόματος χορήγηση για συστηματική θεραπεία. Η θέση δράσεως μετά την από του στόματος εισπνοή δεν είναι καλά καθορισμένη, αλλά πρέπει να υποτεθεί ότι η φαρμακευτική ουσία πρέπει να είναι ικανή να φθάσει στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα για να μπορέσει να εξασκήσει την τοπική της δραστηριότητα. Στην εισπνοή δεν μπορούν να εναποτεθούν όλα τα σωματίδια του Aerosol στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Ένα μέρος της δόσης εναποτίθεται στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα και ένα άλλο μέρος της δόσης μερικώς εκπνέεται. Το ποσό του φαρμάκου που εναποτίθεται στη στοματική κοιλότητα δε φαίνεται να έχει ευεργητική δράση στους πνεύμονες. Έχει αποδειχθεί ότι η παρειακή χορήγηση μετρηθέντων δόσεων ενός βρογχοδιασταλτικού, δεν προκαλεί βρογχοδιαστολή.³⁵

Από τα παραπάνω φαίνεται ότι τα σωματίδια Aerosol τα οποία προέρχονται από ένα καλό σύστημα παροχής θα πρέπει να είναι ικανά να φθάσουν στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα. Επιπρόσθετα η κατακράτηση φαρμάκου μέσα στη συσκευή παροχής θα πρέπει να είναι τόσο χαμηλού και αναπαραγόμενου (μεγέθους) ποσού που το ίδιο αναπαραγόμενο κλινικό αποτέλεσμα θα μπορεί να επιτευχθεί. Εκτός απ' αυτές τις απαιτήσεις, είναι σημαντικό η συσκευή του Aerosol να είναι εύκολη στη χρήση για τον ασθενή λαμβάνοντας υπόψη ειδικά το γεγονός ότι ο ασθενής μπορεί να τη χρησιμοποιεί σε μια οξεία κατάσταση.

Στα περισσότερα συστήματα χορήγησης Aerosol έκδοχα προστίθεται στο φάρμακο. Αυτά τα πρόσθετα έκδοχα είναι απαραίτητα για τη βιομηχανική παραγωγή της συγκεκριμένης μορφής δόσεως ή για τη δημιουργία των αερογενών σωματιδίων των Aerosol. Δε θα πρέπει, αυτά τα έκδοχα, να προκαλούν ερεθισμό, αλλεργικές αντιδράσεις ή άλλες παρενέργειες. Τα

συστήματα παροχής Aerosol που βρίσκονται στο εμπόριο για κλινικούς σκοπούς, δεν είναι τα ιδανικά για στοματική αναπνοή, γιατί δεν εκπληρώνουν τις παραπάνω απαιτήσεις στην εντέλεια.

6.3. Συσκευές που χρησιμοποιούνται στη κλινική καθημερινή πράξη

6.3.α. Νεφελοποιητές

Ένα διάλυμα προς νεφελοποίηση αποτελείται από το φάρμακο το οποίο έχει διαλυθεί σ' ένα υδάτινο όχημα. Η ενέργεια η οποία απαιτείται για να δημιουργήσουμε μικρά σταγονίδια κατάλληλα για εισπνοή, παρέχεται είτε από πεπιεσμένο αέρα είτε από υπερηχητικά κύμματα. Αυτού του είδους οι νεφελοποιητές, χρησιμοποιούνται για συνεχιζόμενη εισπνοή και δεν είναι εύκολη η μετακίνησή τους. Πολλές τέτοιες συσκευές είναι διαθέσιμες για κλινική χρήση, αλλά λίγες μελέτες έχουν συγκρίνει τις συσκευές μεταξύ τους, όσον αφορά την απόδοσή τους στην κλινική πράξη. Η ποσότητα φαρμάκου που εναποτίθεται στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, φαίνεται να είναι μικρή αν λάβουμε υπόψη τις σχετικά υψηλές δόσεις που χρησιμοποιούνται στους νεφελοποιητές. Το ποσοστό επί % του νεφελοποιημένου διαλύματος που φθάνει στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα - προσεγγίζει τις κυψελίδες - φαίνεται ότι διαφέρει από μελέτη σε μελέτη.^{36,37,38} Αυτή η ποικιλία στις διάφορες μελέτες πιθανότατα βασίζεται στο γεγονός ότι διαφορετικές συσκευές χρησιμοποιούνται ενώ μάλιστα υπάρχουν διαφορές στον τρόπο χορήγησης.

Θα πρέπει να τονισθεί ότι ένα ρεύμα ακόρεστου αέρα (μη διαποτισμένο με υγρασία) μέσω του νεφελοποιητή, προκαλεί μια αξιοσημείωτη αύξηση στη συγκέντρωση της διαλυμένης ουσίας στο νεφελοποιητή.³⁹ Αυτό έχει σαν

επακόλουθο ότι η δόση η οποία στην πραγματικότητα λαμβάνεται από τον ασθενή, να μπορεί να καθορισθεί με ακρίβεια μόνο μετά από εκτεταμένες μελέτες, τόσο της νεφελοποιητικής συσκευής όσο και του διαλύματος που χρησιμοποιείται.

Το νερό είναι το πιο εύχρηστο "όχημα" για εισπνοή αλλά προσθετικά πολλές φορές χρησιμοποιούνται όπως συντηρητικά, αντιοξειδωτικά καθώς και επιπρόσθετοι διαλύτες.²⁴ Τέτοια συστατικά μπορεί να προκαλέσουν παρενέργειες που θα μπορούσαν, εν μέρει, ν' αποφευχθούν με τη χρήση ενός συστήματος που παρέχει μια απλή δόση εισπνοής-φαρμάκου.

6.3.β. Πεπιεσμένα Aerosol (Aerosol υπό πίεση)

Σ' ένα υπό πίεση Aerosol, το φάρμακο είτε είναι διαλυμένο ή πιο συχνά εναιωρείται στο υγρό του προωθητικού μείγματος. Τα προωθητικά αποτελούνται από χλώριο-, φθόριο-, υδρογόνο-άνθρακες με διαφορετικά σημεία ζέσεως. Σε διαλύματα Aerosol μεγάλες ποσότητες από συνδιαλύτες (επιπλέον διαλύτης εκτός του νερού) συχνά είναι αναγκαίες για να κάνουν το φάρμακο διαλυτό στα μη πολώμενα (μη φορτισμένα ηλεκτρικά) μόρια του προωθητικού. Αυτά τα προσθετικά είναι λιγότερο πτητικά απ' ότι τα μόρια του προωθητικού. Η προσθήκη των συνδιαλυτών μπορεί να αποφευχθεί σε περιπτώσεις που έχουμε εναιωρήματα Aerosol. Τα, υπό μορφή εναιωρήματος, Aerosol είναι από τη φύση τους περισσότερο ασταθή. Εν τούτοις και γι' αυτό το λόγο μη πτητικοί επιφανειοδραστικοί παράγοντες, προστίθενται σ' αυτά σε μικρές συγκεντρώσεις για να βελτιώσουν τη σταθερότητά τους. Το περιεχόμενο ενός υπό πίεση Aerosol σφραγίζεται μέσω μια βαλβίδας-μετρητή, η οποία προσαρμόζεται σ' έναν "επιλογέα δόσεως". Όταν μια συγκεκριμένη δόση έχει επιλεγεί τότε ένας

συγκεκριμένος και μετρητός όγκος από τα περιεχόμενα απελευθερώνεται μέσα από το στόμιο του "επιλογέα" δόσης.

Η διαθεσιμότητα ενός φαρμάκου, προερχόμενου από ένα εισπνεόμενο Aerosol υπό πίεση, για τους πνεύμονες απ' το ποσό του φαρμάκου που φθάνει τελικά στους πνεύμονες, έχει υπολογισθεί ότι είναι λιγότερο από το 10% της δόσης που παρέχεται από το στόμιο του Aerosol.^{34,40} Μάλιστα, το μεγάλο μέρος του φαρμάκου χάνεται υπό κατάποση στο γαστρεντερικό σωλήνα. Διαφορές στη διαθεσιμότητα του φαρμάκου είναι πιθανό να συμβαίνουν με διαφορετικές συσκευές και με διαφορετικούς τρόπους εισπνοής. Στα τελευταία χρόνια μεγάλο ενδιαφέρον έχει δοθεί στην ικανότητα των ασθενών να ακολουθούν τις οδηγίες για τη στοματική εισπνοή των υπό πίεση Aerosol.^{41,42} Έχει βρεθεί ότι οι ασθενείς δεν είναι ικανοί ν' ακολουθούν πλήρως τις οδηγίες.

Σε πολλές περιπτώσεις έχουν γεννηθεί ερωτηματικά όσον αφορά την τοξικότητα που επιφέρουν στον ανθρώπινο οργανισμό, οι χλωριο-, φθοριο-, υδρογόνο-άνθρακες που χρησιμοποιούνται ως προωθητικά. Γενικότερα πάντως τα υπό πίεση Aerosol θεωρούνται ασφαλή φάρμακα με την προϋπόθεση όμως ότι χρησιμοποιούνται με τον συνιστόμενο-σωστό τρόπο.⁴³ Το προωθητικό όχημα είναι πιθανό να προκαλέσει κάποιου βαθμού ερεθισμό στο τραχειοβρογχικό δένδρο αλλά ο ερεθισμός αυτός είναι αμελητέος και υπερκαλύπτεται από τη δράση του φαρμάκου.⁴⁴ Συμπληρωματικοί διαλύτες όπως η αιθαλόνη, μπορούν εν τούτοις να προκαλέσουν πολύ πιο εκτεταμένο ερεθισμό στο τραχειοβρογχικό δένδρο κατά την εισπνοή, όταν ο ασθενής εισπνεύσει.

6.3.γ. Aerosol υπό μορφή σκόνης

(Rot-Aerolin+Rot Becotide+Aerolizer foradil)

Σ' ένα Aerosol που περιέχει σκόνη το μικροσκοπικό φάρμακο συνήθως αναμειγνύεται μ' ένα φορέα ο οποίος αποτελείται από μια δρυμή ουσία. Το μείγμα που προκύπτει τοποθετείται μέσα σε μια κάψουλα από ζελατίνη και αυτή η κάψουλα ανοίγει μέσα στη συσκευή εισπνοής. Σ' αυτή την περίπτωση το Aerosol γεννάται μέσα από την ενέργεια που περιέχεται στον εισπνεόμενο αέρα. Το ρεύμα αέρα περνά μέσα από τη σκόνη με τέτοιο τρόπο που δημιουργείται μια στροβυλώδης μορφή αέρα. Αυτή η στροβυλώδης μορφή αέρα διασπά τις συσσωρεύσεις τις μεταξύ πολλαπλών μορίων σκόνης του φαρμάκου με αποτέλεσμα να προκαλείται η διάσπαση των πολυμερών μορίων και εισπνέονται πρωτίστως μονομερή σωματίδια.

Η διαθεσιμότητα του φαρμάκου από ένα Aerosol σκόνης στους πνεύμονες είναι πιθανά λίγο χαμηλότερα από τη διαθεσιμότητα που προκύπτει από ένα Aerosol υπό πίεση.⁴⁵ Αλλά και πάλι πρέπει να έχουμε υπόψη μας ότι μπορεί να διαφέρει η διαθεσιμότητα του φαρμάκου ανάμεσα στις διάφορες συσκευές που παρέχουν Aerosol σκόνης. Τέτοιες διαφορές ανάμεσα στις διαφορετικές συσκευές οφείλονται σε μεγάλο βαθμό στην αποτελεσματικότητα με την οποία αδειάζει η κάψουλα ζελατίνης. Για παράδειγμα εάν κάποιος ασθενής δεν μπορεί να πάρει δυνατή εισπνοή και άρα μπορεί να επιτύχει έναν χαμηλό ρυθμό ροής αέρα - όταν εισπνέει - έχει χαμηλή διαθεσιμότητα φαρμάκου σε μια εισπνοή. Για τον συγκεκριμένο ασθενή είναι απαραίτητες πολλαπλές, επαναλαμβανόμενες εισπνοές, προκειμένου να επιτύχουμε την ακριβή επιθυμητή διαθεσιμότητα δόσης φαρμάκου.

Σε μια οξεία και επείγουσα κατάσταση, ο ασθενής μπορεί να έχει δυσκολίες στο να χειρισθεί ένα Aerosol σκόνης, αφού η κάψουλα ζελατίνης θα

πρέπει να εισαχθεί στη συσκευή και να ανοιχθεί αμέσως πριν την εισπνοή. Η εισπνοή του Aerosol (με σκόνη) προκαλεί κάποιου βαθμού ερεθισμό στο τραχειοβρογχικό δένδρο και άρα η ποσότητα που πρέπει να εισπνέεται, πρέπει να είναι μικρή. Άρα γι' αυτό το λόγο θα πρέπει ν' αποφεύγεται, αν είναι δυνατόν, η χρήση ουσίας ως όχημα-μεταφορέας.

6.4. Συζήτηση

Για κάθε ένα από τα τρία συστήματα Aerosol που περιγράψαμε για κλινική χρήση, υπάρχουν συγκεκριμένα μειονεκτήματα και είναι πιθανό να υπάρχουν και περιθώρια για περαιτέρω βελτίωση. Εν τούτοις μια περαιτέρω βελτίωση στη διαθεσιμότητα του φαρμάκου στο κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, δεν είναι εύκολα πραγματοποιήσιμο. Γιατί το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα είναι πολύ αποτελεσματικό στο να προστατεύει τους πνεύμονες από τη διείσδυση σ' αυτούς σωματιδίων του Aerosol. Έχουν γίνει μελέτες στις οποίες γίνεται προσπάθεια να βρεθεί η πλέον κατάλληλη μορφή Aerosol, η οποία να έχει αυξημένη διαθεσιμότητα στους πνεύμονες. Μια τέτοια μορφή Aerosol είναι ένα Aerosol με στενό εύρος μεγέθους σωματιδίων. Αυτό το Aerosol λέγεται μονοδιασκορπιζόμενο Aerosol και μπορεί να παραχθεί από μια γεννήτρια περιστρεφόμενου δίσκου ή από φυσικό διαχωρισμό με φυσικές μεθόδους των σωματιδίων διαφόρων μεγεθών.⁴⁶ Τέτοιες συσκευές δεν είναι διαθέσιμες και εύχρηστες στην κλινική πράξη γιατί είναι πολύ ακριβές και έχουν χαμηλή παροχή.⁴⁷ Περισσότερες κλινικές συγκριτικές μελέτες των διαφόρων συστημάτων παροχής Aerosol χρειάζονται για να βελτιωθεί η διαθεσιμότητα των φαρμάκων απ' τους πνεύμονες. Ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο πρέπει να επισημάνουμε ότι παίζει και η τεχνική της εισπνοής, η οποία

μπορεί να επηρεάσει τη διαθεσιμότητα του φαρμάκου από τους πνεύμονες και την αποτελεσματικότητα των εισπνεομένων Aerosol.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7ο

Δημιουργία μικρό Aerosol ικανών για εναπόθεση στους περιφερικούς αεραγωγούς

7.1. Περίληψη

Παρακάτω περιγράφεται μια μέθοδος για την παραγωγή αποξηραμένου υπομικροσκοπικού Aerosol. Ένα υγροποιημένο Aerosol αρχικά παράγεται από μια κοινή συσκευή παραγωγής και εξώθησης Aerosol. Η συσκευή αυτή είναι έτσι τροποποιημένη ώστε να κατακρατά στο εσωτερικό της τα σωματίδια Aerosol που είναι μεγαλύτερα από 2 μ m. Το Aerosol το οποίο βγαίνει από τη συσκευή είναι μικρότερο από 2 μ m και στη συνέχεια αποξηραίνεται μέσω θέρμανσης σε 70°C μέσα στο σωλήνα εξάτμισης. Τα αποξηραμένα σωματίδια που παραμένουν μετά από την εξάτμιση, είναι στο μεγαλύτερο ποσοστό τους μικρότερου μεγέθους από 0.5 μ m. Κατά την εισπνοή, η θερμοκρασία πέφτει κάτω από 40°C και το σημείο υγροποίησης του υδρατμού προσεγγίζεται σ' αυτή τη θερμοκρασία με αποτέλεσμα οι υδρατμοί - του νερού - να συμπυκνώνονται πλέον στα σωματίδια αυτά. Ποσοστό περίπου 95% των σωματιδίων αυτών εναποτίθεται περιφερικότερα των μεγάλων βρόγχων και περίπου 87% των σωματιδίων αυτών κατακρατούνται μέσα από τις κυψελίδες.⁴⁸ Με αυτή τη νέα τεχνική, βελτιώνονται και τροποποιούνται πολύ πιο ικανοποιητικά τα σπινθηρογραφήματα αερισμού όπως αποδεικνύεται από εμπειρία σε περισσότερους από 200 ασθενείς. Μπορεί να αποδειχθεί χρήσιμη για την τοποθέτηση Aerosol-φαρμάκων στους περιφερικότερους αεραγωγούς.

7.2. Εισαγωγή

Η μέγιστη διείσδυση των Aerosol μέσα στους περιφερικότερους αεραγωγούς, επιτυγχάνεται με τα σωματίδια μεγέθους στο εύρος 0,3μm (σχήμα 1). Εντούτοις, η κατακράτηση τέτοιων σωματιδίων μέσα στις κυψελίδες είναι μικρή-ελάχιστη και ένα μέγεθος σωματιδίου μεγαλύτερο από 2μm απαιτείται για να επιτύχουμε μια ικανοποιητική κατακράτηση.⁴⁹ Ο σκοπός των πειραμάτων που ακολουθούν ήταν, αφενός μεν ν' αναπτύξουμε ένα Aerosol το οποίο θα ήταν κατάλληλο για να εισχωρήσει στους περιφερικότερους αεραγωγούς, αφετέρου το μέγεθος των σωματιδίων αυτού του Aerosol ν' αλλάζει διαδοχικά στο εσωτερικό των πνευμόνων. Έτσι ώστε τα περισσότερα από τα περιφερικά σωματίδια να κατακρατούνται.

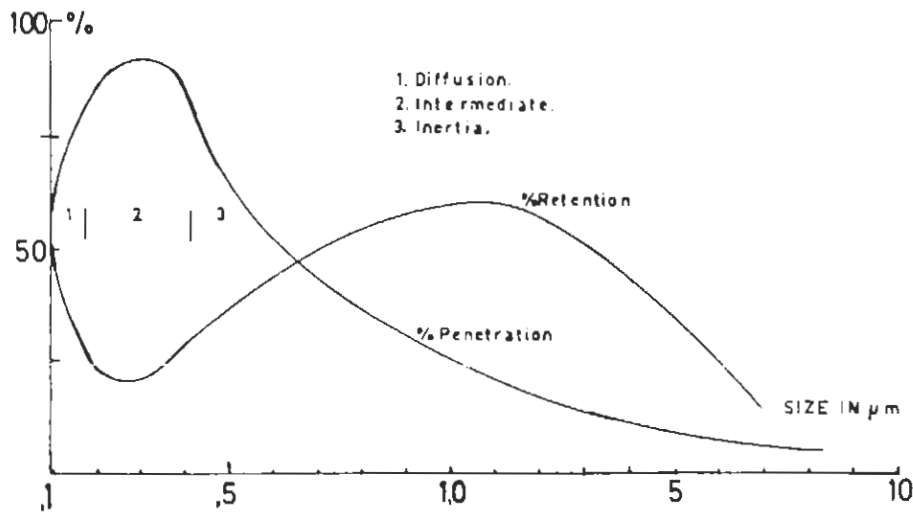


Fig. 1.
Percentage of inhaled particles reaching alveoli (% penetration) and percentage of particles retained there (% retention) in relation to particle size. Particles in zone 1 are retained mainly by diffusion, those in zone 3 mainly by inertia-sedimentation, while both factors affect those in zone 2. (The figure is constructed from information in (1)).

Η μέθοδος αυτή αναπτύχθηκε με σκοπό ν' αποκτήσουμε ικανοποιητικά σπινθηρογραφήματα αερισμού για τη διαφορική διάγνωση της πνευμονικής εμβολής αλλά επίσης άνοιξε ενδιαφέρουσα προοπτική για την αποτελεσματική χορήγηση φαρμάκων στα διαφορετικά επίπεδα του αναπνευστικού δένδρου.

7.3. Μέθοδος

Το περισσότερο μέρος της πειραματικής αυτής εργασίας έγινε μ' έναν υπερηχητικό νεφελοποιητή τύπου LKB. Με περιορισμένο εύρος κατανομής μεγέθους σωματιδίων (2-5 μ m) και ο οποίος νεφελοποιητής επέτρεπε μια κατά βούληση ανεξάρτητη διακύμανση, τόσο του όγκου του νεφελοποιημένου ύδατος όσο και της ροής του αέρα.⁵⁰

Τώρα αυτός ο υπερηχητικός νεφελοποιητής έχει αντικατασταθεί, από ένα φθινό νεφελοποιητή εξώθησης (jet) τύπου Pari Inhalier Boy. Η τοποθέτηση μικρών μεταλλικών δικτύων φραγμού διαμετρήματος 5mm σε κάθε στόμιο εξώθησης αυξάνει την ποσότητα των σωματιδίων μικρότερο από 2 μ m. Η κεφαλή της εξώθησης περιτριγυρίζεται από ακριλικό πλαστικό θόλο. Στα σημεία που οι εξωθητήρες έρχονται σε επαφή και το ρεύμα-κερί κατευθύνεται απευθείας στον πυθμένα της συσκευής. Εκεί στον πυθμένα της συσκευής αλλάζει διεύθυνση επειδή κάμπτεται το ρεύμα αέρα 180° και εξέρχεται από τον νεφελοποιητή στη συνέχεια διαμέσου του ανώτερου διαμερίσματος. Ο στόχος όλων αυτών των τροποποιήσεων είναι τα μεγάλα μεγέθους σωματίδια, να βρουν μεγάλο εμπόδιο και η πρόσκρουση σ' αυτό και έτσι να επιστρέψουν μες στο διαμέρισμα του νεφελοποιητή για να υποστούν εκ νέου νεφελοποίηση.

Ένας κατάλληλος και ικανοποιητικός ρυθμός νεφελοποίησης είναι 0,1 έως 0,2 ml/min με μια ροή αέρα της τάξεως των 4 έως 5 l/min. Ένας μεγαλύτερος

υπερκορεσμός από υδρατμούς ο οποίος με τη σειρά του προδιαθέτει για εναπόθεση του φαρμάκου στους μεγάλους αεραγωγούς, επιτυγχάνεται διπλασιάζοντας το ρυθμό νεφελοποίησης. Η παροχή από τον νεφελοποιητή αυξάνεται προσθέτοντας 2 παράγοντες ύγρανσης (Tween 20) σε 2ml διαλύματος. Γιατί μ' αυτό τον τρόπο λιγότερη ποσότητα διαλύματος προσκολλάται στα τοιχώματα του νεφελοποιητή.^{50,51} Ο σωλήνας εξάτμισης περιγράφεται στο παρακάτω σχήμα (2).

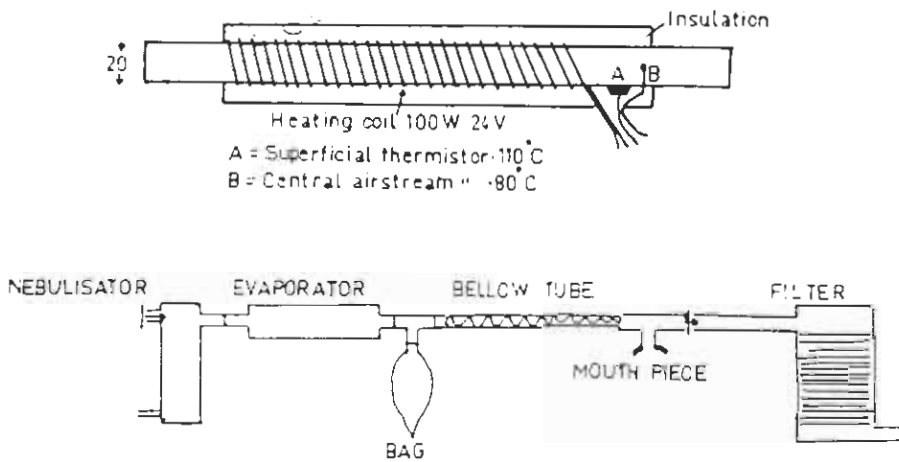


Fig. 2.

The evaporator tube and arrangement for dry aerosol inhalation. The aerosol reservoir bag may also be placed before the evaporator tube and the valve for additional air after the evaporator tube.

Ο σωλήνας εξάτμισης όπως είδαμε στο σχήμα 2 αποτελείται από ανοξείδωτο ατσάλι και έχει διάμετρο 20cm και μήκος 200mm. Μέθοδος για ταχεία μεταφορά θερμότητας απ' τα τοιχώματα του σωλήνα προς το εσωτερικό του σωλήνα που έχει το αέριο Aerosol, θα πρέπει να παρέχονται από τη συσκευή. Ο σωλήνας θερμαίνεται από θερμικό σύρμα το οποίο το περιτυλίγει (24V/100W), το οποίο ελέγχεται από ένα θερμοδιακόπτη στο τοίχωμα του σωλήνα (110°C) και από έναν άλλο θερμοδιακόπτη στο εσωτερικό που υπάρχει το ρεύμα αέρα

(60°C). Οι θερμοκρασίες αυτές μπορούν ν' αλλάζουν αν εισπνέονται θερμοευαίσθητα φάρμακα.

Με ένα ρυθμό ροής Aerosol 4 lt/min που μεταφέρει 200 mg νερού (H₂O) 50 mg/lt το αποξηραμένο Aerosol επιτυγχάνει το 100% του κορεσμού υγροποίησης σε θερμοκρασία 40°C (σχήμα 3), το οποίο συμβαίνει όταν εισέρχεται από ανώτερους αεραγωγούς. Το H₂O συμπυκνώνεται μέσα στον πυρήνα συμπύκνωσης του Aerosol. Ο πυρήνας συμπύκνωσης του Aerosol παρέχεται από άλατα ή φάρμακα, και το Aerosol μεγαλώνει όπως κατεβαίνει στο αναπνευστικό δένδρο σ' ένα μέγεθος τόσο μεγάλο ώστε να διασφαλιστεί η σχεδόν πλήρης κατακράτησή του απ' τις κυψελίδες (σχήμα 3).

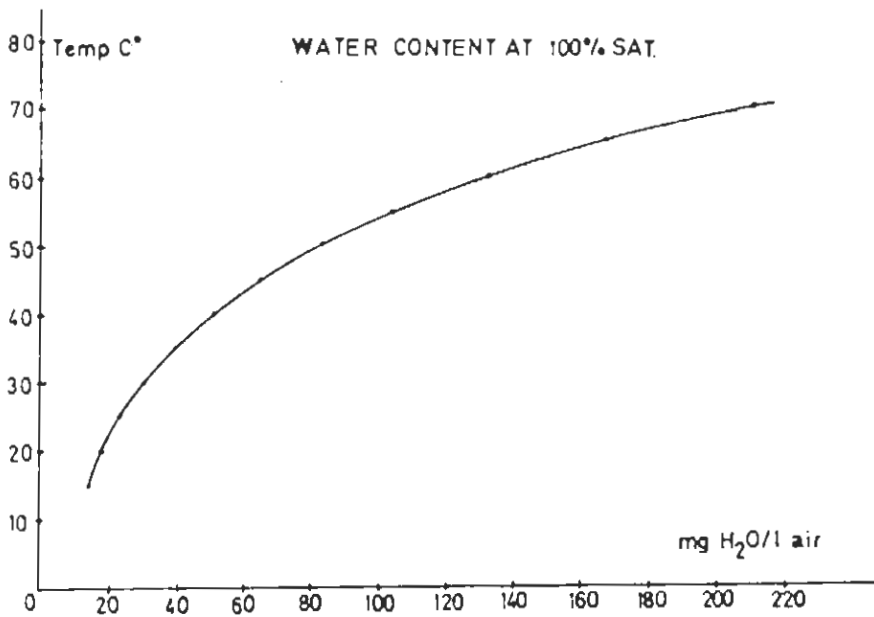


Fig. 3.

Water content of air at 100% saturation in relation to temperature. The transport capacity at room temperature (20°C) is only 17.5 mg/L. At 40°C it has increased to 50 mg/L and at 70°C to 210 mg/L. An aerosol reaching the dew point at 40°C is thus about 25% saturated with water at 70°C.

Συμβουλευόμαστε τον ασθενή ν' αναπνέει λίγο βαθύτερα από το κανονικό και να κρατάει την αναπνοή του στο τέλος κάθε εισπνοής. Αυτό το μοντέλο αερισμού παρέχει έναν όγκο λεπτού περίπου 10 lt/min. Μ' αυτό το τρόπο το Aerosol παρέχεται κυρίως για κυψελιδικό αερισμό. Αν το μεγαλύτερο ποσοστό

εναπόθεσης επιθυμούμε να το έχουμε στους μεγάλους αεραγωγούς, το Aerosol θα πρέπει να παρέχεται στο τελευταίο τμήμα κάθε εισπνοής και θα πρέπει να χρησιμοποιείται ένα ακόμα περισσότερο υπερκορεσμένο με νερό δηλ. υγροποιημένο πολύ Aerosol.⁵²

Ο σωλήνας εισπνοής θα πρέπει να είναι κοντός και να θερμαίνεται φυσώντας ζεστό αέρα μέσω του σωλήνα εξάτμισης σ' ένα ρυθμό ροής περίπου 5 l/min. Πρώιμη ψύξη του Aerosol κάτω από 40°C οδηγεί πρωτίστως σε κατακράτηση στην τραχεία και στους ανώτερους αεραγωγούς.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8ο

Μεταφορά σωματιδίων στην επιφάνεια των ανθρώπινων αεραγωγών

8.1. Περίληψη

Τρεις περιοχές μπορούν να διακριθούν για τη μεταφορά των σωματιδίων επάνω στην επιφάνεια των ανθρώπινων αεραγωγών.

1) Θερμοδυναμική περιοχή:

Εδώ τα σωματίδια μεταφέρονται με διάχυση. Η εναπόθεση ελαττώνεται όσο αυξάνεται η διάμετρος των σωματιδίων, είναι ανεξάρτητη (η εναπόθεση) από τη σωματιδιακή πυκνότητα, αυξάνεται η εναπόθεση με την αύξηση του χρόνου εισπνοής (της διάρκειας εισπνοής), και θα πρέπει η εναπόθεση να είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό ροής του αέριου ρεύματος.

2) Ενδιάμεση περιοχή:

Εδώ τα σωματίδια μεταφέρονται με διάχυση και με βαρυντική καθίζηση. Η εναπόθεση εδώ είναι ελάχιστα εξαρτώμενη από τη σωματιδιακή διάμετρο, από τη σωματιδιακή πυκνότητα και από το ρυθμό ροής του αέριου ρεύματος. Αυξάνει εδώ η εναπόθεση και πάλι με την αύξηση του χρόνου εισπνοής (της διάρκειας εισπνοής).

Όπως γνωρίζουμε τα σωματίδια "σταματάνε" και "συλλέγονται" αποτελεσματικά στη μύτη με αδρανή πρόσκρουση. Έτσι είναι φυσικό η ενδιάμεση περιοχή να εξαφανίζεται στη ρινική αναπνοή.

3) Αεροδυναμική περιοχή:

Εδώ τα σωματίδια μεταφέρονται με βαρυντική καθίζηση και αδρανή πρόσκρουση. Η εναπόθεση αυξάνεται με την αύξηση της σωματιδιακής διαμέτρου, την αύξηση της σωματιδιακής πυκνότητας, την αύξηση του χρόνου (της διάρκειας) εισπνοής, και την αύξηση του ρυθμού ροής του αέριου ρεύματος. Για τον φυσιολογικό τύπο και ρυθμό αναπνοής (σε ηρεμία), η αεροδυναμική περιοχή διαιρείται σε 3 επιμέρους υποπεριοχές:

3.1. *Υποπεριοχή καθίζησης:*

Εδώ τα σωματίδια που είναι αεροδυναμικά μικρότερα από 2 μm , εναποτίθενται μέσω βαρυντικής καθίζησης στην κυψελιδική περιοχή.

3.2. *Υποπεριοχή πρόσκρουσης-καθίζησης:*

Εδώ τα σωματίδια που είναι αεροδυναμικά μεταξύ 2 μm και 12 μm , εναποτίθενται μέσω αδρανούς πρόσκρουσης στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς, μέσω βαρυντικής καθίζησης και αδρανούς πρόσκρουσης στους βρογχικούς αεραγωγούς, και μέσω βαρυντικής καθίζησης στην κυψελιδική περιοχή.

3.3. *Υποπεριοχή πρόσκρουσης:*

Εδώ τα σωματίδια που είναι αεροδυναμικά μεγαλύτερα από 12 μm εναποτίθενται μέσω αδρανούς πρόσκρουσης κατά κύριο λόγο στους εξωθωρακικούς και κατά δευτερεύοντα λόγο στους βρογχικούς αεραγωγούς.

8.2. Εισαγωγή

Η συμπεριφορά των εισπνεομένων Aerosol στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα είναι σύνθετο και περίπλοκο φαινόμενο. Η ποσοτική ανάλυση και περιγραφή του φαινομένου αυτού μπορεί είτε να καθορισθεί πειραματικά ή απαιτεί μια ιδεατή θεωρία της δυναμικής των Aerosol σ' ένα γεωμετρικά ιδεατό αναπνευστικό σύστημα. Σαν επακόλουθο αυτού, οι θεωρητικές συσχετίσεις και θεωρίες θα έχουν περιορισμένη εφαρμογή σ' ένα σύστημα πραγματικής εισπνοής Aerosol και η πειραματική πιστοποίηση θ' αποτελεί την ένδειξη της επιτυχίας μιας θεωρίας όσον αφορά τη πρόβλεψη της συμπεριφοράς των Aerosol στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα. Παρόλους τους παραπάνω περιορισμούς, τα θεωρητικά μοντέλα εναπόθεσης των Aerosol είναι χρήσιμα, για τη σύγκριση, τη διασταύρωση και την εκτίμηση συγκεκριμένων πειραματικών παρατηρήσεων.^{53,54}

Κατά τη διάρκεια της εισπνοής Aerosol, τα σωματίδια μεταφέρονται με τον εισπνεόμενο και τον εκπνεόμενο αέρα. Εν τούτοις η σωματιδιακή μεταφορά επάνω στις επιφάνειες των αεραγωγών οφείλεται κυρίως στη δράση της βαρύτητας των δυνάμεων αδράνειας και των προσκρούσεων και των σωματιδιακών μορίων του αερίου.

Η έκταση στην οποία τα σωματίδια μεταφέρονται με βάση τους παραπάνω μηχανισμούς, βασίζεται στη διάμετρο των σωματιδίων (διάχυση-καθίζηση-πρόσκρουση), στην πυκνότητα των σωματιδίων (καθίζηση-πρόσκρουση), στην χρονική διάρκεια παραμονής των Aerosol στον αναπνευστικό σωλήνα (διάχυση-καθίζηση) και στη σωματιδιακή ταχύτητα (πρόσκρουση). Σαν συνέπεια αυτού για να μελετήσουμε την απόδοση των παραπάνω μηχανισμών, η εναπόθεση των σωματιδίων Aerosol στο ανθρώπινο αναπνευστικό σύστημα θα πρέπει να καθορισθεί σαν μια λειτουργία της

σωματιδιακής διαμέτρου, σωματιδιακής πυκνότητας της περιόδου του αναπνευστικού κύκλου καθώς και του ρυθμού ροής του ογκομετρικού Aerosol. Χωρίζουμε 2 κατηγορίες. Τη σωματιδιακή μεταφορά κατά τη στοματική αναπνοή και τη σφωματιδιακή μεταφορά κατά τη ρινική αναπνοή.

8.3. Σωματιδιακή μεταφορά κατά τη διάρκεια της στοματικής αναπνοής

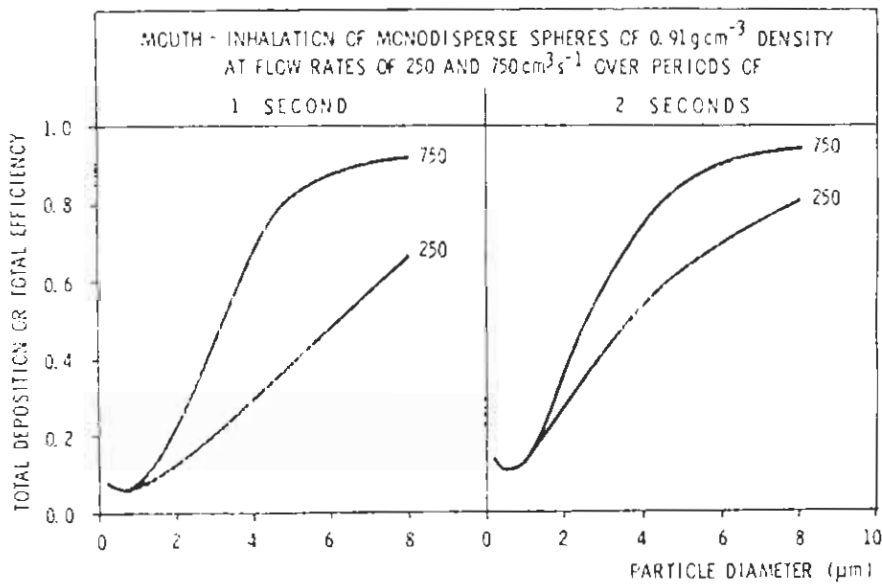


Fig. 1.
Effect of particle size and flow rate on total deposition for mouth-breathing

Για μια σταθερή χρονική περίοδο εισπνοής, ο όγκος του εισπνεόμενου Aerosol αυξάνεται με την αύξηση του ρυθμού ροής. Οι εξωθωρακικοί και οι βρογχικοί αεραγωγοί είναι λιγότερο ευένδωτοι σε έκταση και μικρότεροι σε όγκο από τους κυψελιδικούς αεροχώρους. Έτσι αυτό έχει σαν αποτέλεσμα το χρονικό διάστημα που απαιτείται για να περάσει μέσα απ' αυτούς τους αεραγωγούς, ένα εισπνεόμενο Aerosol κατά τη διάρκεια μιας σταθερής χρονικής περιόδου, να είναι μικρότερο όσο αυξάνεται ο ρυθμός ροής. Απ' την άλλη μεριά, ο όγκος του

εισπνεόμενου Aerosol ο οποίος εισέρχεται στην κυψελιδική περιοχή είναι μεγαλύτερος όσο αυξάνεται ο ρυθμός ροής, αλλά παραμένει και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα σ' αυτή την περιοχή. Αυτό έχει σαν επακόλουθο, από τη στιγμή που τα σωματίδια μεγέθους μικρότερα $<1\mu\text{m}$ σε διάμετρο εναποτίθενται στην κυψελιδική περιοχή, η εναπόθεση αυτών των σωματιδίων,⁵⁵ τα οποία εισπνεύστηκαν σε μια σταθερή χρονική περίοδο, ν' αυξάνει με την αύξηση του ρυθμού ροής. Αυτό θα περιμέναμε να συμβαίνει. Εν τούτοις η εναπόθεση βρέθηκε να είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό ροής όπως φαίνεται στο σχήμα 1.

Εξηγείται από το γεγονός ότι υπάρχει μια σωματιδιακή μεταφορά και ανταλλαγή ανάμεσα στον εισπνεόμενο αέρα και στον υπολειπόμενο αέρα που παραμένει πάντα μες στους πνεύμονες. Δηλ. υπάρχει ένα μείγμα αυτών των αερίων. Τα σωματίδια μπορούν να εναποτεθούν είτε άμεσα και κατευθείαν από τον εισπνεόμενο αέρα, είτε έμμεσα από τον υπολοιπόμενο αέρα (reserve) μετά από ανάμειξη των εισπνεομένων με το reserve. Για σωματίδια διαμέτρου $0,5\mu\text{m}$ και $1\mu\text{m}$ τα οποία εισπνεύστηκαν σε σταθερές και μικρές σύντομες χρονικές περιόδους, έχει δειχθεί πρόσφατα⁵⁶ ότι η εναπόθεση από τον εισπνεόμενο αέρα είναι μικρή συγκρινόμενη με την εναπόθεση από τον reserve αέρα. Έχει επίσης δειχθεί ότι το κλάσμα του μείγματος (εισπνεόμενου προς reserve αέρα) του εισπνεόμενου Aerosol είναι ανεξάρτητο από το ρυθμό ροής του Aerosol. Ως εκ τούτου, αν η εναπόθεση αυτών των σωματιδίων είναι ανεξάρτητη από τον ρυθμό ροής, τότε η εναπόθεση οφείλεται στην εναπόθεση των σωματιδίων του μείγματος.

Για σωματίδια μεγαλύτερα από $>1\mu\text{m}$ σε διάμετρο η ολική εναπόθεση αυξάνεται με την αύξηση του ρυθμού ροής. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η ανάμειξη αυτών των σωματιδίων είναι λιγότερο αποτελεσματική, από την εναπόθεση από

τον εισπνεόμενο όγκο σε ηρεμία, γιατί υπάρχουν σωματιδιακές απώλειες στο αναπνευστικό σύστημα, αυτή η αύξηση οφείλεται είτε σε βαρυντική καθίζηση από τον αυξανόμενο όγκο Aerosol που εισέρχεται στην κυψελιδική περιοχή ή/και σε εναπόθεση αδράνειας στη βρογχική περιοχή. Πρόσφατα έχει βρεθεί ότι για σωματίδια μέχρι 2 μm σε διάμετρο αυτή η αύξηση οφείλεται σε βαρυντική καθίζηση στην κυψελιδική περιοχή και για μεγαλύτερα σωματίδια σε διάμετρο, οφείλεται σε βαρυντική καθίζηση στην κυψελιδική περιοχή αλλά και σε αδρανή πρόσκρουση στους βρογχικούς και εξωθωρακικούς αεραγωγούς.⁵⁵

Η εναπόθεση σωματιδίων διαμέτρου 5 μm που εισπνεύστηκαν κατά τη διάρκεια χρονικής περιόδου 1sec αυξάνεται κατά ένα παράγοντα της τάξεως 2,10 από 0,39 σε 0,82 όταν ο ρυθμός ροής αυξάνεται από 250 σε 750 cm^3s^{-1} (σχήμα 1 αριστερή περιοχή). Εν τούτοις, όταν αυτά τα σωματίδια εισπνέονται σε μια περίοδο εισπνοής 2 sec η εναπόθεσή τους αυξάνει μόνο κατά ένα παράγοντα της τάξεως του 1,35. Από 0,63 σε 0,85 όταν ο ρυθμός ροής και πάλι αυξάνεται από 250 σε 750 cm^3s^{-1} (το σχήμα 1 στη δεξιά περιοχή). Όταν αυτό οφείλεται στο αυξανόμενο αποτέλεσμα της βαρυντικής καθίζησης κατά τη διάρκεια της μεγαλύτερης χρονικής περιόδου του αναπνευστικού κύκλου.⁵⁶

Για σωματίδια μεγέθους 0,5 έως 1 μm τα οποία εισπνέονται κατά τη διάρκεια μεγάλων χρονικών περιόδων η ανάμειξη είναι μικρή αν τη συγκρίνουμε με την εναπόθεση από τον όγκο εισπνοής του αέρα σε μια φυσιολογική εισπνοή αέρα σε ηρεμία. Αυτό συνεπάγεται ότι το μεγαλύτερο σωματιδιακό μέγεθος για το οποίο η ολική εναπόθεση είναι ανεξάρτητη από το ρυθμό ροής του Aerosol θα είναι μεγαλύτερο από 1 μm . Στην πραγματικότητα το γεγονός αυτό επιβεβαιώθηκε και πειραματικά στο σχήμα 2.

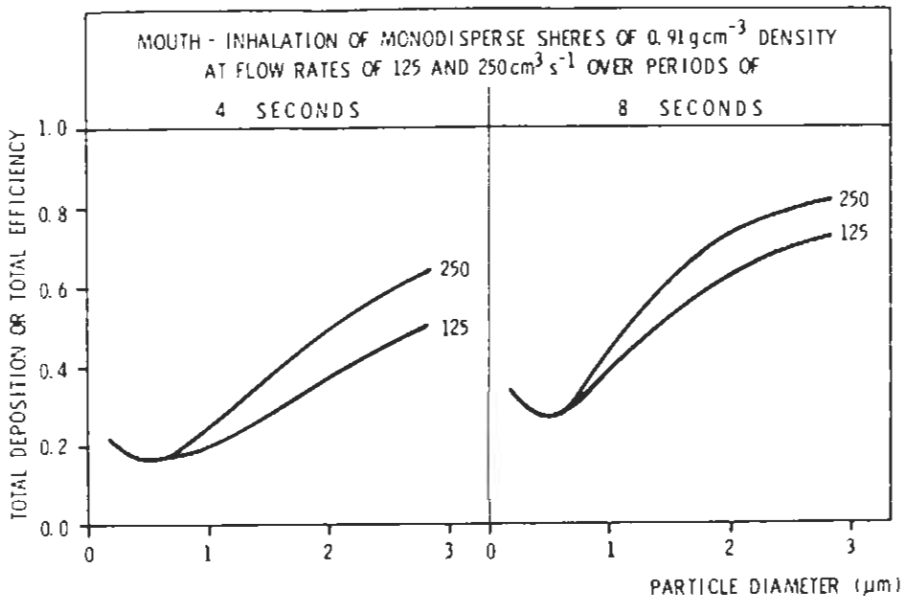


Fig. 2.
Effect of particle size and flow rate on total deposition for mouth-breathing

Οι καμπύλες εναπόθεσης του σχήματος 1 έχουν υποστεί αναδιάταξη στο σχήμα 3 για να επιδείξουν την επίδραση του χρόνου εισπνοής στην ολική εναπόθεση. Για όλο το εύρος των σωματιδιακών μεγεθών η ολική εναπόθεση αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου εισπνοής αφού περισσότερος χρόνος είναι διαθέσιμος για βαρυντική καθίζηση και για διάχυση. Εν τούτοις, τα μεγάλα μεγέθους σωματίδια τα οποία εισπνέονται σ' ένα ρυθμό ροής της τάξεως των $750 \text{ cm}^3 \text{ s}^{-1}$ εναποτίθενται πρωτίστως κυρίως μέσω αδρανούς πρόσκρουσης. Αφού το αποτέλεσμα του επιπρόσθετου διαθέσιμου χρόνου για καθίζηση μέσω διπλασιασμού του χρόνου εισπνοής από 1 σε 2 sec, προκαλεί μόνο μια μικρή αύξηση στην εναπόθεση.

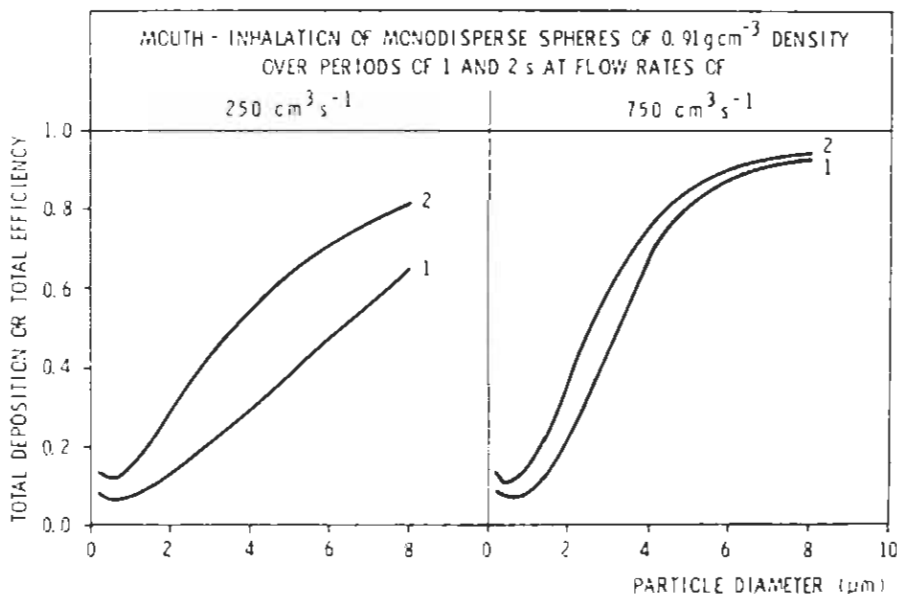


Fig. 3.
Effect of particle size and inspiration time on total deposition for mouth-breathing

Είναι ενδιαφέρον να παρατηρήσουμε ότι για μεγάλου μεγέθους σωματίδια τα οποία εισπνέονται σε υψηλούς ρυθμούς ροής, η εναπόθεση είναι σχεδόν εντελώς ανεξάρτητη από το σωματιδιακό μέγεθος σχήμα 3. Σ' αυτό το εύρος μεγεθών όλα τα σωματίδια τα οποία βρίσκονται στο τελικό αναπνευστικό σύστημα είναι σωματίδια τα οποία εισπνέονται στο τέλος του χρόνου εισπνοής και εκπνέονται στην αρχή του χρόνου εκπνοής. Ο αριθμός συγκέντρωσης των σωματιδίων ταχύτατα προσεγγίζει τη μηδενική συγκέντρωση, κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Αυτό μας οδηγεί στο συμπέρασμα ότι τα σωματίδια δεν εναποτίθενται από το κλάσμα του εισπνεόμενου όγκου αέρα σε μια εισπνοή σε ηρεμία το οποίο εισπνέεται στο τέλος της εισπνοής και το οποίο γεμίζει το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα κατά το τέλος της εισπνοής. Προφανώς υπάρχει ένας χώρος στο ανώτερο αναπνευστικό σύστημα στο οποίο δεν εναποτίθενται σωματίδια. Ο όγκος αυτού του χώρου υπολογίζεται από την ανεύρεση και την ανάνηψη των σωματιδίων Aerosol και είναι περίπου 50cm^3 . Έτσι φαίνεται λογικό να συνδυάσουμε αυτό το χώρο με τη στοματική κοιλότητα. Η επίπτωση της σωματιδιακής πυκνότητας στη συνολική εναπόθεση φαίνεται στο σχήμα 4.

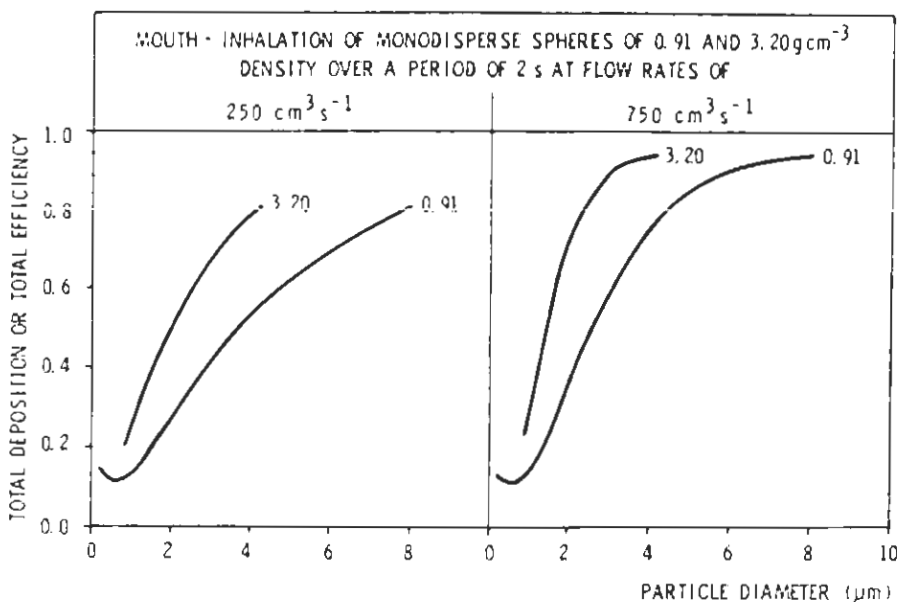


Fig. 4.
Effect of particle size and density on total deposition for mouth-breathing

Η σωματιδιακή πυκνότητα έχει μια αξιοσημείωτη επίδραση στην εναπόθεση. Για παράδειγμα η εναπόθεση σωματιδίων 3μm που εισπνεύστηκαν σε μια περίοδο 2 sec και σ' ένα ρυθμό ροής $250 \text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ αυξάνεται κατά έναν παράγοντα της τάξεως 1,63 από 0,41 σε 0,67 όταν η σωματιδιακή πυκνότητα αυξάνεται από 0,91 σε $3,20 \text{ g cm}^{-3}$. Όταν αυτά τα σωματίδια εισπνέονται κατά τη διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου αλλά μ' έναν διαφορετικό ρυθμό ροής της τάξεως $750 \text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ η εναπόθεση αυξάνεται κατά ένα παράγοντα του 1,50 από 0,60 σε 0,90 λόγω της αύξησης της σωματιδιακής πυκνότητας από 0,91 σε 3,20.

Αν η εναπόθεση καθορίζεται από την θερμοδυναμική μεταφορά σωματιδίων (διάχυση) τότε θα ήταν ανεξάρτητη απ' τη σωματιδιακή πυκνότητα. Μέχρι τώρα, το μέγιστο σωματιδιακό μέγεθος για διαχυτική μεταφορά στον ανθρώπινο αναπνευστικό σωλήνα είναι άγνωστο. Τα δεδομένα τα οποία δίνονται στο σχήμα 4 οδηγούν στο συμπέρασμα ότι αυτό το μέγεθος θα είναι μικρότερο από το μέγεθος της ελάχιστης εναπόθεσης.

Αν η εναπόθεση καθορίζεται από την αεροδυναμική μεταφορά σωματιδίων (βαρυντική καθίζηση και αδρανής πρόσκρουση) η απόσταση στο διάστημα της οποίας τα σωματίδια εναποτίθενται, θα είναι ανάλογη του παραγώγου της σωματιδιακής πυκνότητας και του τετραγώνου της σωματιδιακής διαμέτρου. Ως εκ τούτου η διάμετρος μιας φανταστικής σφαίρας μοναδιαίας πυκνότητας η λεγόμενη και αεροδυναμική σωματιδιακή διάμετρο $d(p/p_0)^{1/2}$ θα μπορεί να υπολογισθεί. Αυτή η φανταστική σφαίρα θα έπρεπε κάτω από την επίδραση της ίδιας μηχανικής δύναμης να μεταφέρεται για την ίδια απόσταση που θα μεταφερόταν και το πραγματικό σωματίδιο (αεροδυναμικής σωματιδιακής σύλληψης). Το σχήμα 5 δείχνει ότι αυτή η σύλληψη είναι εφαρμόσιμη για την εναπόθεση σωματιδίων στους ανθρώπινους αεραγωγούς.

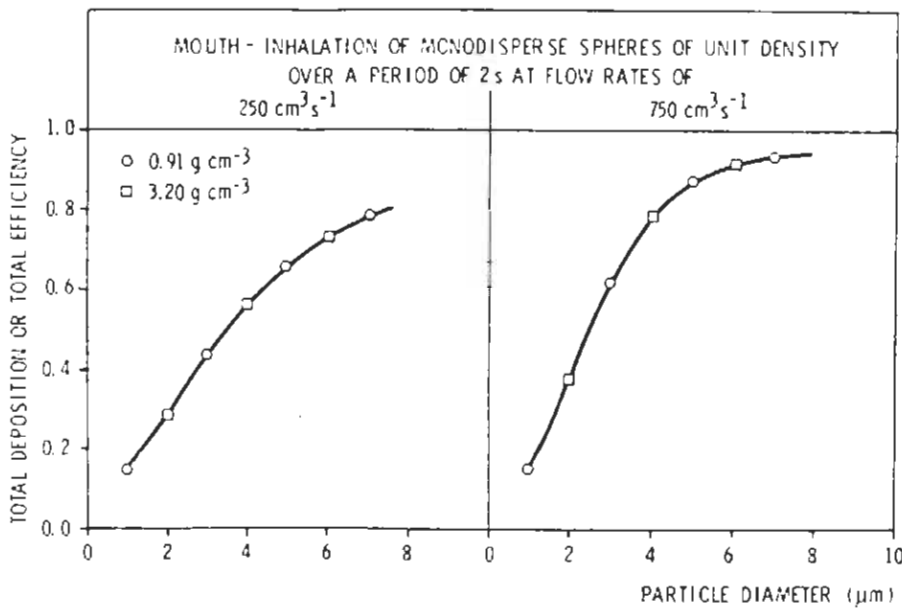


Fig. 5. Total deposition for mouth-breathing of fictitious spheres of unit density. The diameter of these spheres was calculated from the geometrical diameter of 0.91 and 3.20 g cm⁻³ density spheres (aerodynamic particle diameter concept)

Αυτή η σύλληψη ωστόσο είναι χρήσιμη μόνο σε σωματίδιο τέτοιο όπου η εναπόθεση καθορίζεται από τη βαρυντική καθίζηση και την αδρανή πρόσκρουση και όπου η διάχυση συνεισφέρει πολύ λίγο στην εναπόθεση. Μέχρι τώρα το ελάχιστο σωματιδιακό μέγεθος για αεροδυναμική μεταφορά σωματιδίου στον ανθρώπινο αναπνευστικό σωλήνα είναι άγνωστη. Οι πληροφορίες οι οποίες δίνονται στο σχήμα 5 δείχνουν ότι αυτό το μέγεθος πρέπει να είναι κάτω από 1μm. Δηλαδή το εύρος μεγέθους όπου το αποτέλεσμα της αδρανής πρόσκρουσης είναι αμελητέο. Σαν επακόλουθο θα πρέπει να υπάρχει ένα ενδιάμεσο εύρος σωματιδιακού μεγέθους ανάμεσα στο μέγιστο μέγεθος για διαχυτική μεταφορά και στο ελάχιστο μέγεθος για βαρυντική μεταφορά, στο οποίο ενδιάμεσο εύρος σωματιδιακού μεγέθους, τα σωματίδια θα μεταφέρονται ταυτόχρονα τόσο με διάχυση όσο και με καθίζηση. Και οι δυο μηχανισμοί είναι χρονοεξαρτώμενοι. Η εναπόθεση σφαιριδίων πυκνότητας 0,91 g cm⁻³ και διαμέτρου 0,2μm είναι ανάλογη προς το $t^{0.66}$ 57.

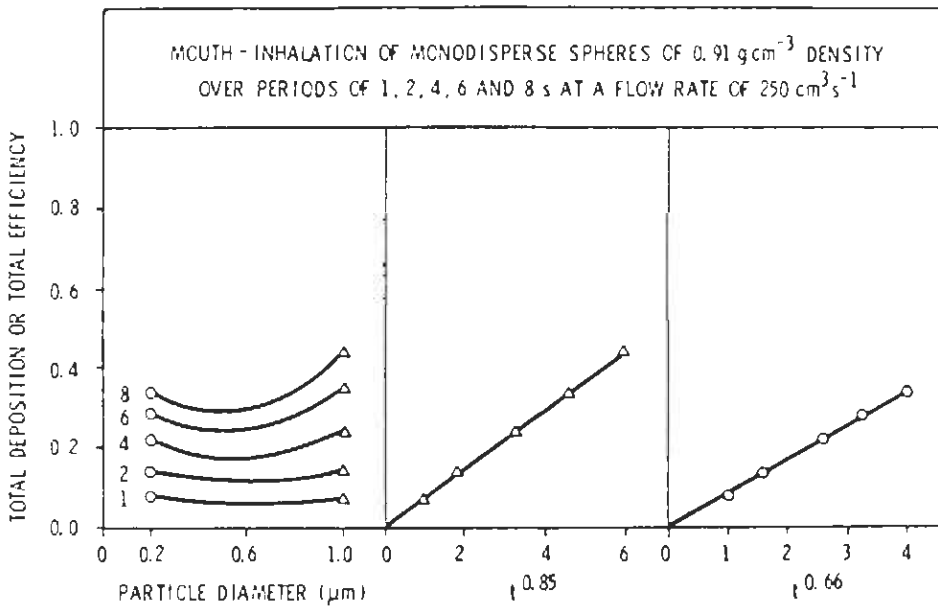


Fig. 6.
Effect of inspiration time on total deposition during mouth-breathing of particles in the intermediate domain

Αυτή η χρονική εξάρτηση έχει επίσης καθοριστεί πειραματικά για σωματιδιακή εναπόθεση σε πακεταρισμένες κλίνες από σφαιρίδια κάτω από διαχυτικές συνθήκες. Και θεωρητικά για διαχυτική εναπόθεση σ' αυτό και σε άλλα φίλτρα. Σαν συνέπεια αυτού το πιο πιθανό είναι ότι η εναπόθεση μικρών σφαιριδίων $0.2 \mu\text{m}$ στον ανθρώπινο αναπνευστικό σωλήνα οφείλεται σε μεταφορά μεσοδιάχυσης.⁵⁶

Η εναπόθεση σφαιριδίων πυκνότητας 0.91 g cm^{-3} και διαμέτρου $1 \mu\text{m}$ είναι ανάλογη με το $t^{0.85}$ στο σχήμα 6. Εν τούτοις είναι άγνωστο εάν αυτή η χρονική εξάρτηση είναι χαρακτηριστική για τη βαρυντική μεταφορά. Ανεξάρτητα όμως απ' αυτά μπορούμε να βγάλουμε το συμπέρασμα ότι για σωματίδια μοναδιαίας πυκνότητας, το ενδιάμεσο εύρος μεγέθους θα είναι περίπου από 0.2 έως $1 \mu\text{m}$.

Πρόσφατα μια πολύ εκτεταμένη ανάλυση των παραμέτρων ολικής εναπόθεσης από 3 ασθενείς έδειξε ότι η αεροδυναμικά κατευθυνόμενη ολική εναπόθεση για στοματική αναπνοή, είναι μοναδικά συνδεδεμένη με την

παράμετρο $X_m = (1gq - 1.43) 1g(d_{\omega}^2 t^{2.4} v^q)$. Αυτή η παράμετρος ονομάζεται παράμετρος εναπόθεσης για στοματική αναπνοή.⁵⁹ Για οποιοσδήποτε σωματιδιακές ιδιότητες (ατροδυναμική-σωματιδιακή διάμετρος) και για οποιαδήποτε χαρακτηριστικά του μοντέλου αναπνοής (χρόνος εισπνοής και ρυθμός ροής) η ολική εναπόθεση είναι η ίδια με την προϋπόθεση ότι οι συνδυασμοί τους δίνουν την ίδια παράμετρο εναπόθεσης. Σαν συμπέρασμα των παραπάνω αυτή η παράμετρος πληρεί τις συνθήκες που σχετίζονται με την συμπεριφορά μιας μοναδικής παραμέτρου, ικανής να περιγράφει την ολική εναπόθεση. Η σχέση ανάμεσα στην ολική εναπόθεση και στην παράμετρο εναπόθεσης μπορεί να προσεγγισθεί από μια απλή αναλυτική έκφραση (σχήμα 7).

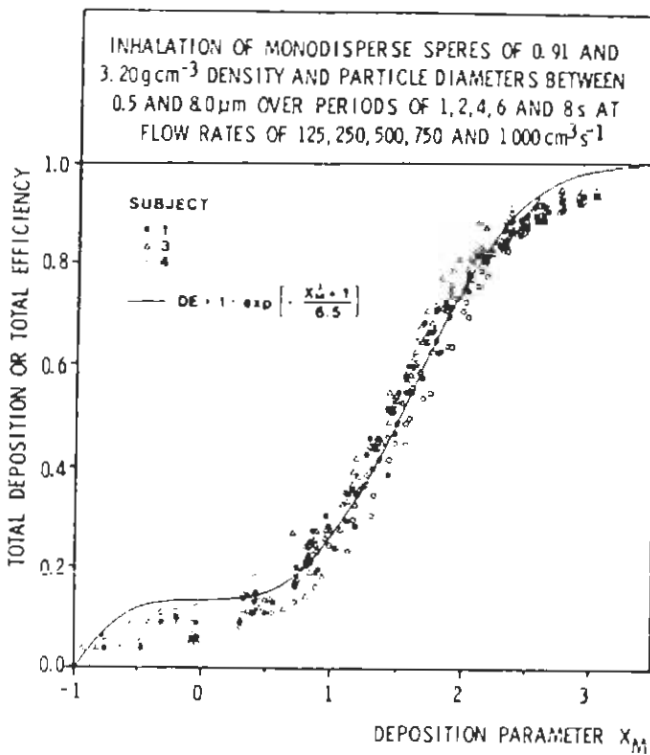


Fig. 7.
 Total deposition as a function of the deposition parameter for mouth-breathing

Εν συντομία τρεις περιοχές πρέπει να διαχωριστούν όσον αφορά τη σωματιδιακή μεταφορά επάνω σ' επιφάνειες των ανθρώπινων αεραγωγών.

1. Θερμοδυναμική περιοχή: Η σωματιδιακή διάμετρος είναι συγκρίσιμη με τη μέση ελεύθερη δίοδο των μορίων αερίου και τα σωματίδια μεταφέρονται επάνω στις επιφάνειες αεραγωγών μέσω της πρόσκρουσης των μορίων του αερίου. Η ολική εναπόθεση ελαττώνεται με τη σωματιδιακή διάμετρο είναι ανεξάρτητη της σωματιδιακής πυκνότητας και αυξάνεται με το χρόνο εισπνοής. Η εξάρτηση της εναπόθεσης από το ρυθμό ροής είναι άγνωστη.

2. Αεροδυναμική περιοχή: Η σωματιδιακή διάμετρος είναι συγκρινόμενη με τη μέση ελεύθερη δίοδο των μορίων του αερίου και τα σωματίδια μεταφέρονται επάνω στις επιφάνειες των αεραγωγών μέσω της δράσης της βαρύτητας και των δυνάμεων της αδράνειας. Η ολική εναπόθεση αυξάνει με τη σωματιδιακή διάμετρο-σωματιδιακή πυκνότητα, το χρόνο εισπνοής και το ρυθμό ροής.

3. Ενδιάμεση περιοχή: Τα σωματίδια μεταφέρονται επάνω στις επιφάνειες των αεραγωγών συγχρόνως μέσω της πρόσκρουσης των αερίων μορίων και της δράσης της βαρύτητας πάνω στα σωματίδια. Η ολική εναπόθεση βασίζεται πολύ λίγο στη σωματιδιακή διάμετρο, στη σωματιδιακή πυκνότητα, στο ρυθμό ροής. Αλλά αυξάνεται με την αύξηση του χρόνου εισπνοής.

Σ' ένα πραγματικό μοντέλο έκθεσης Aerosol τα σωματιδιακά μεγέθη που περιορίζουν τις παραπάνω περιοχές, βασίζεται στην πραγματική σωματιδιακή πυκνότητα στον πρισματικό χρόνο εισπνοής και στο πραγματικό χρόνο ροής.

Σαν συμπέρασμα προκύπτει ότι τιμές οι οποίες σημειώνονται στο σχήμα 8 με διακεκομμένες γραμμές, θα πρέπει να θεωρηθούν σαν κατά προσέγγιση τιμές και όχι ως απόλυτες τιμές.

Η αεροδυναμική περιοχή έχει μελετηθεί με λεπτομέρεια για να υπολογίσει τη συνεισφορά της καθίζησης και της πρόσκρουσης στη σωματιδιακή εναπόθεση σε διάφορες περιοχές του αναπνευστικού σωλήνα.⁵⁵

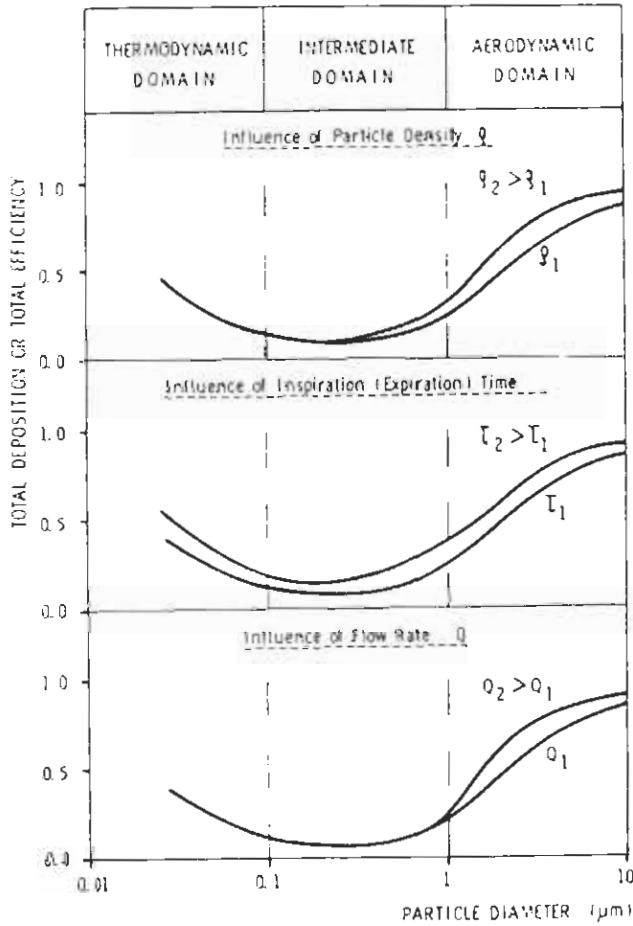


Fig. 8.
Domains of particle transport in the human airways

8.3.α. Περιοχική Εναπόθεση

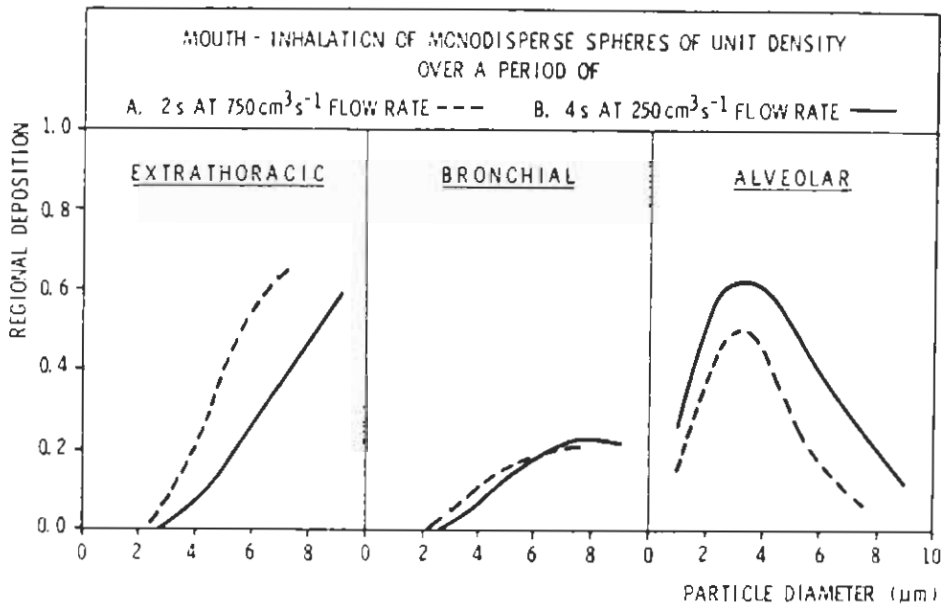


Fig. 9
Effect of particle size, flow rate and inspiration time on regional deposition for mouth-breathing

Στην αεροδυναμική περιοχή, η περιοχική εναπόθεση έχει καθορισθεί για σφαιρίδια πυκνότητας $3,20 \text{ g cm}^{-3}$ τα οποία εισπνεύστηκαν σε 2 (δύο) αναπνευστικά μοντέλα. Αυτά καλύπτουν ένα εύρος περιόδων αναπνευστικών κύκλων ανάμεσα σε χρόνο 4 και 8 sec και ένα εύρος ρυθμού ροής ανάμεσα σε 250 και $750 \text{ cm}^3 \text{ S}^{-1}$. Εφαρμόζοντας την έννοια της αεροδυναμικής σωματιδιακής διαμέτρου, η διάμετρος αυτών των σωματιδίων, μετατράπηκε σε διαμέτρους σφαιριδίων μοναδιαίας πυκνότητας. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο σχήμα 9. Η εξωθωρακική εναπόθεση αυξάνει με αύξηση του ρυθμού ροής και η κυψελιδική εναπόθεση αυξάνει με αύξηση του χρόνου εισπνοής. Αυτό δείχνει ότι τα σωματίδια πρωτίστως εναποτίθενται μέσω αδρανούς πρόσκρουσης στην εξωθωρακική περιοχή και πρωτίστως μέσω βαρυντικής καθίζησης στην κυψελιδική περιοχή. Στη βρογχική περιοχή η εναπόθεση είναι ταυτόσημη και για τα 2 μοντέλα εισπνοής.

Αυτό είναι σε συμφωνία με τις δυναμικές των Aerosol, σ' αυτές τις περιοχές. Το εισπνεόμενο Aerosol ρέει γρήγορα με υψηλή ταχύτητα μέσα απ' τους εξωθωρακικούς αεραγωγούς έτσι ώστε αυτού του τύπου η σωματιδιακή εναπόθεση να καθορίζεται από την πρόσκρουση αδράνειας. Από την άλλη μεριά ο μακρύς χρόνος παραμονής των Aerosol στη κυψελιδική περιοχή σχετίζεται με χαμηλή ταχύτητα και έτσι η σωματιδιακή εναπόθεση σ' αυτή τη περιοχή καθορίζεται από βαρυντική καθίζηση.

Σωματίδια διαμέτρου μέχρι 2μm εναποτίθενται αποκλειστικά και μόνο στη κυψελιδική περιοχή. Μεγαλύτερα σωματίδια συλλέγονται τόσο στους εξωθωρακικούς όσο και στους βρογχικούς αεραγωγούς με αποτέλεσμα η κυψελιδική εναπόθεση αυτών να ελαττώνεται με την αύξηση του σωματιδιακού μεγέθους ειδικότερα δε, στο εύρος πάνω από 3μm. Η εξωθωρακική εναπόθεση αυξάνεται τόσο γρήγορα με την αύξηση του σωματιδιακού μεγέθους που πάνω από 8μm σωματιδιακού μεγέθους, η βρογχική εναπόθεση επίσης ελαττώνεται με την αύξηση του σωματιδιακού μεγέθους. Αυτό δείχνει ότι οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί συλλέγουν και καθαίνουν τα σωματίδια Aerosol πολύ αποδοτικά κατά τη διάρκεια της εισπνοής.

Το εύρημα ότι Aerosol με σωματίδια μεγέθους διαμέτρου μικρότερα από 2μm δεν υποβάλλονται σε σωματιδιακές απώλειες πριν φθάσουν στην κυψελιδική περιοχή έρχεται σε αντίθεση με άλλα αποτελέσματα που ανακοινώθηκαν πρόσφατα.⁶⁰ Η βρογχική και κυψελιδική εναπόθεση υπολογίσθηκαν από τη δραστηριότητα (ενεργητικότητα) που εναποτέθηκε στο θώρακα στο τέλος της χορήγησης Aerosol και 24h μετά. Αυτή η μέθοδος προϋποθέτει ότι η απομάκρυνση από το θώρακα των σωματιδίων που εναποτέθηκαν στη βρογχική περιοχή είναι πλήρης μετά από 24h και ότι τα σωματίδια που εναποτέθηκαν στη

κυψελιδική περιοχή δεν απομακρύνονται από το θώρακα στη διάρκεια αυτής της περιόδου.

Εν τούτοις αποδείχθηκε πρόσφατα ότι τα σωματίδια που εναποτίθενται στη κυψελιδική περιοχή απομακρύνονται από το θώρακα μ' ένα σταθερό ρυθμό σε μια περίοδο κάποιων ημερών μετά την εισπνοή και σ' αυτή την περίοδο περιλαμβάνονται και οι πρώτες 24 ώρες.⁵⁵ Σαν επακόλουθο αυτών αν υποθέσουμε ότι τα σωματίδια απλά και μόνο εναποτίθενται στην κυψελιδική περιοχή, τότε η χρήση του μοντέλου 24h κατακράτησης θα συνεισφέρει εσφαλμένα στο κλάσμα των σωματιδίων τα οποία απομακρύνονται από το θώρακα στο πρώτο 24ωρο μετά τη βρογχική εναπόθεση. Σαν συμπέρασμα των παραπάνω η βρογχική και κυψελιδική εναπόθεση εκτιμήθηκε με την επιπρόσθετη πόλωση της θωρακικής κατακράτησης που μετρήθηκε σε διάφορες μέρες μετά τη χορήγηση Aerosol.⁵⁵

8.3.β. ΠΕΡΙΟΧΙΚΕΣ ΑΠΟΔΟΣΕΙΣ

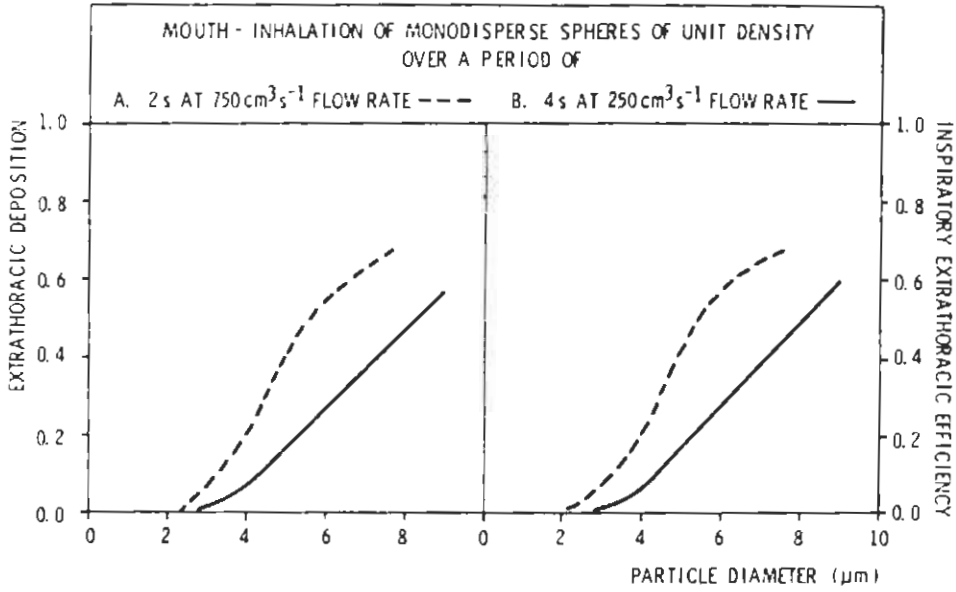


Fig. 10.

Efficiency of the extrathoracic airways to collect aerosol particles during inspiration through the mouth

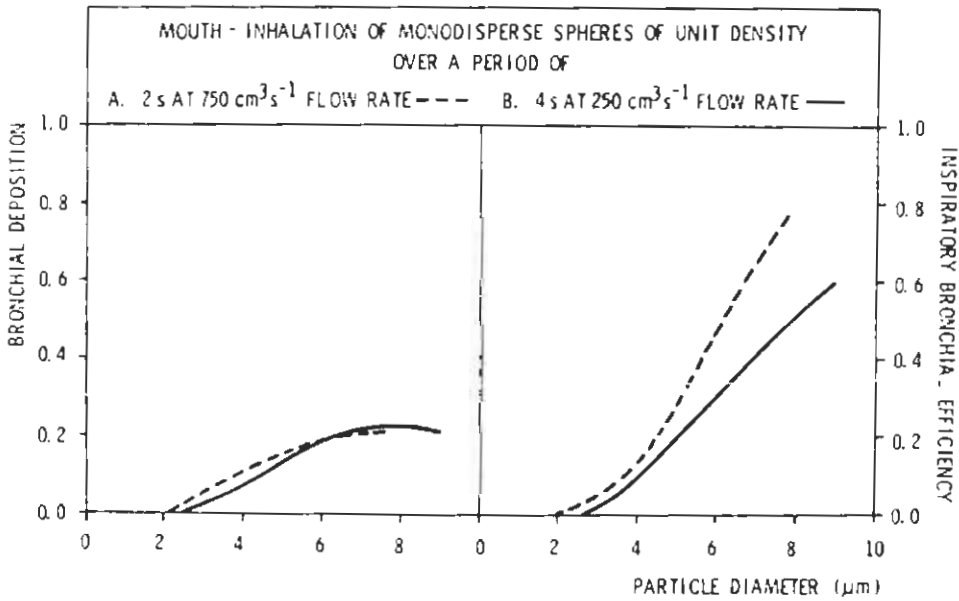


Fig. 11.

Efficiency of the bronchial airways to collect aerosol particles during inspiration

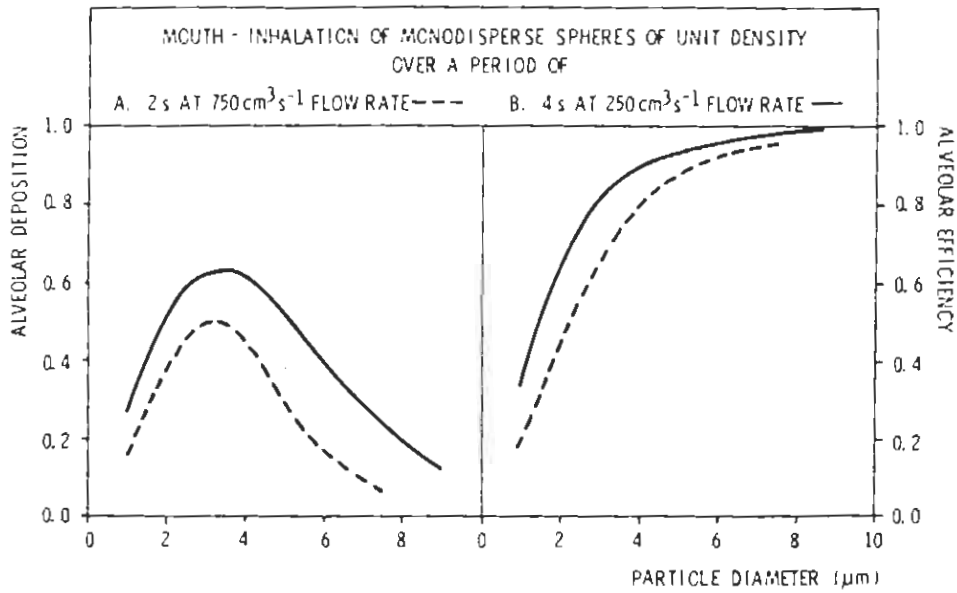


Fig. 12.
Efficiency of the alveolated airspaces to collect aerosol particles

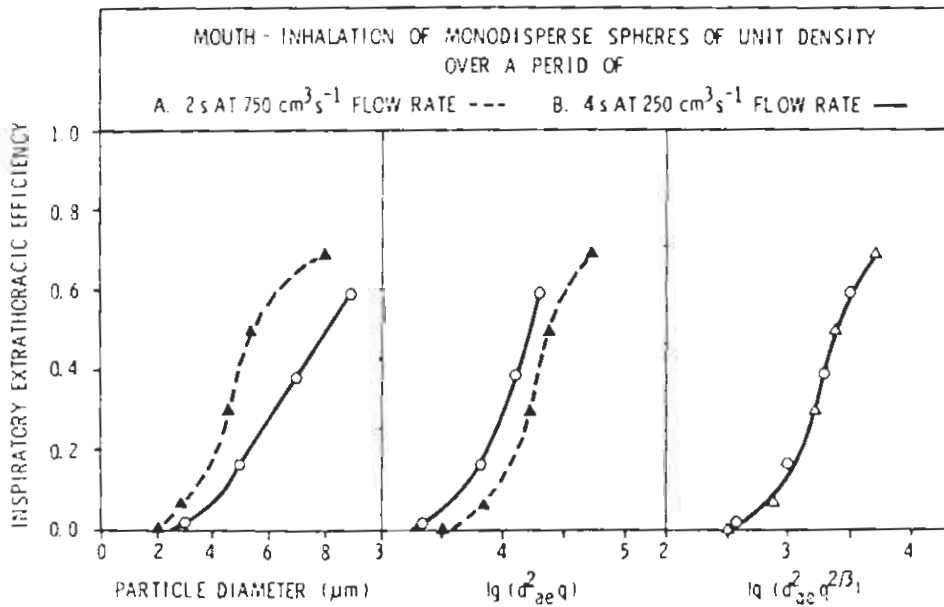


Fig. 13.
Effect of particle size and flow rate on the efficiency of the extrathoracic airways to collect aerosol particles during inspiration through the mouth

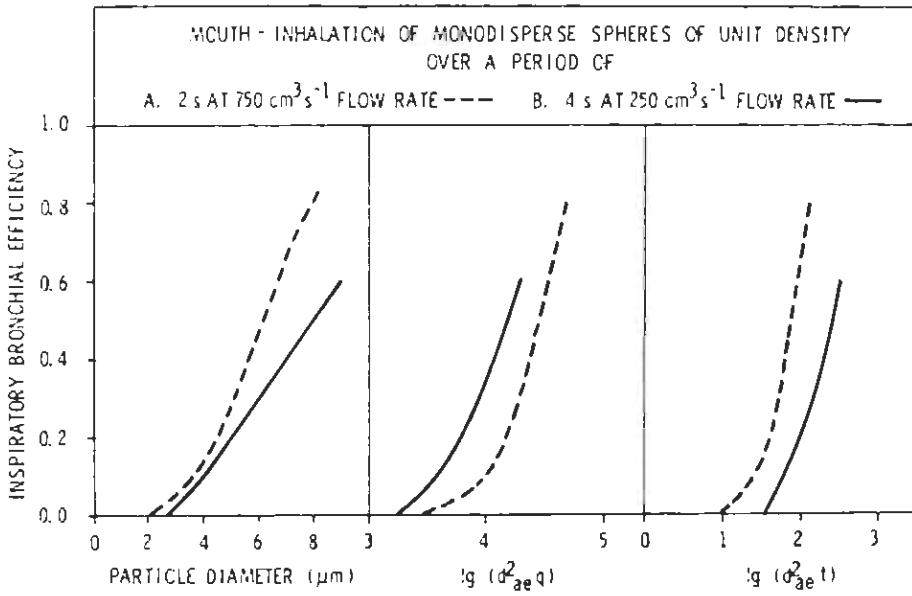


Fig. 14.
Effect of particle size, flow rate and inspiration time on the efficiency of the bronchial airways to collect aerosol particles during inspiration

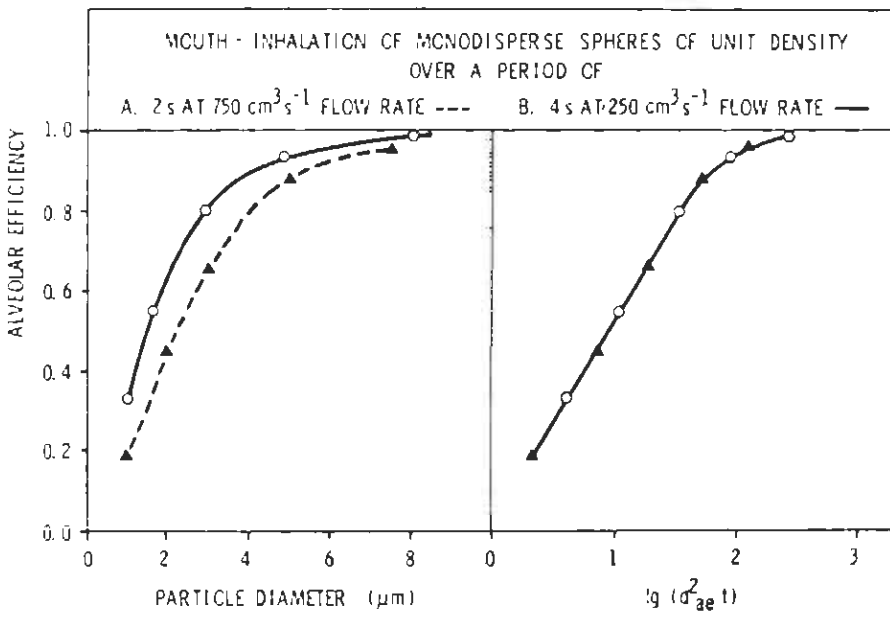


Fig. 15.
Effect of particle size and inspiration time on the efficiency of the alveolated airspaces to collect aerosol particles

Το Aerosol περνάει μέσα από μια σειρά προστατευτικών μηχανισμών που το φιλτράρουν και το καθαρίζουν. Οι μηχανισμοί αυτοί καθαρισμού είναι τα βρογχικά φίλτρα, τα κυψελιδικά φίλτρα και τα εξωθωρακικά φίλτρα. Το Aerosol περνάει μέσα από το εξωθωρακικό φίλτρο κατά την εισπνοή, το βρογχικό φίλτρο κατά την εισπνοή, το κυψελιδικό φίλτρο και το βρογχικό φίλτρο κατά την εκπνοή και το εξωθωρακικό φίλτρο κατά την εκπνοή.

Τα αποτελέσματα απεικονίζονται στα σχήματα 10, 11 και 12. Σ' αυτά τα σχήματα οι περιοχικές εναποθέσεις και οι περιοχικές αποδοτικότητες δίνονται σαν συνάρτηση της σωματιδιακής διαμέτρου σε μm . Το 7% των σωματιδίων μεγέθους $3\mu\text{m}$ που εισπνέονται σε μια περίοδο 2sec και σε $250\text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ ρυθμού ροής και εναποτίθενται στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς κατά τη διάρκεια εισπνοής. Το 5% των σωματιδίων που εγκαταλείπουν την εξωθωρακική περιοχή κατά τη διάρκεια της εισπνοής φιλτράρονται στη συνέχεια στη βρογχική περιοχή καθώς το Aerosol περνά μέσα απ' αυτή τη περιοχή στο δρόμο του για τη κυψελιδική περιοχή. Και 45% από τα σωματίδια που φθάνουν στην κυψελιδική περιοχή φιλτράρονται εκεί. Σωματίδια μεγέθους $7\mu\text{m}$ έχουν μια διαφορετική συμπεριφορά στα περιοχικά φίλτρα. Το 68% από αυτά είναι ήδη φιλτραρισμένα απ' τους εξωθωρακικούς αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της εισπνοής. Το 73% από τα σωματίδια που μεταφέρονται μέσω αέρα περνάνε διαμέσου του βρογχικού φίλτρου κατά τη διάρκεια της εισπνοής και συλλέγονται σ' αυτό το φίλτρο και μόνο ένα 4% από τα σωματίδια τα οποία εισέρχονται στην κυψελιδική περιοχή ξεφεύγουν από την εναπόθεση σ' αυτή τη περιοχή. Προφανώς η πιθανότητα για σωματίδια μεγαλύτερα από $12\mu\text{m}$ σε διάμετρο να ξεφύγουν απ' την εναπόθεση στους εξωθωρακικούς και βρογχικούς αεραγωγούς κατά τη διάρκεια της εισπνοής, είναι τόσο πολύ μικρή που σωματίδια αυτού του μεγέθους θεωρούνται

αδύνατο να φθάσουν στην κυψελιδική περιοχή. Η αποδοτικότητα της εκπνευστικής βρογχικής εναπόθεσης δεν είναι ακόμα γνωστή εν τούτοις μαθηματικά μοντέλα αποκαλύπτουν ότι οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί δεν συλλέγουν σωματίδια Aerosol κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Αυτό είναι προφανές εξαιτίας της ανατομικής διάρθρωσης των εξωθωρακικών αεραγωγών. Οι φωνητικές χορδές είναι περισσότερο αποφρακτικές στην εισπνεόμενη ροή Aerosol και λιγότερο αποφρακτικές στην εκπνεόμενη ροή Aerosol.

Πληροφορίες σχετικά με τη συνεισφορά της βαρυντικής καθίζησης και της αδρανούς πρόσκρουσης στην εισπνευστική και εκπνευστική αποδοτικότητα κάθε περιοχής του αναπνευστικού δένδρου όσον αφορά τη συλλογή εισπνεομένων σωματιδίων Aerosol συλλέγονται θεωρώντας αυτές τις αποδοτικότητες σαν συνάρτηση της παραμέτρου πρόσκρουσης d^2a_{eq} ή της παραμέτρου καθίζησης d^2a_{et} .

Εξαιτίας της ανατομικής διάρθρωσης των εξωθωρακικών αεραγωγών, τα εισπνεόμενα σωματίδια θα συλλέγονται σ' αυτούς τους αεραγωγούς κυρίως μέσω αδρανούς πρόσκρουσης. Εν τούτοις η εισπνευστική εξωθωρακική αποδοτικότητα δεν είναι απλά και μόνο συνάρτηση της παραμέτρου πρόσκρουσης (σχήμα 13). Για την ίδια τιμή παραμέτρου πρόσκρουσης οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί συλλέγουν αυτά τα σωματίδια Aerosol τα οποία εισπνέονται περισσότερο αποδοτικά όταν εισπνέονται σε χαμηλό ρυθμό ροής. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι η λαρυγγική επιφάνεια διατομής διευρύνεται με αυξανόμενο εισπνευστικό ρυθμό ροής. Σαν αποτέλεσμα οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί συλλέγουν τα σωματίδια Aerosol κατά τη διάρκεια της εισπνοής δρώντας σαν μια επιφάνεια δυναμικής πρόσκρουσης. Η εισπνευστική αποδοτικότητα αυτής της επιφάνειας δυναμικής πρόσκρουσης εκφράζεται ξεχωριστά από την παράμετρο $d^2a_{eq}^{2/3}$ (σχήμα 13).

Η εισπνευστική βρογχική αποδοτικότητα σαν μια συνάρτηση των παραμέτρων πρόσκρουσης και καθίζησης δίνεται στο σχήμα 14. Καμμία από αυτές τις παραμέτρους δεν είναι κατάλληλη να περιγράψει την εισπνευστική βρογχική αποδοτικότητα. Εν τούτοις διάφοροι άλλοι συνδυασμοί ανάμεσα στην αεροδυναμική σωματιδιακή διάμετρο στο χρόνο εισπνοής και στο ρυθμό ροής μπορεί να βρεθούν για να περιγράψουν αυτή την αποδοτικότητα. Όλοι αυτοί δείχνουν ότι κατά τη διάρκεια εισπνοής Aerosol τα σωματίδια εναποτίθενται ταυτόχρονα στους βρογχικούς αεραγωγούς μέσω βαρυντικής καθίζησης και αδρανούς πρόσκρουσης. Εν τούτοις οι πληροφορίες που διατίθενται για την περιοχική εναπόθεση δεν είναι επαρκείς για να καθορίσουν ποιός συνδυασμός προσφέρει την πιο κατάλληλη παράμετρο που θα μπορούσε να περιγράψει από μόνη της και εξ ολοκλήρου την εισπνευστική βρογχική αποδοτικότητα.

Αφού η κυψελιδική αποδοτικότητα είναι συνάρτηση απλά και μόνο της παραμέτρου καθίζησης (σχήμα 15) τα σωματίδια εναποτίθενται στην κυψελιδική περιοχή μέσω βαρυντικής καθίζησης.

Εν περιλήψει στην αεροδυναμική περιοχή οι εξωθωρακικοί αεραγωγοί συλλέγουν τα σωματίδια Aerosol λειτουργώντας σαν ένας δυναμικός φραγμός (δυναμική επιφάνεια πρόσκρουσης). Κατά τη διάρκεια της εισπνοής στη στοματική αναπνοή, αλλά έχουν αμελητέα αποδοτικότητα κατά τη διάρκεια της εκπνοής. Τα σωματίδια απομακρύνονται ταυτόχρονα από το Aerosol μέσω βαρυντικής καθίζησης και αδρανούς πρόσκρουσης στους βρογχικούς αεραγωγούς, ενώ τα σωματίδια συλλέγονται (απομακρύνονται) από τους κυψελιδικούς αεροχώρους μέσω βαρυντικής καθίζησης σε Aerosol τα οποία αναπτύσσονται σε ρυθμούς ροής μέχρι $750 \text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ και σε περιόδους αναπνευστικών κύκλων μέχρι 8sec, η αεροδυναμική περιοχή μπορεί να χωρισθεί σε τρεις υποπεριοχές:

1. Υποπεριοχή καθίζησης ($d_{ae} < 2\mu\text{m}$): Τα σωματίδια εναποτίθενται αποκλειστικά μέσω βαρυντικής καθίζησης και αυτό συμβαίνει στη κυψελιδική περιοχή.
2. Υποπεριοχή πρόσκρουσης ($d_{ae} > 12\mu\text{m}$): Τα σωματίδια εναποτίθενται αποκλειστικά μέσω αδρανούς πρόσκρουσης και αυτό συμβαίνει πρωτίστως στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς και κατά δεύτερο λόγο στους βρογχικούς αεραγωγούς.
3. Υποπεριοχή πρόσκρουσης-καθίζησης ($2\mu\text{m} < d_{ae} < 12\mu\text{m}$): Τα σωματίδια εναποτίθενται μέσω αδρανούς πρόσκρουσης στους εξωθωρακικούς αεραγωγούς ταυτόχρονα μέσω βαρυντικής καθίζησης και αδρανούς πρόσκρουσης στους βρογχικούς αεραγωγούς και μέσω βαρυντικής καθίζησης στην κυψελιδική περιοχή.

8.4. Σωματιδιακή μεταφορά κατά τη διάρκεια της ρινικής αναπνοής

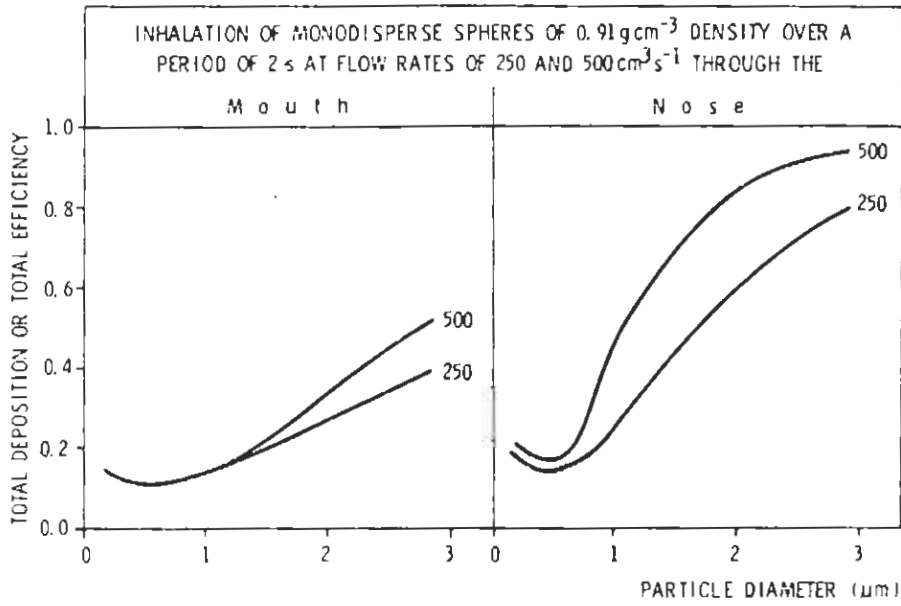


Fig. 16.
Effect of particle size and flow rate on total deposition for mouth- and nose-breathing

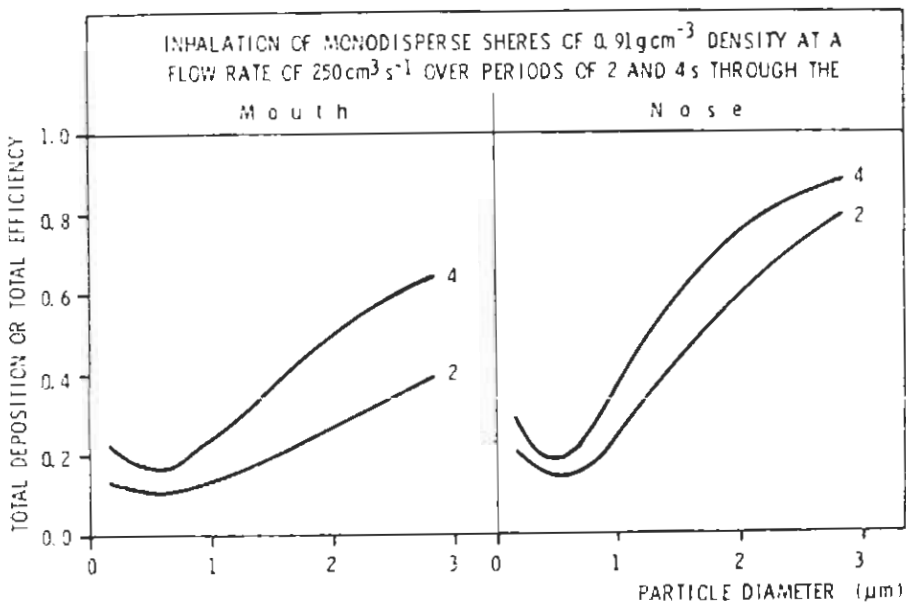


Fig. 17.
Effect of particle size and inspiration time on total deposition for mouth- and nose-breathing

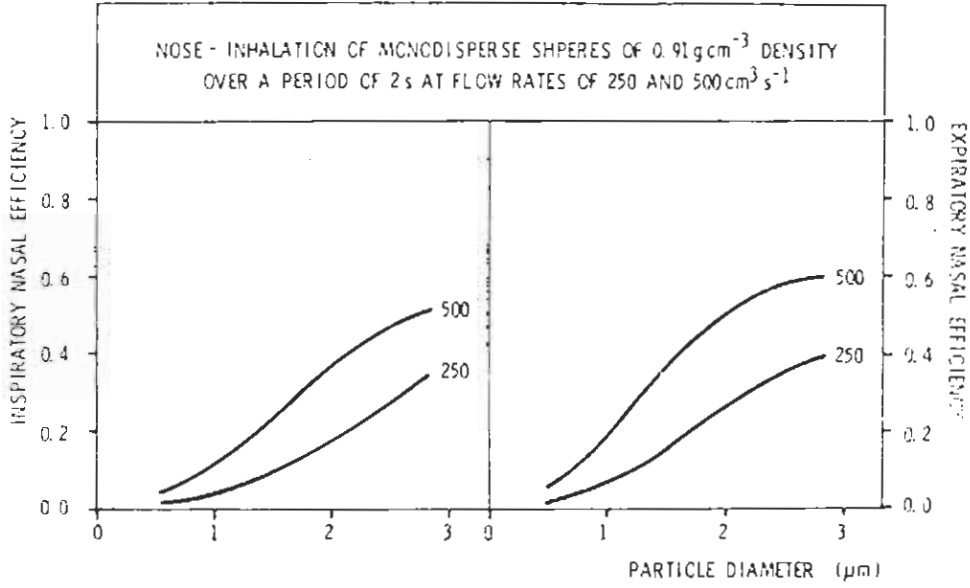


Fig. 18.

Effect of particle size and flow rate on the efficiency of the nasal passages to collect aerosol particles during inspiration and expiration

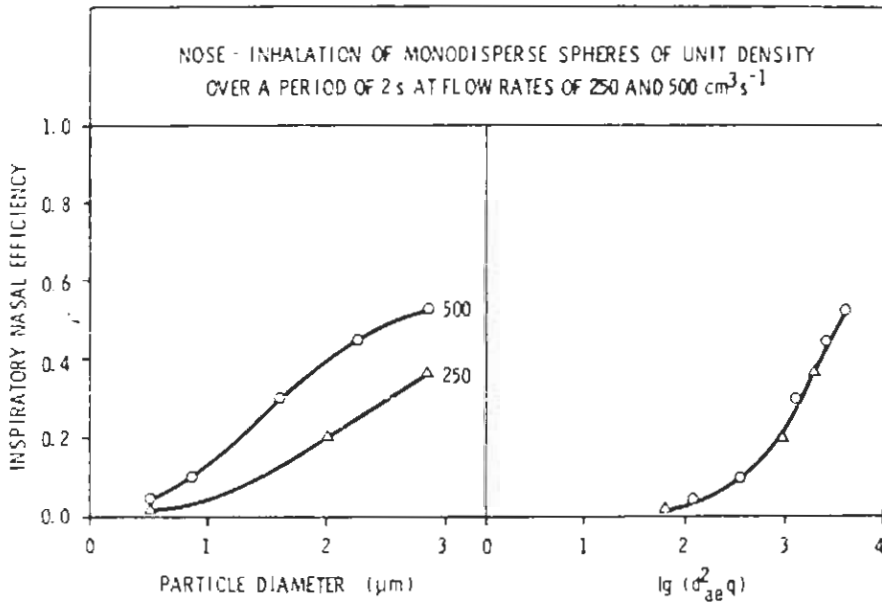


Fig. 19.

Effect of particle size and flow rate on the efficiency of the nasal passages to collect aerosol particles during inspiration

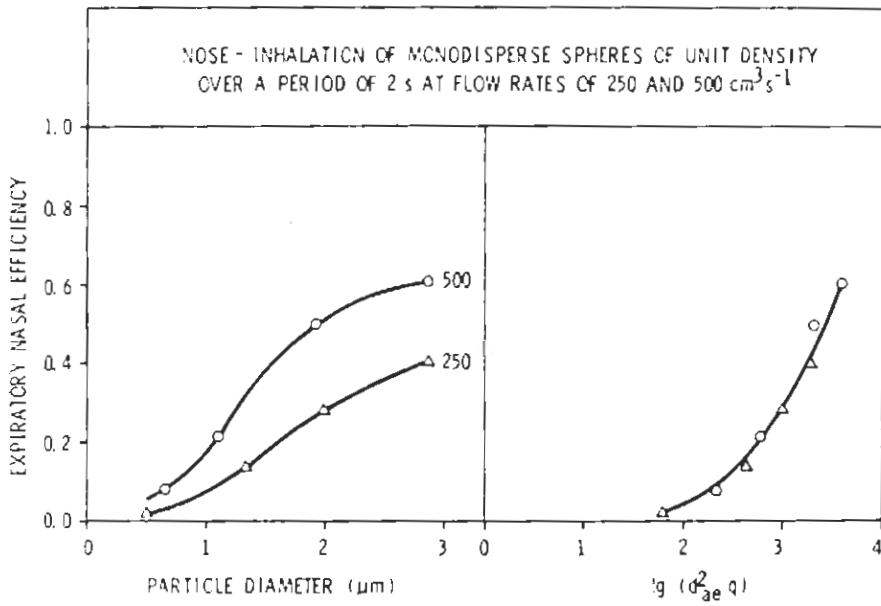


Fig. 20.
Effect of particle size and flow rate on the efficiency of the nasal passages to collect aerosol particles during expiration

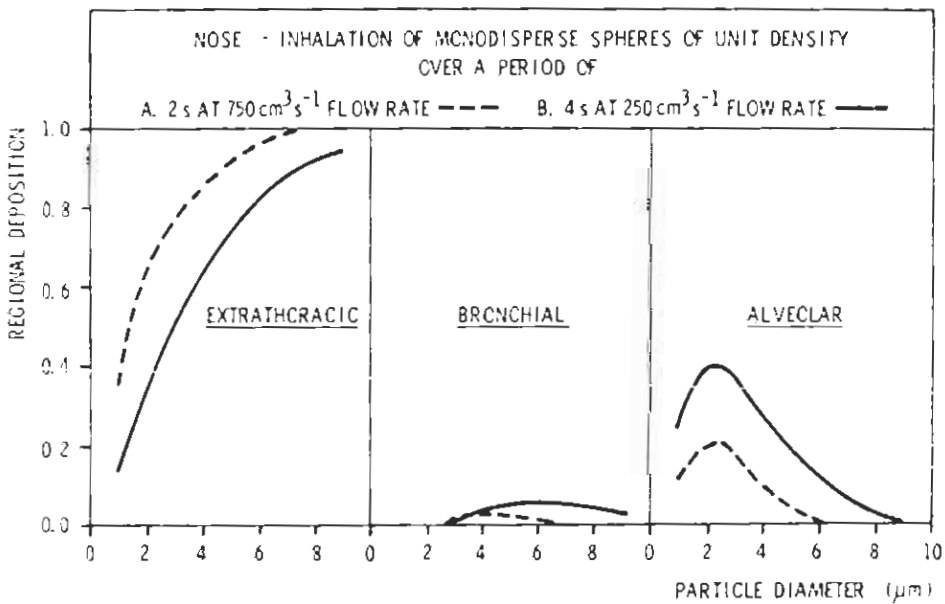


Fig. 21.
Effect of particle size, flow rate and inspiration time on regional deposition for nose-breathing

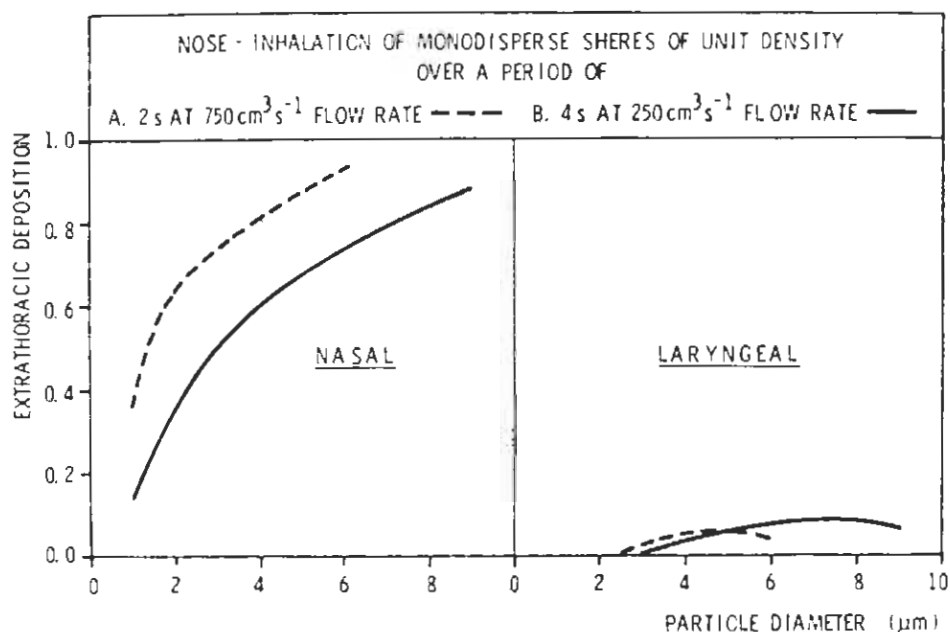


Fig. 22.
Effect of particle size, flow rate and inspiration time on nasal and laryngeal deposition for nose-breathing

8.4.α. Ολική εναπόθεση

Τα σωματίδια Aerosol τα οποία εισπνέονται διαμέσου της ρινός έχουν διαφορετική εναπόθεση απ' ό τι αυτά που εισπνέονται διαμέσου στόματος (σχήμα 16-17). Για όλους τους τύπους αναπνοής που έχουν μελετηθεί, η ολική εναπόθεση για τη ρινική αναπνοή είναι υψηλότερη από την ολική εναπόθεση για στοματική αναπνοή. Αυτό δείχνει ότι η ανθρώπινη μύτη είναι ένα αποδοτικό φίλτρο για Aerosol.

8.4.β. Ρινική Αποδοτικότητα

Εξαιτίας της αρχιτεκτονικής των ρινικών θαλάμων και των ρινικών διόδων καθώς και των δυναμικών που αναπτύσσουν τα Aerosol σ' αυτές τις περιπτώσεις, είναι πολύ πιθανό ότι στις ρινικές περιοχές τα σωματίδια Aerosol συλλέγονται μέσω αδρανούς πρόσκρουσης. Για να το ελέγξουμε αυτό η εισπνευστική και εκπνευστική ρινική αποδοτικότητα υπολογίσθηκε από την ολική εναπόθεση για τα δεδομένα: 1) για στοματική αναπνοή, 2) ρινική αναπνοή, 3) στοματική εισπνοή-ρινική εκπνοή, 4) ρινική εισπνοή και στοματική εκπνοή.⁶¹

Η εικόνα 18 δείχνει ότι οι ρινικές δίοδοι συλλέγουν σωματίδια Aerosol κατά τη διάρκεια της εισπνοής και της εκπνοής με πολύ αποδοτικό τρόπο: η εκπνευστική αποδοτικότητα είναι ελαφρώς υψηλότερη από την εισπνευστική αποδοτικότητα. Περίπου τα μισά από τα σωματίδια διαμέτρου 3μm που εισπνέονται μ' ένα ρυθμό ροής $500 \text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ έχουν ήδη εναποτεθεί στις ρινικές διόδους κατά τη διάρκεια της εισπνοής και η πιθανότητα σωματίδια τέτοιου μεγέθους να διαφύγουν της εναπόθεσης κατά τη διάρκεια της εκπνοής είναι 0,38. Αυτό εξηγεί ότι η ολική εναπόθεση αυτών των σωματιδίων που εισπνέονται σε μια περίοδο χρονική 2 sec και σ' ένα ρυθμό ροής $500 \text{ cm}^3\text{S}^{-1}$ και εκπνέονται κατά τη διάρκεια της ίδιας χρονικής περιόδου και στον ίδιο ρυθμό ροής, είναι περίπου 100% (σχήμα 17).

Αν θεωρήσουμε αυτές τις αποδοτικότητες σαν συναρτήσεις της παραμέτρου πρόσκρουσης αυτό αποκαλύπτει ότι τα σωματίδια αυτά εναποτίθενται στις ρινικές διόδους από τον εισπνεόμενο και εκπνεόμενο αέρα, μέσω αδρανούς πρόσκρουσης (σχήμα 19-20). Ακόμα και σωματίδια μικρά μέχρι μεγέθους 0,5μm δεν μπορούν να διαπεράσουν τη μύτη χωρίς απώλειες. Έτσι στην ενδιάμεση περιοχή εξαφανίζεται η ρινική αναπνοή. Στο εύρος ανάμεσα 0,1 και 0,9μm οι

ρινικές αποδοτικότητες μπορούν κατά προσέγγιση να υπολογισθούν απ' τις ακόλουθες αναλυτικές εκφράσεις:

$$d_{Ni} = -1,15 + 0,47 \lg (d^2 a e q)$$

$$d_{No} = -1,01 + 0,43 \lg (d^2 a e q)$$

Αυτές οι εκφράσεις έχουν χρησιμοποιηθεί για να υπολογίσουν τις περιοχικές εναποθέσεις για ρινική αναπνοή, από τις περιοχικές εναποθέσεις για στοματική αναπνοή που φαίνονται στο σχήμα 9.

8.4.γ. Περιοχική εναπόθεση

Περιοχικές εναποθέσεις έχουν υπολογισθεί θεωρώντας ότι η μύτη είναι ένα φίλτρο Aerosol με αποδοτικότητα d_{Ni} στην αρχή και αποδοτικότητα d_{No} στο τέλος των αεραγωγών διαμέσου των οποίων το Aerosol θα περνούσε κατά τη διάρκεια της στοματικής αναπνοής. Αυτό είναι επιτρεπτό αφού όπως είχε δειχθεί νωρίτερα κατά τη διάρκεια της στοματικής αναπνοής, τα σωματίδια δεν εναποτίθενται στη στοματική κοιλότητα. Τα αποτελέσματα φαίνονται στο σχήμα 21.

Συγκρίνοντας τις περιοχικές εναποθέσεις για στοματική αναπνοή, η βρογχική - κυψελιδική εναπόθεση για ρινική αναπνοή είναι σε μεγάλο βαθμό μειωμένη ενώ αυξάνεται αντίθετα εις βάρος τους η εξωθωρακική εναπόθεση. Η βρογχική εναπόθεση είναι σχεδόν αμελητέα. Η εξωθωρακική εναπόθεση αποτελείται από την εναπόθεση στη μύτη και στο λάρυγγα. Εν τούτοις η λαρυγγική εναπόθεση είναι μικρή, συγκρινόμενη με τη ρινική εναπόθεση (σχήμα 22). Σαν επακόλουθο κατά τη διάρκεια της ρινικής αναπνοής η εξωθωρακική εναπόθεση καθορίζεται από τη σωματιδιακή εναπόθεση στις ρινικές διόδους.⁶¹

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 9ο

Εναπόθεση φαρμάκων που περιέχονται υπό πίεση σε εισπνεόμενα Aerosol

Περίληψη

Όταν ένα υπό πίεση εισπνεόμενο Aerosol χρησιμοποιείται, ένας υψηλός βαθμός απώλειας της φαρμακευτικής ουσίας συμβαίνει στον ανώτερο αναπνευστικό σωλήνα. Αυτό εξηγείται αφενός μεν από τη σχετικά βραδεία προωθητική εξάτμιση μετά την αρχική δημιουργία του Aerosol και αφετέρου δε από την υψηλή αρχική ταχύτητα του Aerosol. Οι απώλειες φαρμάκων που συμβαίνουν όταν ένας ασθενής εισπνέει, φαίνεται να είναι μικρές συγκρινόμενες με τη δόση η οποία διεισδύει μέσα στον ασθενή.⁶²

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 10ο

Δυνατότητες των διαφόρων μοντέλων Aerosol στην εναπόθεση με ραδιοσημασμένα Aerosol υπό πίεση

Η εναπόθεση των Aerosol υπό πίεση τα οποία αποτελούνται από σωματίδια teflon (μέση αεροδυναμική διάμετρος μάζας 3,2μm) και τα οποία είναι ραδιοσημασμένα με $^{99}\text{Tc}^m$ έχουν μετρηθεί σε ασθενείς με αποφρακτικά νοσήματα των αεραγωγών. Το Aerosol εισπνεύστηκε σε 30 ltmin⁻¹ με 4 sec κράτημα της αναπνοής στους ασθενείς της ομάδας Α και σε 30 ltmin⁻¹ με 10 sec κράτημα αναπνοής στους ασθενείς της ομάδας Β. Μια περαιτέρω ομάδα ασθενών, η ομάδα Γ, εισέπνευσε σε 90 ltmin⁻¹ με 10 sec κράτημα αναπνοής. Σε κάθε υποκείμενο-άτομο δόθηκε το Aerosol κατά τη διάρκεια της εισπνοής σε 3 διαφορετικούς όγκους πνευμόνων (20% VC, 50% VC και 80% VC) σε 3 διαφορετικές ημέρες (όπου VC=ζωτική χωρητικότητα vital compasitive). Οι μεγαλύτερες κυψελιδικές, τραχειοβρογχικές καθώς και ολικές πνευμονικές εναποθέσεις συνέβησαν στους ασθενείς της ομάδας Β, ανεξάρτητα από τον όγκο πνεύμονα στο οποίο διοχετεύθηκε το Aerosol. Συγκριτικά η εναπόθεση ήταν ίδια στις ομάδες Α και Γ, μόνο όταν τα Aerosol δόθηκαν σε όγκου πνεύμονα 20% VC. Η ολική πνευμονική εναπόθεση στις ομάδες Α και Γ συμβάδιζε αξιοσημείωτα, αφενός μεν με τη βρογχοδιασταλτική απάντηση στη χορήγηση Aerosol θειικής τερβουταλίνης (Aerolin) που χορηγήθηκε κάτω από τις ίδιες συνθήκες εισπνοής και αφετέρου δε με το χρόνο παραμονής των αερογενών σωματιδίων στον αναπνευστικό σωλήνα. Η καλύτερη αναπνευστική τεχνική εισπνοής για ένα β-αδρενεργικό Aerosol φαίνεται από αυτές τις πληροφορίες και είναι βραδεία εισπνοή με κράτημα αναπνοής διάρκειας 10sec.

10.1. Εισαγωγή

Ο σκοπός της θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά Aerosol είναι να διοχετεύσει βρογχοδραστικούς παράγοντες στις θέσεις των υποδοχέων τους μέσα στο βρογχικό δένδρο. Μόνο ένα μικρό κλάσμα από τη δόση από ένα πεπιεσμένο Aerosol που εισπνέεται, εισέρχεται στους πνεύμονες.⁶² Αλλά από το μικρό κλάσμα μπορεί και φέρνει σε πέρας το θεραπευτικό του αποτέλεσμα.³⁵ Βρογχοδιασταλτικά Aerosol εναποτίθενται στους πνεύμονες μέσω 2 πρωταρχικών μηχανισμών: αδρανής πρόσκρουση και βαρυντική καθίζηση.⁶³ Απ' τη στιγμή που η δεύτερη διαδικασία είναι χρονικά εξαρτώμενη είναι πιθανό ότι η διάρκεια της αναπνευστικής παύλας (κρατήματος αναπνοής) που ακολουθεί την εισπνοή του βρογχοδιασταλτικού Aerosol θα πρέπει να καθορίζει την ποσότητα του Aerosol που είναι ικανή να καθιζάνει επάνω στην επιφάνεια των αεραγωγών και να εξασκεί το θεραπευτικό της αποτέλεσμα. Πειράματα με σωματίδια σκόνης έχουν αποδείξει την αύξηση στην εναπόθεση με την αύξηση στη χρονική διάρκεια του κρατήματος αναπνοής: Η ποσότητα του Aerosol που παραμένει αερογενής ελαττώνεται σημαντικά με την αύξηση του χρόνου που κρατά ο ασθενής την αναπνοή του.⁶⁴

Αυτή η μελέτη έχει σχεδιαστεί για να εξετάσει τα αποτελέσματα διαφόρων εισπνευστικών χειρισμών στην εναπόθεση υπό πίεση Aerosol με ειδικότερη έμφαση στον χειρισμό του κρατήματος αναπνοής και ειδικότερα σε ασθενείς με ΧΑΠ. Οι μελέτες της εναπόθεσης του βλωμού του Aerosol κατά τη διάρκεια σταθερής αναπνοής έχουν δείξει ότι η θέση της εναπόθεσης εξαρτάται από τον όγκο του πνεύμονα στον οποίο εισέρχεται το Aerosol μέσα στο εισπνεόμενο αέριο ρεύμα.^{65 66} Σαν επακόλουθο τα υπό πίεση ραδιοσημασμένα Aerosol που

χρησιμοποιήθηκαν σ' αυτή τη μελέτη έχουν χορηγηθεί σε τρεις διαφορετικούς όγκους πνευμόνων κατά τη διάρκεια της φάσης της εισπνοής.

10.2. Συζήτηση

Τα αποτελέσματα δείχνουν ότι παρέχοντας έναν βραδέως εισπνεόμενο ρυθμό ροής και διατηρώντας ένα χρονικό διάστημα κρατήματος αναπνοής διάρκειας 10sec, ένα 14% κατά μέσο όρο της δόσης από ένα υπό πίεση Aerosol, μπορεί να εναποτεθεί στους πνεύμονες ασθενών με αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Τέσσερα (4) δευτερόλεπτα κρατήματος αναπνοής οδηγούν σε μια παρόμοια εναπόθεση, μόνο εάν το Aerosol διοχετευθεί σε χαμηλό όγκο πνεύμονα. Ταχείες εισπνοές συνδυαζόμενες με κράτημα αναπνοής διάρκειας 10sec οδήγησαν σε μειωμένη βρογχική εναπόθεση, συγκρινόμενη με βραδείες εισπνοές και αυτό πιθανότατα συμβαίνει επειδή το Aerosol είναι πιο εύκολο να εναποτεθεί μέσω αδρανούς πρόσκρουσης στο στοματοφάρυγγα.

Όταν ένα Aerosol εισπνέεται αργά, αυξάνεται η εναπόθεση στις περιφερικές περιοχές του αναπνευστικού συστήματος μέσω του μηχανισμού βαρυντικής καθίζησης.⁶³ Υπάρχει αξιοσημείωτη ταύτιση ανάμεσα στην ολική πνευμονική εναπόθεση και στο χρόνο παραμονής των αερογενών σωματιδίων στον αναπνευστικό σωλήνα. Οι μακρύτεροι χρόνοι παραμονής συνέβησαν όταν είχαμε χρονική διάρκεια παραμονής 10sec. Όταν ο χρόνος κρατήματος αναπνοής είναι 4sec τόσο ο χρόνος παραμονής όσο και η εναπόθεση ήταν μεγαλύτερα για Aerosol τα οποία διοχετεύθηκαν σε 20% VC. Φαίνεται ότι μια αύξηση στο χρόνο παραμονής οδηγεί ταυτόχρονα σε αύξηση στη βρογχική εναπόθεση και σε μείωση στην εξωθωρακική εναπόθεση.

Τα αποτελέσματα της μελέτης μάς δείχνουν, ότι ακολουθώντας κράτημα αναπνοής διάρκειας 4sec η πλειονότητα του Aerosol που παραμένει αερογενής έχει εναποτεθεί στο στοματοφάρυγγα κατά τη διάρκεια της εκπνοής και έτσι συνεισφέρει στην εξωθωρακική εναπόθεση. Κατά τη διάρκεια κρατήματος αναπνοής 10sec η ανάλογη συνεισφέρουσα ποσότητα Aerosol θα είχε καθιζάνει επάνω στις επιφάνειες των κατώτερων αεραγωγών.

Φαίνεται ότι η ανταπόκριση σ' ένα βρογχοδιασταλτικό φάρμακο που περιέχεται υπό πίεση σ' ένα Aerosol μπορεί άμεσα να σχετίζεται με την ποσότητα του φαρμάκου που εναποτίθενται στο βρογχικό δένδρο.

Τ' αποτελέσματα αυτής της μελέτης δίνουν ένα σπουδαίο κλινικό μήνυμα για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν υπό πίεση β-αδρενεργικά, βρογχοδιασταλτικά. Για να πετύχουν την καλύτερη εναπόθεση Aerosol στο βρογχικό δένδρο οι ασθενείς θα πρέπει να λαμβάνουν το Aerosol με βραδείες εισπνοές οι οποίες θα πρέπει να ακολουθούνται με κράτημα αναπνοής 10sec. Οι ασθενείς που είναι ικανοί να ακολουθήσουν αυτές τις συμβουλές, κερδίζουν την μέγιστη ευεργεσία από τις συσκευές εισπνοής και τα φάρμακα. Έτσι η θεραπεία με το Aerosol τοποθετείται σε μια πιο ακριβή και αξιόπιστη βάση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 11ο

Φαρμακοκινητικές Μελέτες με τα εισπνεόμενα φάρμακα

Η συμπεριφορά ενός εισπνεομένου νέφους θεραπευτικού αερολύματος μέσα στους αεραγωγούς και στο σύνολο του οργανισμού είναι ένα πολύπλοκο φαινόμενο και έχει προσεγγιστεί ερευνητικά με πολλές μεθόδους. Οι πειραματικές εργασίες εναπόθεσης χρησιμοποιούν *in vitro* και *in vivo* μετρήσεις.

11.1. Οι *in vitro* μελέτες

Οι *in vitro* μελέτες αφορούν στη λειτουργία της εισπνευστικής συσκευής ή/και την εναπόθεση του αερολύματος σε τεχνητά μοντέλα αεραγωγών. Κατά τη μελέτη της εισπνευστικής συσκευής καθορίζονται: α) η ονομαστική δόση (*nominal dose*), δηλαδή η ποσότητα του φαρμάκου που περιέχεται στη συσκευή (για τους Ευρωπαίους) ή η ποσότητα του φαρμάκου που απελευθερώνεται με κάθε ενεργοποίηση της συσκευής, χωρίς να υπολογίζεται η ποσότητα του φαρμάκου που κατακρατείται στη συσκευή κατά την ενεργοποίησή της (για τους Αμερικανούς),⁶⁷ β) η υπολογισμένη δόση (*metered dose*), δηλαδή η ποσότητα του φαρμάκου που απομακρύνεται από την εισπνευστική συσκευή και κατευθύνεται προς τον ασθενή, γ) η κατακρατούμενη δόση (*retained dose*), δηλαδή η ποσότητα του φαρμάκου που παραμένει στη συσκευή κατά την ενεργοποίηση και δ) η αποδιδόμενη δόση (*delivered dose*), δηλαδή η ποσότητα του φαρμάκου που φθάνει στον ασθενή. Το μέγεθος των σωματιδίων του αερολύματος υπολογίζεται με τη βοήθεια ενός αναλυτή κρούσεων που διαχωρίζει τα σωματίδια ανάλογα με το μέγεθός τους (*impactor*). Έτσι, μετράται το ποσοστό των σωματιδίων που είναι

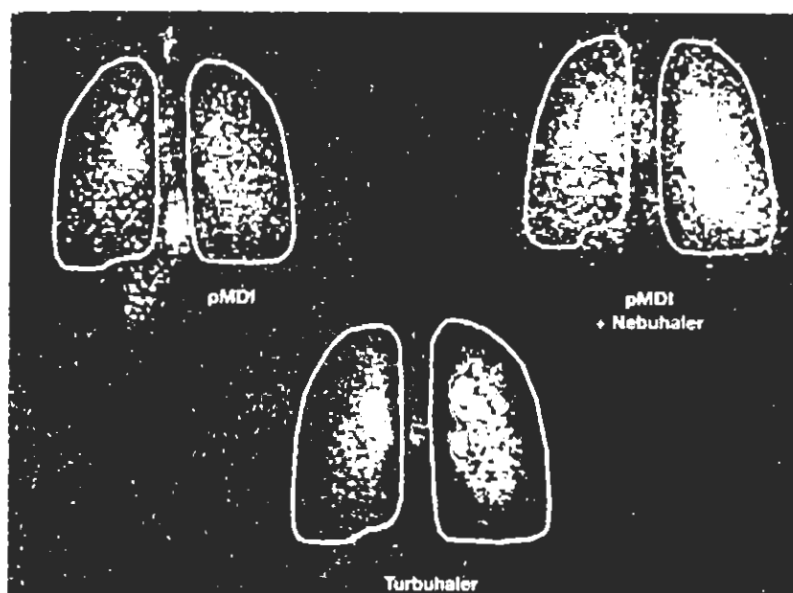
μικρότερα από 5 μικρά και καθορίζεται η αληθώς εισπνεύσιμη δόση του φαρμάκου (respirable dose).

11.2. Οι in vivo μελέτες

Οι μελέτες αυτές ενδιαφέρονται για την τοπική εναπόθεση του εισπνεομένου φαρμάκου, την κλινική του αποτελεσματικότητα και τις παρενέργειες (δυναμικές μελέτες), καθώς επίσης και για τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά του, όπως η απορρόφηση από το αναπνευστικό και το πεπτικό σύστημα, ο μεταβολισμός και η απέκκριση (φαρμακοκινητικές μελέτες). Έχει αποδειχθεί ότι τα χαρακτηριστικά εναπόθεσης ενός φαρμάκου μέσω μιας συγκεκριμένης εισπνευστικής συσκευής, μπορούν να επηρεάσουν την κλινική αποτελεσματικότητά του.

Οι μελέτες εναπόθεσης χαρτογραφούν την εναπόθεση των εισπνεομένων σωματιδίων σε τρεις χώρους: στον εξωθωρακικό χώρο (ρινικές χοάνες, στοματική κοιλότητα, λάρυγγας, φάρυγγας, εξωθωρακική μοίρα της τραχείας), στο βρογχικό χώρο (ενδοθωρακική μοίρα της τραχείας και βρόγχοι) και στον κυψελιδικό χώρο (βρογχιόλια και κυψελίδες). Έτσι, καθορίζονται η ολική εναπόθεση και οι τμηματικές εναποθέσεις (εξωθωρακική, βρογχική και κυψελιδική). Για τις μετρήσεις αυτές χρησιμοποιούνται ειδικά, ραδιοσημασμένα "μονοδισπαρμένα" αερολύματα, δηλαδή αερολύματα που απαρτίζονται από σωματίδια του αυτού μεγέθους. Το επιθυμητό είναι να σημαίνεται με ουσία που εκπέμπει γάμμα ακτινοβολία το ίδιο το φάρμακο, επειδή, σε περίπτωση χαλαρής ένωσης φαρμάκου-ραδιενεργού ουσίας, δεν γνωρίζουμε αν η μετρούμενη μετά την εισπνοή ακτινοβολία αντιστοιχεί στις αληθείς θέσεις εναπόθεσης του φαρμάκου. Το βρωμιούχο ιπρατρόπιο είναι το μόνο εισπνεόμενο φάρμακο, για το οποίο επετεύχθη άμεση ραδιοσήμανση.⁶⁸ Άλλοι ερευνητές χρησιμοποίησαν ραδιοσημασμένο τεχνητό-99

υπό μορφή σωματιδίων από τεφλόν σε συνδυασμό με αερόλυμα τερβουταλίνης ή χρωμογλυκάτης.^{69,70} Η σπινθηρογραφική εικόνα που καταγράφουμε με ειδικό scanner μας παρέχει μια απεικόνιση της εναπόθεσης του αερολύματος ανά περιοχή, καθώς επίσης και της καταπινόμενης και της κατακρατούμενης στη συσκευή δόσης (εικόνα 1).



Η βρογχική εναπόθεση είναι αυτή που ενδιαφέρει περισσότερο για την κλινική αποτελεσματικότητα της εισπνοοθεραπείας. Στον πίνακα Ε καταγράφονται οι τιμές της βρογχικής εναπόθεσης (σε εκατοστιαία αναλογία επί της ολικής εναπόθεσης) βρογχοδιασταλτικών και αντιφλεγμονωδών φαρμάκων που χορηγήθηκαν μέσω MDI ή μέσω DPI.⁶⁷ Οι μελέτες αυτές έγιναν με τη βοήθεια ειδικών, ραδιοσημασμένων "μονοδισπαρμένων" αερολυμάτων.

Με βάση τις μελέτες ραδιοσημασμένων σωματιδίων έγινε δυνατό να υπολογιστούν τα ποσοστά εναπόθεσης του θεραπευτικού αερολύματος στους αεραγωγούς (σχήμα 9). Η εισπνοή ενός απλού MDI οδηγεί το 5-10% της δόσης του φαρμάκου στους βρόγχους, ενώ η κακή τεχνική του ασθενή μειώνει ακόμη

περισσότερο αυτό το ποσοστό. Η προσθήκη ενός αεροθαλάμου αυξάνει τη βρογχική εναπόθεση στο 15%.⁷¹

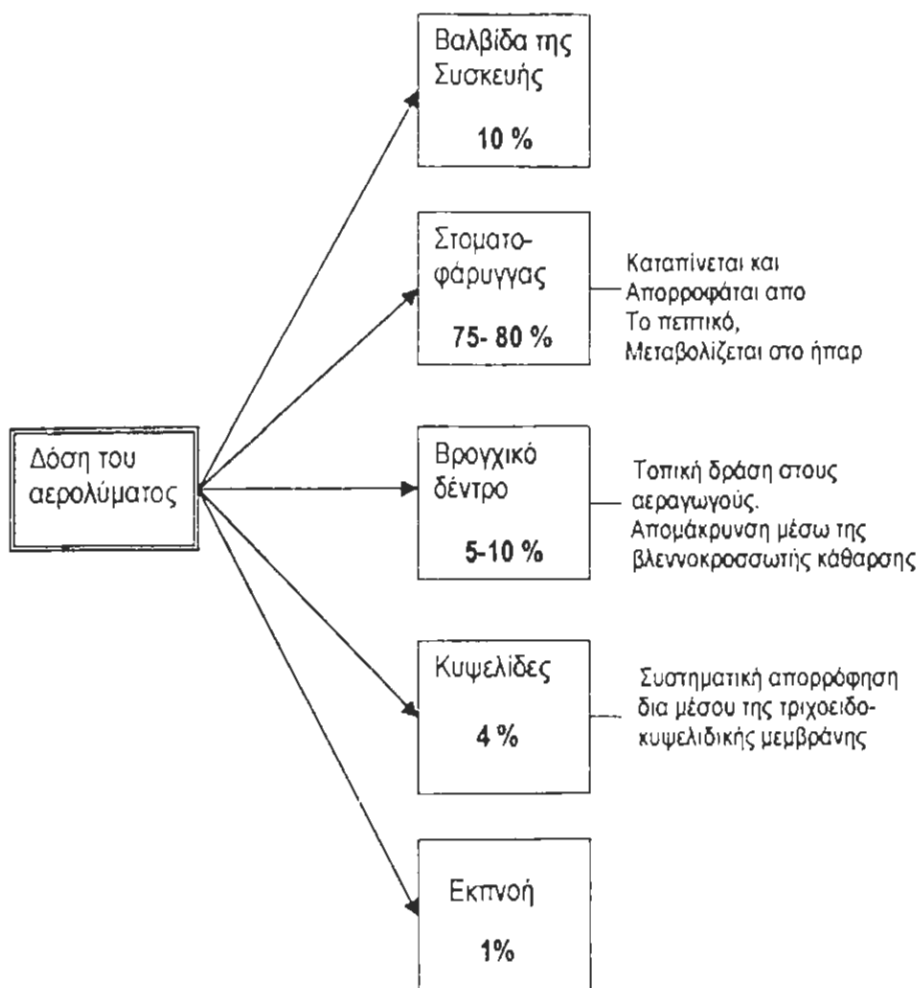
Οι μελέτες που χρησιμοποίησαν μη ραδιοσημασμένες τεχνικές προσέκρουσαν στην αδυναμία να μετρηθεί η τοπική συγκέντρωση του εισπνεόμενου φαρμάκου και έτσι χρησιμοποιούνται έμμεσες μέθοδοι. Η δινατριούχος χρωμόλη δεν απορροφάται από το πεπτικό, δεν μεταβολίζεται από το πνευμονικό παρέγχυμα και αποβάλλεται αυτούσια από τα νεφρά. Συνεπώς, η στάθμη του φαρμάκου που μετράται στην κυκλοφορία θεωρείται ότι αντανakλά πιστά την ποσότητα που απορροφάται από τους πνεύμονες (πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα). Σύμφωνα με μια άλλη μέθοδο, αν η απορρόφηση του φαρμάκου από το πεπτικό αποκλεισθεί με την παρουσία ενεργοποιημένου άνθρακα στο στομάχι, τότε η μετρούμενη στάθμη του φαρμάκου στο πλάσμα οφείλεται μόνο στην πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα.⁷² Ο λόγος της πνευμονικής βιοδιαθεσιμότητας (όπως μετράται με τις παραπάνω μεθόδους) προς την ολική συστηματική βιοδιαθεσιμότητα του εισπνεόμενου φαρμάκου, παρέχει ένα κριτήριο αξιολόγησης του θεραπευτικού δείκτη του φαρμάκου (επιθυμητές/ανεπιθύμητες ενέργειες).

Οι μη ραδιενεργές μέθοδοι χρησιμοποιούν το πραγματικό φάρμακο, τεχνικά απλούστερο εξοπλισμό και δεν εκθέτουν σε ραδιενέργεια τα υπό μελέτη άτομα. Ωστόσο δεν μετρούν τις τμηματικές εναποθέσεις του αερολύματος και στηρίζονται σε μη εξακριβωμένες παραδοχές πνευμονικής βιοδιαθεσιμότητας.

Σύμφωνα με μελέτες που χρησιμοποίησαν μη ραδιενεργές μεθόδους, το 9,1% της εισπνεόμενης δόσης τερβουταλίνης εναποτίθεται στους πνεύμονες και το 6,7% απορροφάται στη συστηματική κυκλοφορία μέσω του πεπτικού.⁷³ Η χρήση της εισπνευστικής συσκευής ξηράς κόνης (turbuhaler) αυξάνει την πνευμονική βιοδιαθεσιμότητα της τερβουταλίνης, πιθανώς μέσω αύξησης της

πνευμονικής εναπόθεσης. Το ίδιο φαινόμενο παρατηρήθηκε και για τη βουδεσονίδη και τη σαλβουταμόλη.⁷⁴

Η αύξηση της εναποτιθέμενης και, συνεπώς, απορροφούμενης βουδεσονίδης μέσω turbuhaler στα παιδιά έχει απασχολήσει τους παιδίατρος. Σύμφωνα με σχετική μελέτη σε 224 παιδιά με άσθμα, η μείωση της εισπνεόμενης δόσης βουδεσονίδης σε μορφή σκόνης κατά 50% δεν επιδείνωσε τον έλεγχο του άσθματος, ενώ το άσθμα επιδεινώθηκε όταν επιχειρήθηκε μείωση της δόσης που χορηγείτο μέσω MDI και εισπνευστικού θαλάμου.⁷⁵



Σχήμα 2 Εκατοστιαία κατανομή μιας υπολογισμένης δόσης φαρμάκου που εισπνέεται από το MDI

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

1. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Σκοπός της ερευνητικής μας εργασίας (μελέτης) ήταν η εκτίμηση της συμβολής του ιατρικού και του νοσηλευτικού προσωπικού στην διδασκαλία και στη κατανόηση της σημασίας της σωστής χρήσης συσκευών εισπνεομένων φαρμάκων, με σκοπό να επιτευχθεί θεραπευτική αντιμετώπιση του βρογχικού άσθματος και της Χ.Α.Π., όπως εμφανίζονται στη πρωτοβάθμια περίθαλψη τόσο στον ιδιωτικό όσο και στο δημόσιο τομέα στην ευρύτερη περιοχή του Ν. Αχαΐας.

Προκειμένου να έχουμε τη χρησιμότητα της ιατρικής και νοσηλευτικής παρέμβασης, ερευνήθηκαν αρκετά στοιχεία για την σωστή χρήση των εισπνεομένων φαρμάκων εκ μέρους των ασθενών.

Συγκεκριμένα ερευνήθηκε ο τρόπος διδασκαλίας της χρήσης των ποικίλων ειδών συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων, οι παράγοντες (φορείς) (ιατρικό-νοσηλευτικό προσωπικό) που υπόδειξαν τον τρόπο χρήσης, τη δοσολογία και τις παρενέργειες των εισπνεομένων φαρμάκων και τέλος εξετάσθηκε ο τρόπος χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων υπό μορφή Aerosol εκ μέρους των ασθενών.

Από την έρευνα διαπιστώσαμε ότι τόσο το ιατρικό όσο και το νοσηλευτικό προσωπικό δεν δίνουν ιδιαίτερη σημασία και έμφαση στη σωστή-επίμονη διδασκαλία του τρόπου χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων υπό μορφή Aerosol. Με αποτέλεσμα το 63,6% των ασθενών ανεξαρτήτου μορφωτικού επιπέδου αποδείχθηκε πως έκανε λανθασμένη χρήση των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η πορεία της θεραπευτικής αντιμετώπισης του βρογχικού άσθματος και της Χ.Α.Π. Ενώ το 36,4% των ασθενών έκανε σωστή χρήση.

2. ΥΛΙΚΟ

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 99 ασθενείς οι οποίοι έπασχαν από βρογχικό άσθμα και Χ.Α.Π. Η επιλογή του δείγματός μας έγινε τυχαία από την ευρύτερη περιοχή του Ν. Αχαΐας και επιλέχτηκε με τη μέθοδο των ψευδοτυχαίων αριθμών από τα αρχεία των Δημοσίων Νοσοκομείων και των μεγαλύτερων ιδιωτικών ιατρείων / κέντρων της περιοχής. Από τους 99 ασθενείς που μελετήθηκαν οι 47 ήταν άνδρες (ποσοστό 47,5%) και οι 52 ήταν γυναίκες (ποσοστό 52,5%). Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματός μας ήταν $45,23 \pm 20,94$ έτη με ελάχιστη αυτή των 4 ετών και μέγιστη αυτή των 85 ετών.

3. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ - ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Ως όργανο μέτρησης στη παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε γραπτό ερωτηματολόγιο, αποτελούμενο από 10 ερωτήσεις, 1 από τις οποίες είναι ανοικτού τύπου και 9 κλειστού τύπου. Από τις ερωτήσεις κλειστού τύπου οι 3 είναι διχοτομικές (ΝΑΙ-ΟΧΙ, κλπ) και οι 6 εναλλακτικών απαντήσεων. Η μέθοδος συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων ήταν η συνέντευξη και ο μέσος χρόνος που απαιτήθηκε για κάθε ερωτηματολόγιο ήταν 10 λεπτά περίπου.

Στους πίνακες που ακολουθούν οι μεν μετρήσιμες μεταβλητές παρουσιάζονται με τη μέση τιμή (mean value) των μετρήσεων τους, την τυπική απόκλιση (standard deviation), την ελάχιστη (min value) και τη μέγιστη (max value) τιμή, οι δε μη μετρήσιμες μεταβλητές (βαθμωτές, διχοτομικές ή κατηγορικές) παρουσιάζονται με τη συχνότητα (απόλυτος αριθμός) εμφάνισης της απάντησης καθώς και

με τη σχετική συχνότητα (ποσοστιαία αναλογία) εμφάνισης της κάθε τιμής της μεταβλητής.

Ο έλεγχος της κανονικότητας ή μη των κατανομών των παρατηρήσεων, τόσο στο σύνολο του δείγματος όσο και στις διάφορες υποομάδες, έγινε με τη μέθοδο των Kolmogorov - Smirnov.

Οι στατιστικοί έλεγχοι που χρησιμοποιήθηκαν για τον έλεγχο των διαφορών που παρατηρήθηκαν μεταξύ των εξεταζομένων ομάδων ήταν χ^2 -test (Chi-square test με ή χωρίς το διορθωτικό παράγοντα κατά Yates) για τις μη παραμετρικές μεταβλητές και το unpaired student's t-test για τις παραμετρικές μεταβλητές.

Για τον έλεγχο των συσχετίσεων μεταξύ των διαφόρων παραμέτρων χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (R), ο οποίος είναι συντελεστής συσχέτισης για μη παραμετρικές μεταβλητές. Οι τιμές που μπορεί να λάβει ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman ανήκουν στο διάστημα [-1, +1]. Η τιμή +1 ή -1 αντιστοιχεί σε τέλεια συσχέτιση μεταξύ των μεταβλητών, ενώ η τιμή 0 αντιστοιχεί σε πλήρη έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των δύο υπό εξέταση μεταβλητών. Θετικές τιμές του συντελεστή συσχέτισης δηλώνουν πως οι δύο μεταβλητές αυξάνονται ή μειώνονται με τον ίδιο τρόπο (ταυτόχρονα), ενώ αρνητικές τιμές του συντελεστή συσχέτισης δηλώνουν πως όταν η μία μεταβλητή αυξάνει η άλλη ελαττώνεται.

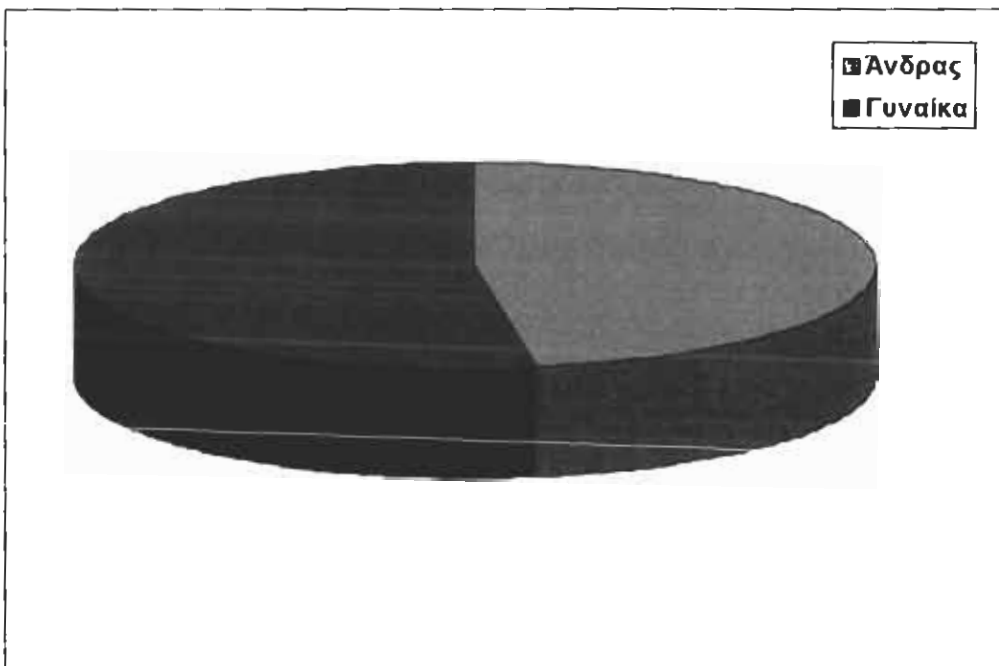
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στην εργασία αυτή μελετήθηκαν 99 ασθενείς που πάσχουν από χρόνια άσθμα. Από αυτούς οι 47 είναι άνδρες (ποσοστό 47,5%) και οι 52 είναι οι γυναίκες (ποσοστό 52,5%). Η μέση ηλικία των ασθενών του δείγματός μας ήταν $45,23 \pm 20,94$ έτη (Πίνακας 1, Σχήμα 1).

Πίνακας 1: Φύλο

| ΦΥΛΟ | N=99 | Percent |
|---------|------|---------|
| Άνδρας | 47 | 47,5 |
| Γυναίκα | 52 | 52,5 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 1: Φύλο

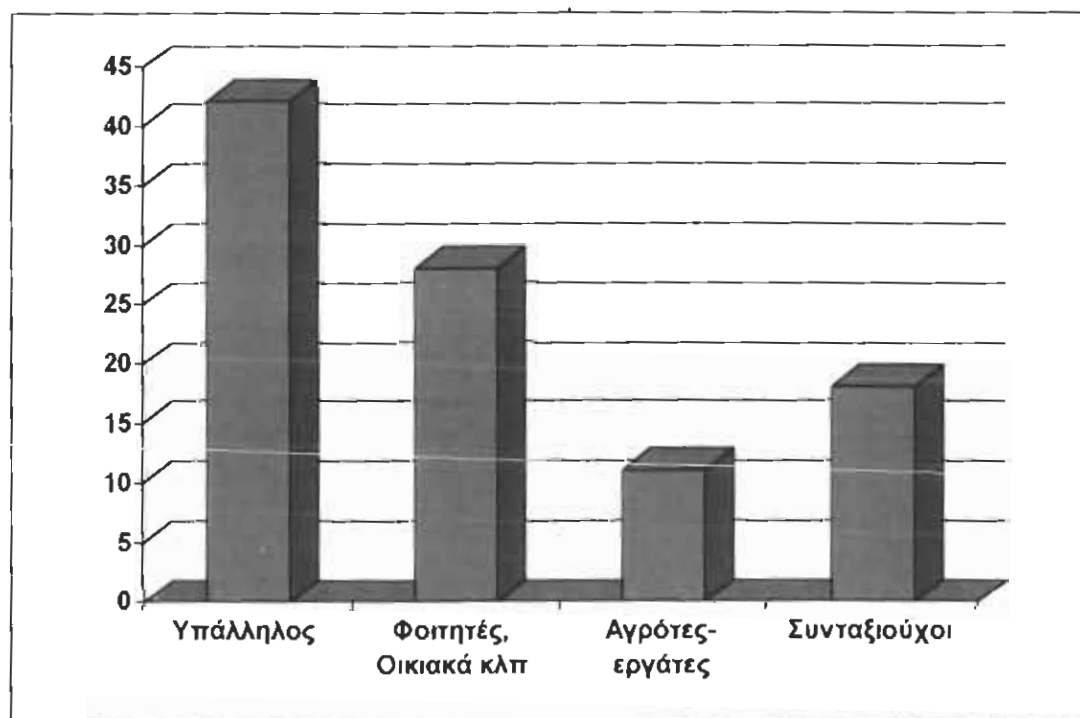


Από τα άτομα που πήραν μέρος στην έρευνα, τα περισσότερα (42 άτομα, ποσοστό 42,4%) ήταν δημόσιοι και ιδιωτικοί υπάλληλοι. 11 άτομα (ποσοστό 11,1%) ασχολούνται με αγροτικές ή άλλου είδους εργασίες, ενώ 18 άτομα (ποσοστό 18,2%) είναι συνταξιούχοι. Τέλος, οι υπόλοιποι 28 (ποσοστό 28,3%) δεν δηλώνουν αποδοχές από συγκεκριμένο επάγγελμα (Φοιτητές, άνεργοι, οικιακά κλπ) (Πίνακας 2, Σχήμα 2).

Πίνακας 2: Επάγγελμα

| ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ | N=99 | Percent |
|-----------------------|------|---------|
| Υπάλληλος | 42 | 42,4 |
| Φοιτητές, Οικιακά κλπ | 28 | 28,3 |
| Αγρότες-εργάτες | 11 | 11,1 |
| Συνταξιούχοι | 18 | 18,2 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 2: Επάγγελμα

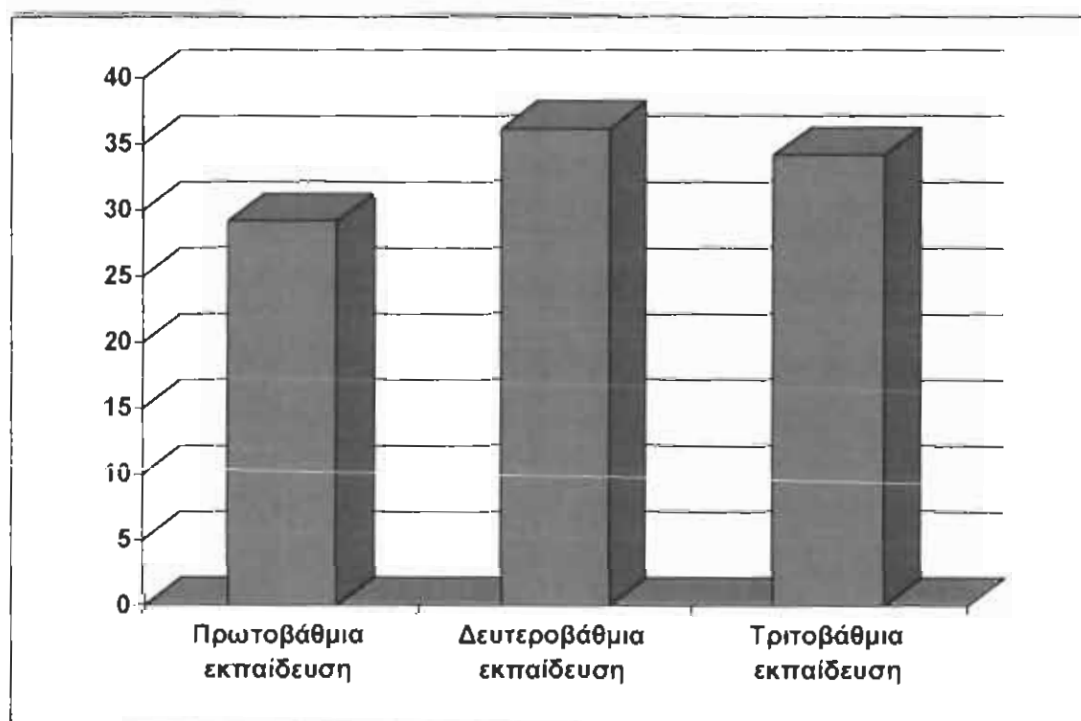


Από το συνολικό δείγμα, οι περισσότεροι (36 άτομα, ποσοστό 36,4%) δηλώνουν απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης. Παρόμοιο ποσοστό 34,3% (34 άτομα) αντιστοιχεί στους αποφοίτους τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, ενώ οι υπόλοιποι 29 (ποσοστό 29,3%) ανήκουν σ' αυτούς της πρωτοβάθμιας (Πίνακας 3, Σχήμα 3).

Πίνακας 3: Γραμματικές γνώσεις

| ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ | N=99 | Percent |
|--------------------------|------|---------|
| Πρωτοβάθμια εκπαίδευση | 29 | 29,3 |
| Δευτεροβάθμια εκπαίδευση | 36 | 36,4 |
| Τριτοβάθμια εκπαίδευση | 34 | 34,3 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 3: Γραμματικές γνώσεις

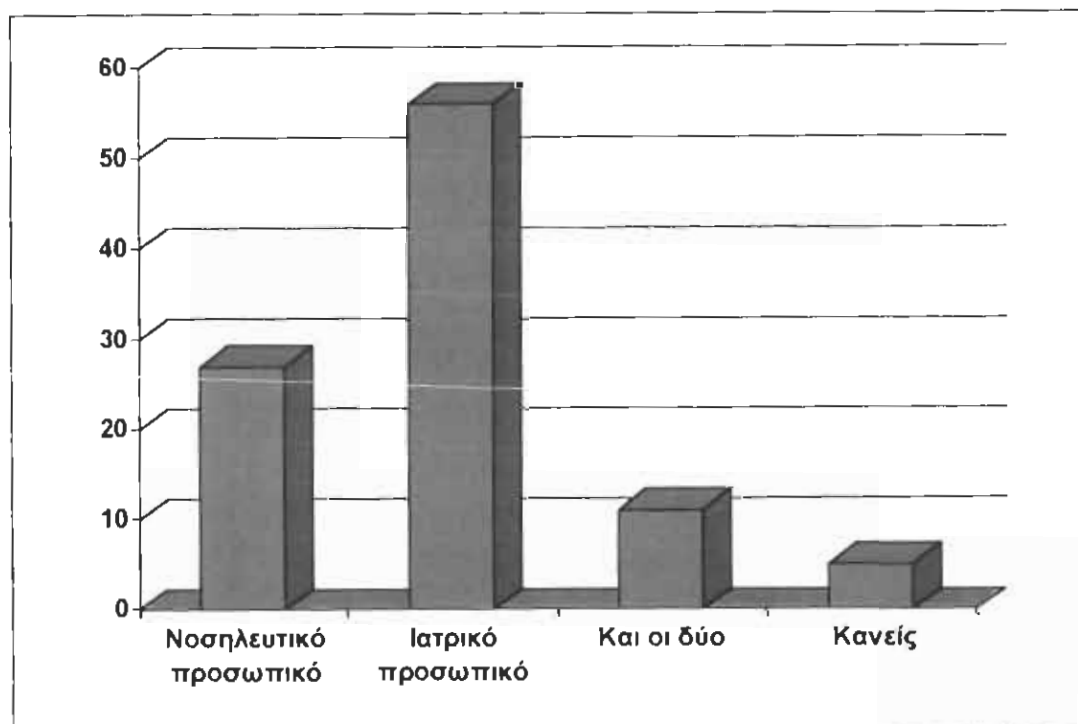


Ο τρόπος χορήγησης των φαρμάκων υπεδείχθη στην πλειοψηφία των ασθενών (56 άτομα, ποσοστό 56,5%) από ιατρικό προσωπικό. Από το νοσηλευτικό προσωπικό ο τρόπος χορήγησης υπεδείχθη σε 27 άτομα (ποσοστό 27,3%) ενώ σε 11 άτομα (ποσοστό 11,1%) έγινε και από το νοσηλευτικό και από το ιατρικό προσωπικό. Αξίζει να σημειωθεί ότι 5 άτομα (ποσοστό 5,1%) ελάμβαναν τα φάρμακα χωρίς να τους γίνει οποιαδήποτε επίδειξη του τρόπου χρήσης των συσκευών (Πίνακας 4, Σχήμα 4).

Πίνακας 4: Από ποιον χορηγήθηκαν τα φάρμακα

| Ποιος χορήγησε τα φάρμακα; | N=99 | Percent |
|----------------------------|------|---------|
| Νοσηλευτικό προσωπικό | 27 | 27,3 |
| Ιατρικό προσωπικό | 56 | 56,5 |
| Και οι δύο | 11 | 11,1 |
| Κανείς | 5 | 5,1 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 4: Από ποιον χορηγήθηκαν τα φάρμακα

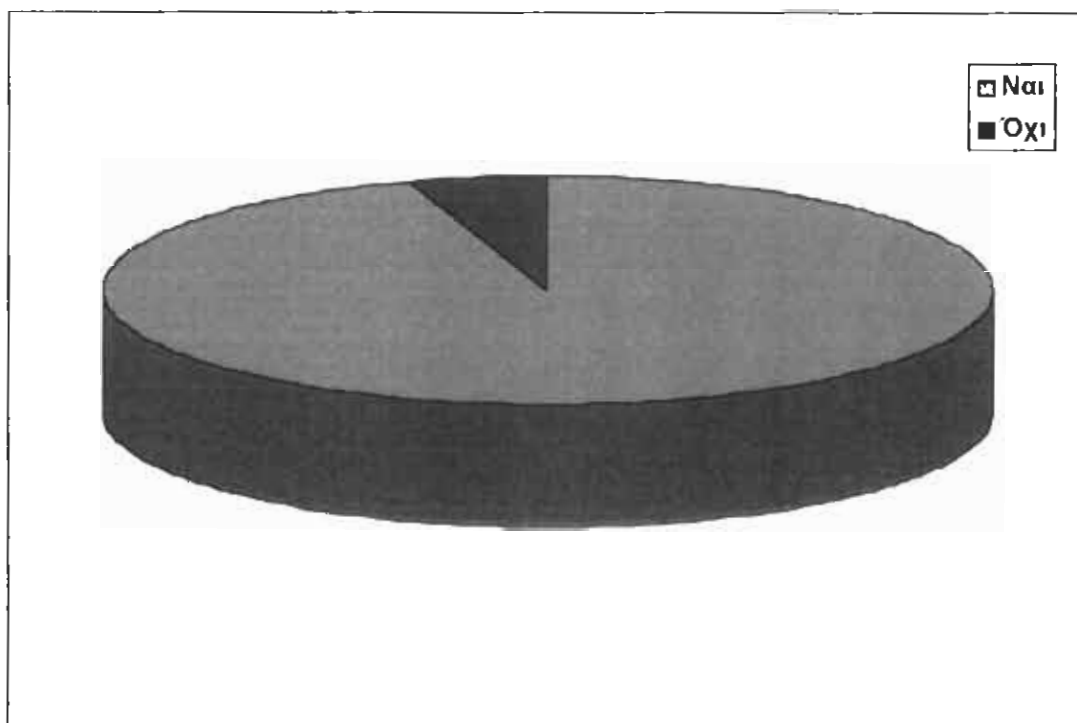


Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται ότι στην πλειοψηφία των ασθενών (94 άτομα, ποσοστό 94,9%) έχουν δοθεί οδηγίες για τη λήψη των φαρμάκων, αφού μόνο 5 ασθενείς (ποσοστό 5,1%) δήλωσαν το αντίθετο. (Πίνακας 5, Σχήμα 5).

Πίνακας 5: Δόθηκαν οδηγίες;

| Εάν δόθηκαν οδηγίες | N=99 | Percent |
|---------------------|------|---------|
| Ναι | 94 | 94,9 |
| Όχι | 5 | 5,1 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 5: Δόθηκαν οδηγίες

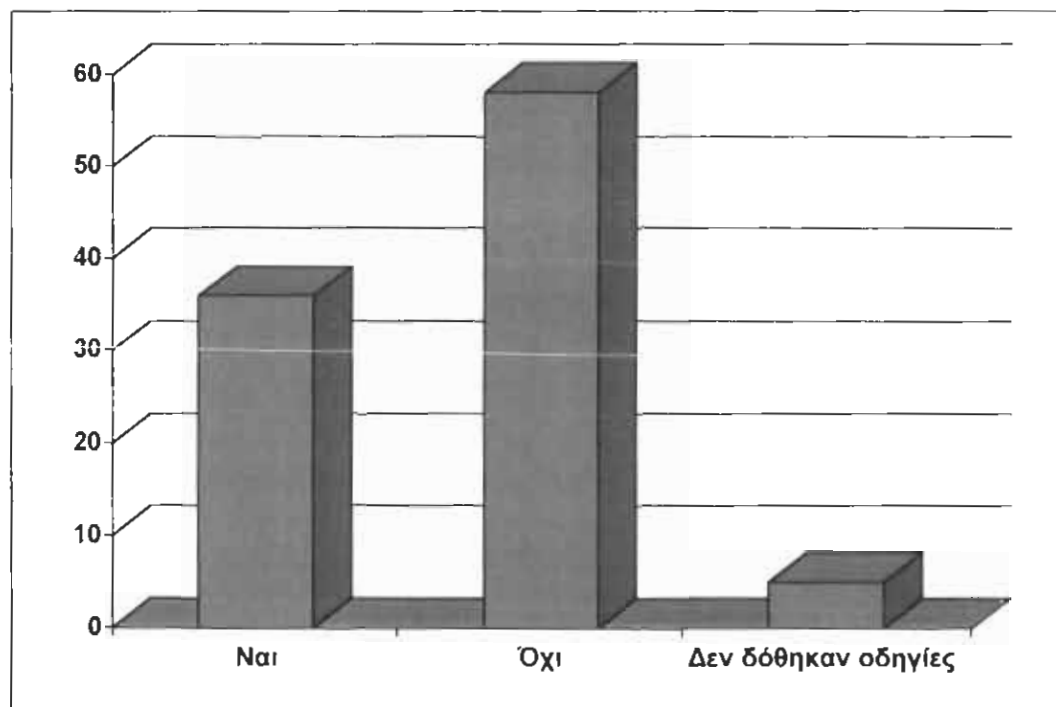


Με βάση το σωστό τρόπο χορήγησης οι ασθενείς κρίθηκαν από την ομάδα έρευνας ως εξής : α) οι 36 ασθενείς (36,3%) είχαν λάβει επαρκείς οδηγίες και έκαναν ικανοποιητική χρήση των συσκευών εισπνεομένων φαρμάκων, β) σε 58 ασθενείς (58,6%) οι οδηγίες που δόθηκαν ήταν ανεπαρκείς με αποτέλεσμα και η χρήση των φαρμάκων να μην είναι ικανοποιητική όσον αφορά την τεχνική λήψης με τη χορηγούμενη συσκευή, γ) σε 5 ασθενείς (5,1%) δεν δόθηκαν καθόλου οδηγίες με αποτέλεσμα η λήψη των φαρμάκων να είναι ανεπαρκής (Πίνακας 6, Σχήμα 6).

Πίνακας 6: Δόθηκαν ικανοποιητικές οδηγίες χρήσης των συσκευών;

| Δόθηκαν ικανοποιητικές οδηγίες χρήσης των συσκευών; | N=99 | Percent |
|---|------|---------|
| Ναι | 36 | 36,3 |
| Όχι | 58 | 58,6 |
| Δεν δόθηκαν οδηγίες | 5 | 5,1 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 6: Δόθηκαν ικανοποιητικές οδηγίες χρήσης των συσκευών;

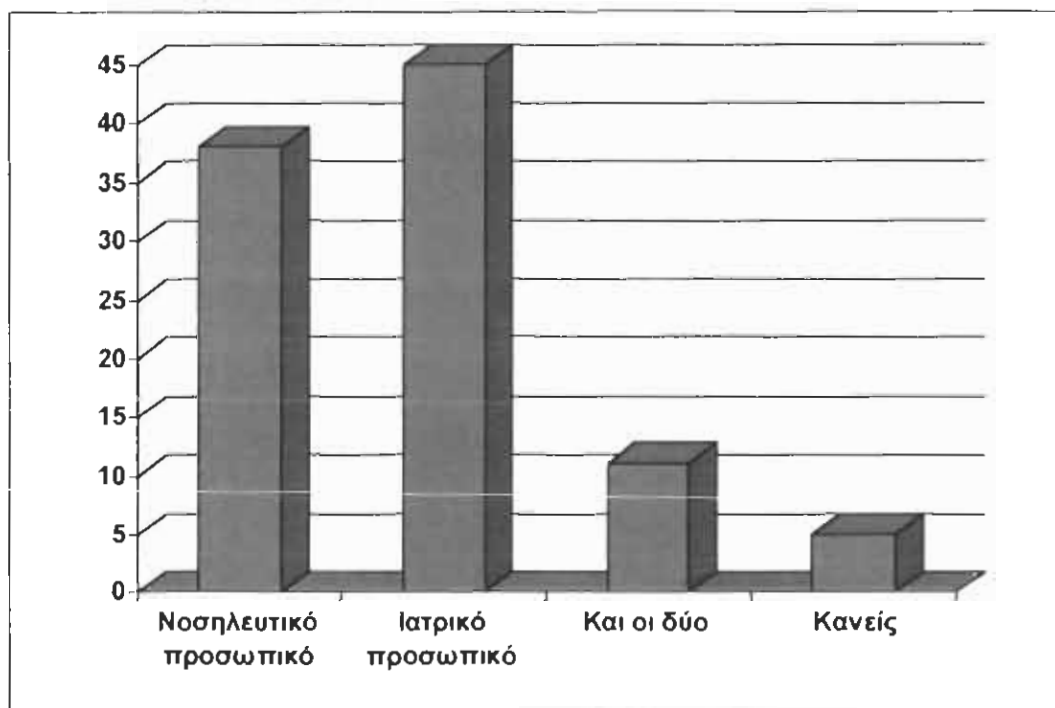


Από τους ερωτηθέντες στην έρευνα μας, οι 45 (ποσοστό 45,4%) αναφέρουν πως έλαβαν οδηγίες από ιατρικό προσωπικό, ενώ 38 (ποσοστό 38,4%) από νοσηλευτικό προσωπικό. Σε 11 άτομα (ποσοστό 11,1%) δόθηκαν οδηγίες και από το ιατρικό και από το νοσηλευτικό προσωπικό, ενώ 5 άτομα (ποσοστό 5,1%) δεν πήραν καθόλου οδηγίες (Πίνακας 7, Σχήμα 7).

Πίνακας 7: Από ποιον δόθηκαν οι οδηγίες

| Από ποιον δόθηκαν οι οδηγίες; | N=99 | Percent |
|-------------------------------|------|---------|
| Νοσηλευτικό προσωπικό | 38 | 38,4 |
| Ιατρικό προσωπικό | 45 | 45,4 |
| Και οι δύο | 11 | 11,1 |
| Κανείς | 5 | 5,1 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

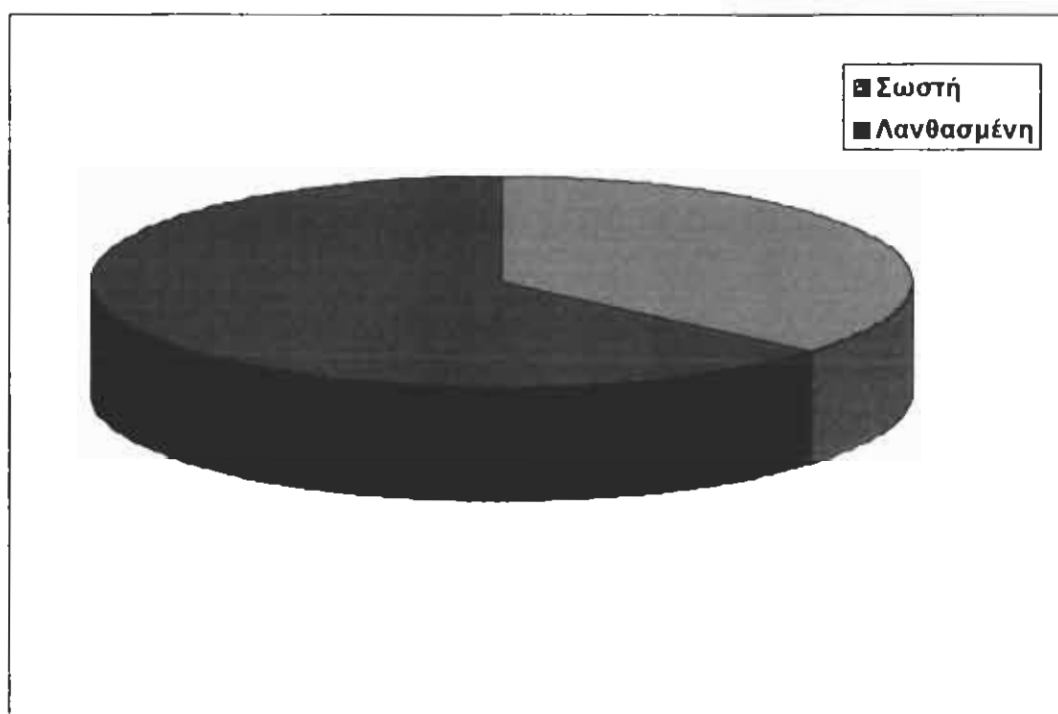
Σχήμα 7: Από ποιον δόθηκαν οι οδηγίες



Πίνακας 8: Εκτίμηση χρήσης συσκευών.

| Εκτίμηση χρήσης συσκευών | N=99 | Percent |
|--------------------------|------|---------|
| Σωστή | 36 | 36,4 |
| Λανθασμένη | 63 | 63,6 |
| Σύνολο | 99 | 100,0 |

Σχήμα 8: Εκτίμηση χρήσης συσκευών



Με βάση τα πιο πάνω δεδομένα σωστή χρήση των συσκευών έκαναν 36 άτομα (36,4%), ενώ σε 63 άτομα (63,6%) η χρήση των φαρμάκων ήταν λανθασμένη και σε κάθε περίπτωση μη ικανοποιητική (Πίνακας 8, Σχήμα 8).

Κατά τη συσχέτιση των διαφόρων παραμέτρων που μελετούνται στην παρούσα εργασία, διαπιστώνουμε τα ακόλουθα:

Η σχέση φύλου και σωστής χρήσης των συσκευών δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική. Από τα άτομα που έκαναν σωστή χρήση των συσκευών τα 17 (47,2%) ήταν άνδρες και τα 19 (52,8%) ήταν γυναίκες, ενώ παρόμοια ήταν και τα ποσοστά στις περιπτώσεις λανθασμένης χρήσης των συσκευών μια και τα 33 άτομα (52,4%) ήταν γυναίκες και τα 30 (47,6%) ήταν άνδρες (Πίνακας 9, Σχήμα 9).

Πίνακας 9: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φύλου

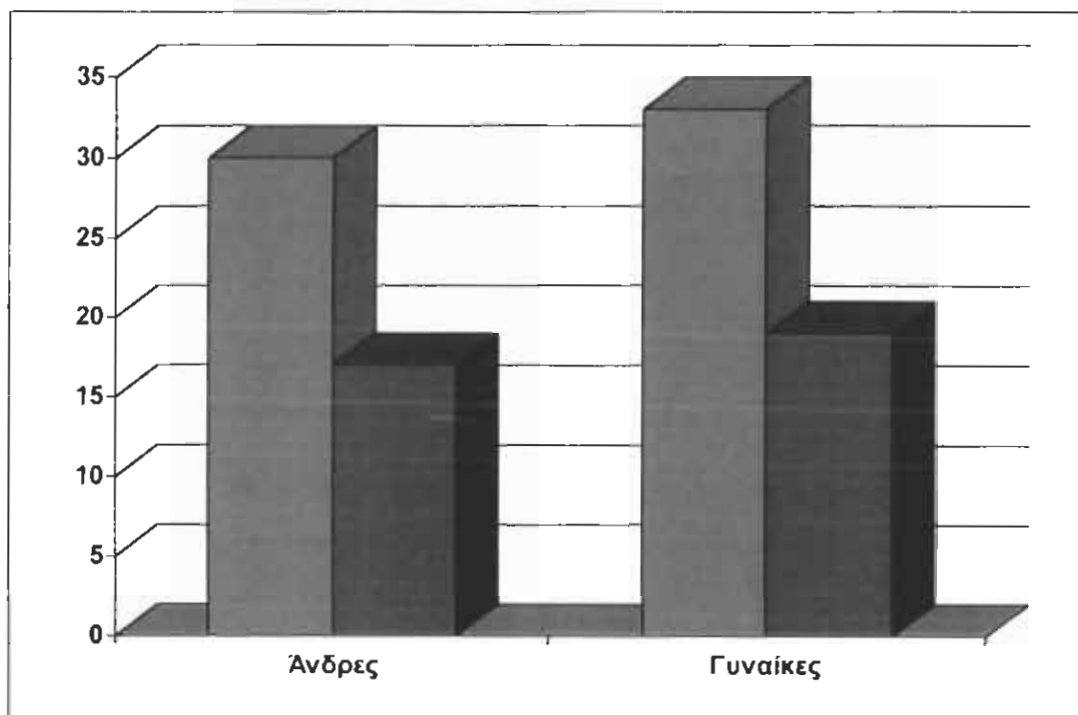
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

| ΦΥΛΟ | Λανθασμένη | Σωστή | |
|-------------|------------|------------|----|
| Ανδρες | 30 47,6 | 17 47,2 | 47 |
| Γυναίκες | 33 52,4 | 19 52,8 | 52 |
| | 63 | 36 | 99 |

$\chi^2=0,001$

df=1

NS

Σχήμα 9: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φύλου

Στατιστικά πολύ σημαντική συσχέτιση φαίνεται να υπάρχει μεταξύ επαγγέλματος και εκτίμησης χρήσης των συσκευών ($p < 0,01$). Από αυτούς που έκαναν λανθασμένη χρήση το 15,9% (10 άτομα) ήταν αγρότες και εργάτες. Το 28,6% (18 άτομα) ήταν φοιτητές ή ασχολούνταν με οικιακά, το 23,8% (15 άτομα) ήταν συνταξιούχοι και οι υπόλοιποι 20 (ποσοστό 31,7%) ήταν υπάλληλοι. Από αυτούς που έκαναν σωστή χρήση, οι περισσότεροι ήταν υπάλληλοι (22 άτομα, ποσοστό 61,1%). 10 (ποσοστό 27,8%) ασχολούνταν με εργασίες άνευ αποδοχών, 3 (ποσοστό 8,3%) ήταν συνταξιούχοι και ένας μόνο (ποσοστό 2,8%) ήταν αγρότης. Οι υπάλληλοι (δημόσιοι και ιδιωτικοί) φαίνεται να κάνουν σωστότερη χρήση συσκευών (Πίνακας 10, Σχήμα 10).

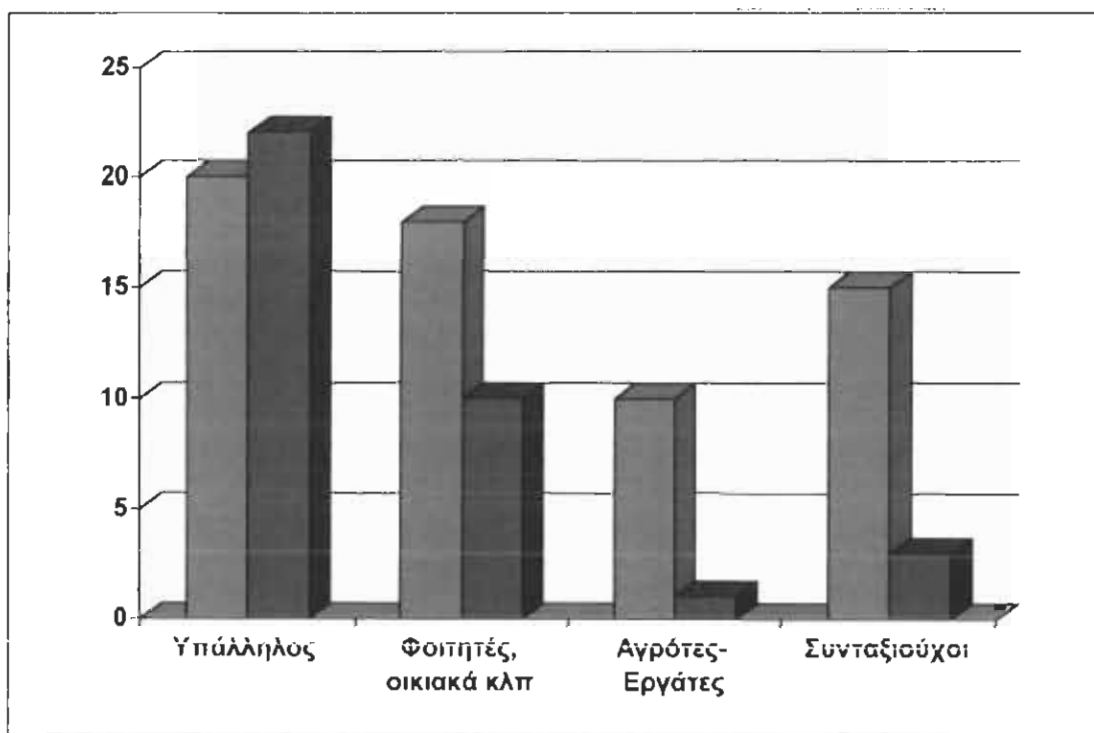
Πίνακας 10: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και επαγγέλματος**ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ**

| ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ | Λανθασμένη | Σωστή | |
|-----------------------|------------|------------|----|
| Υπάλληλος | 20 31,7 | 22 61,1 | 42 |
| Φοιτητές, οικιακά κλπ | 18 28,6 | 10 27,8 | 28 |
| Αγρότες-Εργάτες | 10 15,9 | 1 2,8 | 11 |
| Συνταξιούχοι | 15 23,8 | 3 8,3 | 18 |
| | 63 | 36 | 99 |

$\chi^2=12,23$

df=3

p<0,01

Σχήμα 10: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και επαγγέλματος

Στατιστικά πάρα πολύ σημαντική είναι η συσχέτιση μορφωτικού επιπέδου του ασθενούς και σωστής χρήσης συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων. Από αυτούς που δηλώνουν λανθασμένη εκτίμηση, οι 24 (ποσοστό 38,1%) είναι απόφοιτοι πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, οι 25 (ποσοστό 39,7%) δευτεροβάθμιας και 14 (ποσοστό 22,2%) τριτοβάθμιας. Το 30,6% (11 άτομα) των ασθενών που κάνουν σωστή χρήση των συσκευών είναι απόφοιτοι δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης, 20 άτομα (ποσοστό 55,6%) ανήκουν στους απόφοιτους της τριτοβάθμιας εκπαίδευσης, ενώ μόλις 5 άτομα (ποσοστό 13,8%) δηλώνουν απόφοιτοι της πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης. Διαπιστώνουμε δηλαδή, πως όσο καλύτερο είναι το μορφωτικό επίπεδο, τόσο σωστότερη είναι η χρήση των συσκευών (Πίνακας 11, Σχήμα 11).

Πίνακας 11: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και γραμματικών γνώσεων

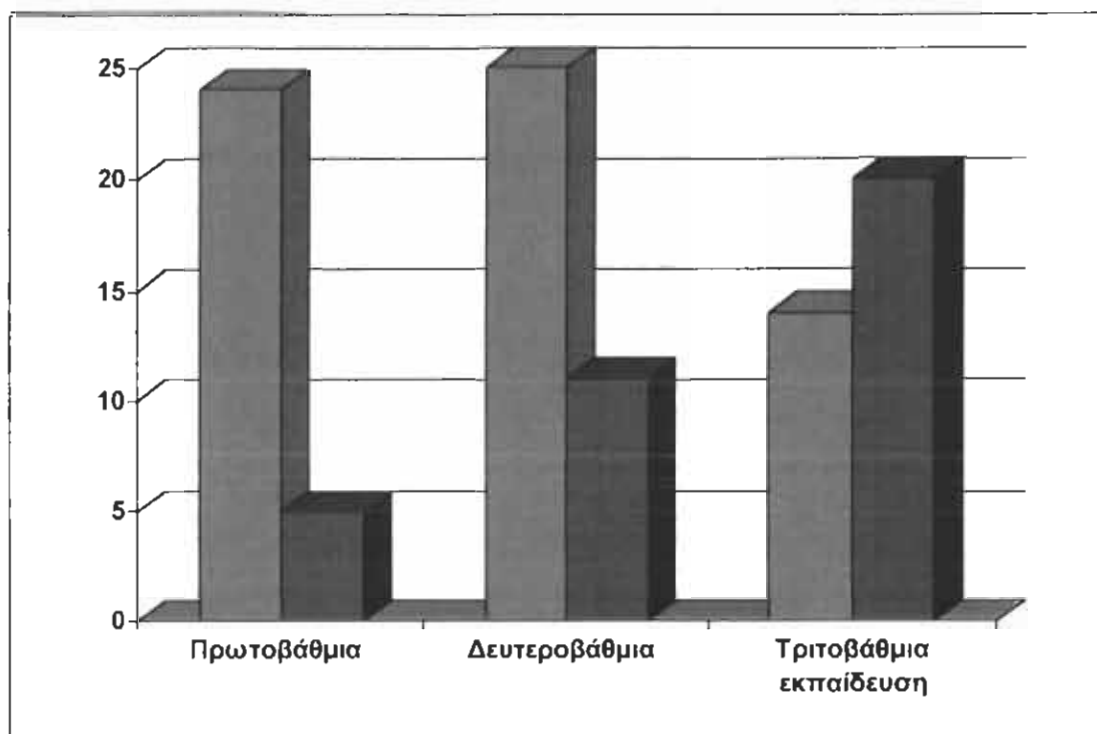
ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

| ΓΡΑΜΜΑΤΙΚΕΣ ΓΝΩΣΕΙΣ | Λανθασμένη | Σωστή | |
|--------------------------------|------------|------------|----|
| Πρωτοβάθμια εκπαίδευση | 24 38,1 | 5 13,8 | 29 |
| Δευτεροβάθμια εκπαίδευση | 25 39,7 | 11 30,6 | 36 |
| Τριτοβάθμια εκπαίδευση | 14 22,2 | 20 55,6 | 34 |
| | 63 | 36 | 99 |

$$\chi^2=12,73$$

$$df=2$$

$$p<0,001$$

Σχήμα 11: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και γραμματικών γνώσεων

Στατιστικά πάρα πολύ σημαντικά ($p < 0,001$), σχετίζονται επίσης ο φορέας χορήγησης των φαρμάκων και η εκτίμηση χρήσης συσκευών. Από αυτούς που δηλώνουν σωστή χρήση συσκευών, στους 21 (ποσοστό 58,3%) χορηγήθηκαν τα φάρμακα από το νοσηλευτικό προσωπικό, στους 7 (ποσοστό 19,5%) από ιατρικό προσωπικό, ενώ 8 άτομα (ποσοστό 22,2%) δηλώνουν ως φορέα χορήγησης των φαρμάκων τους και τους δύο, ιατρό και νοσηλεύτη. Από αυτούς που δήλωσαν λανθασμένη χρήση, οι περισσότεροι (49 άτομα, ποσοστό 77,8%) δηλώνουν πως χορηγήθηκαν τα φάρμακα από κάποιο ιατρό, οι 6 (ποσοστό 9,5%) από νοσηλεύτη και τρεις (ποσοστό 4,8%) δήλωσαν και τους δύο φορείς. Σε 5 άτομα (ποσοστό 7,9%) δεν χορηγήθηκαν φάρμακα από κανένα φορέα. Σωστότερη χρήση συσκευών παρατηρείται όταν ο φορέας χορήγησης των φαρμάκων τους ανήκει στο νοσηλευτικό προσωπικό (Πίνακας 12, Σχήμα 12).

Πίνακας 12: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φορέα χορήγησης
φαρμάκων

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

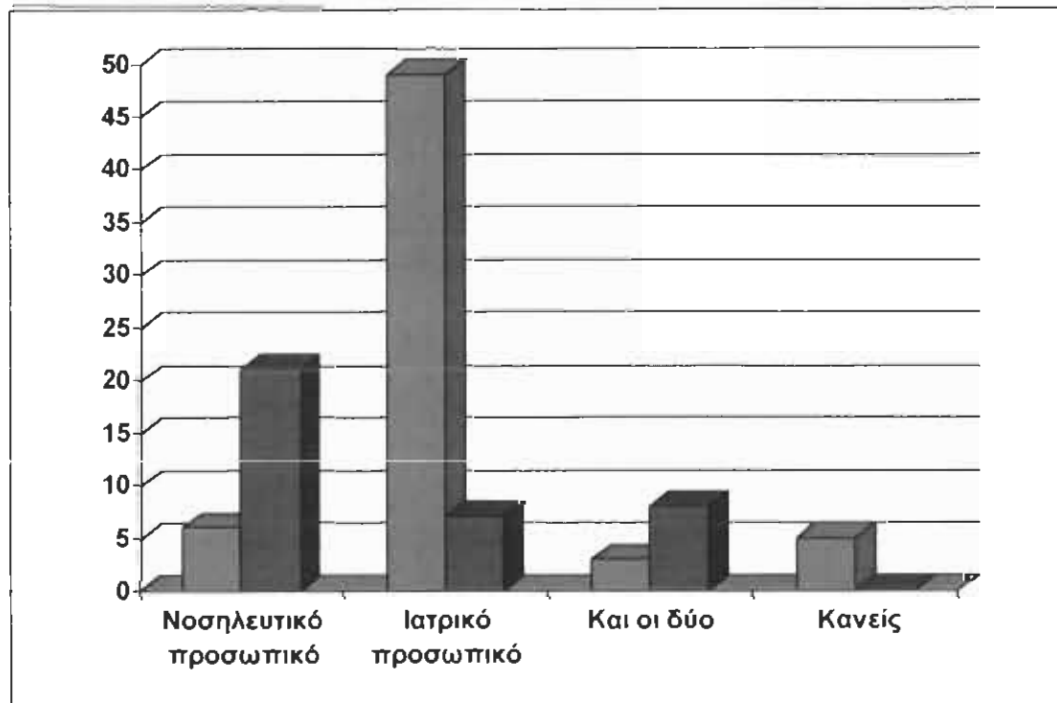
| Φορέας χορήγησης φαρμάκων | Λανθασμένη | Σωστή | |
|------------------------------|------------|-------|----|
| Νοσηλευτικό προσωπικό | 6 | 21 | 27 |
| | 9,5 | 58,3 | |
| Ιατρικό προσωπικό | 49 | 7 | 56 |
| | 77,8 | 19,5 | |
| Και οι δύο | 3 | 8 | 11 |
| | 4,8 | 22,2 | |
| Κανείς | 5 | 0 | 5 |
| | 7,9 | 0,0 | |
| | 63 | 36 | 99 |

$$\chi^2=42,93$$

$$df=3$$

$$p<0,001$$

Σχήμα 12: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φορέα χορήγησης φαρμάκων



Στατιστικά σημαντική ($p < 0,05$) φαίνεται να είναι η σχέση ανάμεσα στην εκτίμηση χρήσης των συσκευών εκ μέρους των ασθενών και τη λήψη ή όχι οδηγιών. Φαίνεται πως όλοι όσοι δεν έλαβαν οδηγίες κάνουν λανθασμένη χρήση συσκευών, ενώ από αυτούς που έλαβαν, οι περισσότεροι (58 άτομα, ποσοστό 61,7%) κάνουν σωστή χρήση, αλλά υπάρχει και κάποιο ποσοστό που εξακολουθεί (παρά τις οδηγίες) να κάνει λανθασμένη χρήση συσκευών (Πίνακας 13, Σχήμα 13).

Πίνακας 13: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και οδηγιών

που έλαβαν ή όχι οι ασθενείς

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

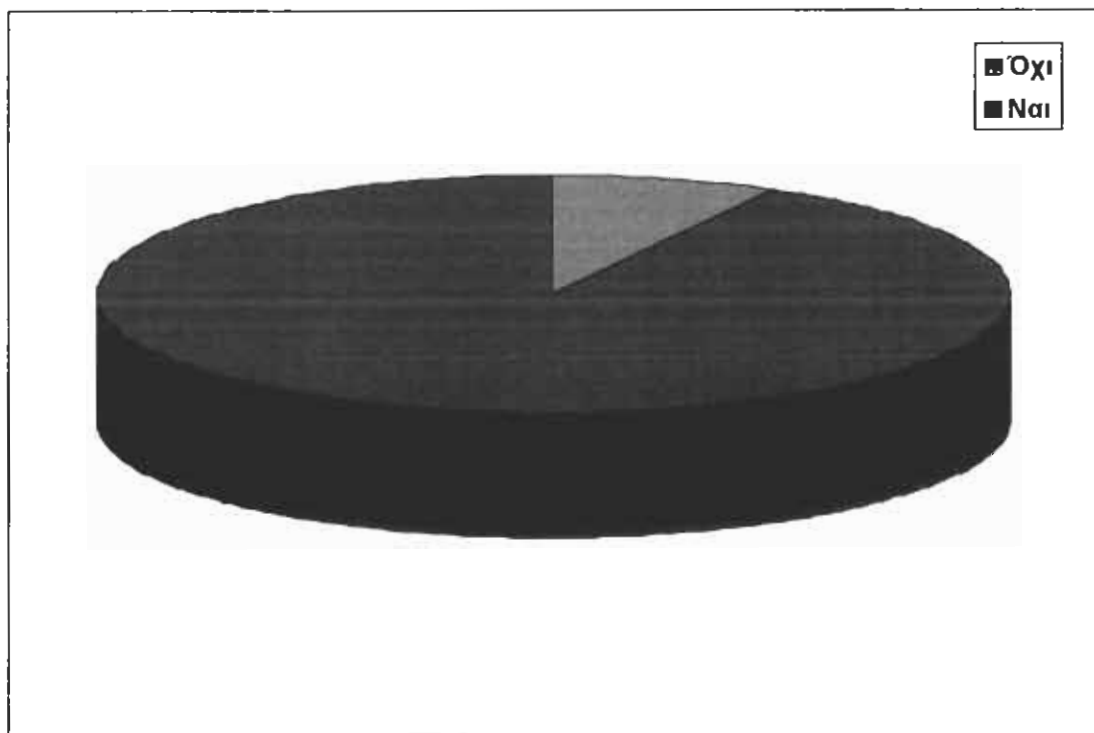
| Δόθηκαν οδηγίες; | Λανθασμένη | Σωστή | |
|-------------------------|-------------------|--------------|----|
| Όχι | 5 100,0 | 0 0,0 | 5 |
| Ναι | 58 61,7 | 36 38,3 | 94 |
| | 63 | 36 | 99 |

$$\chi^2=4,67$$

$$df=1$$

$$p < 0,05$$

Σχήμα 13: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και οδηγιών που έλαβαν ή όχι οι ασθενείς



Πάρα πολύ σημαντική στατιστικά ($p < 0,001$) φαίνεται να είναι η σχέση ανάμεσα στη χρήση των συσκευών από τους ασθενείς και του χαρακτηρισμού από αυτούς των οδηγιών που έλαβαν, ως επαρκείς ή μη. Όλοι οι ασθενείς που έλαβαν επαρκείς οδηγίες, δηλώνουν πως κάνουν σωστή χρήση των συσκευών. Αντίστροφα, όπως δηλώνουν οι ασθενείς που κάνουν λανθασμένη χρήση οι οδηγίες που πήραν ήταν ανεπαρκείς (58 άτομα, ποσοστό 92,1%) (Πίνακας 14, Σχήμα 14).

Πίνακας 14: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και χαρακτηρισμού των οδηγιών ως επαρκείς ή μη

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

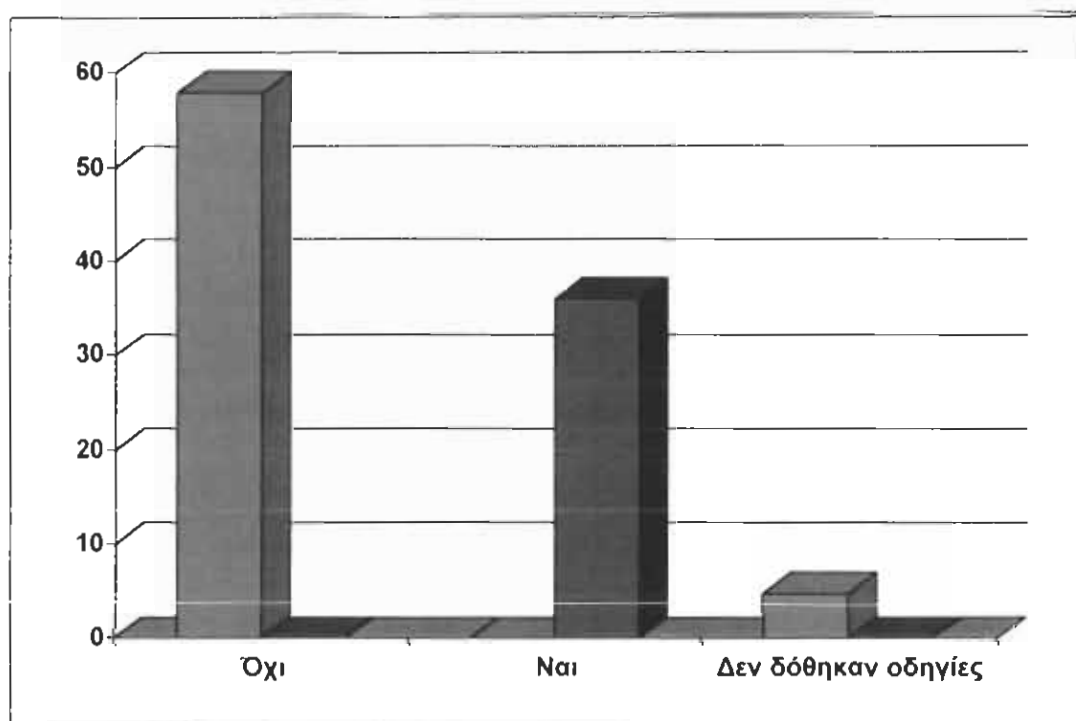
| Οι οδηγίες που δόθηκαν ήταν επαρκείς; | Λανθασμένη | Σωστή | |
|---------------------------------------|------------|-------------|----|
| Όχι | 58 92,1 | 0 0,0 | 58 |
| Ναι | 0 0,0 | 36 100,0 | 36 |
| Δεν δόθηκαν οδηγίες | 5 7,9 | 0 0,0 | 5 |
| | 63 | 36 | 99 |

$\chi^2=99,0$

df=2

p<0,001

Σχήμα 14: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και χαρακτηρισμού των οδηγιών ως επαρκείς ή μη



Η σχέση σωστής χρήσης των συσκευών από τους ασθενείς και του φορέα από τον οποίο έλαβαν οδηγίες, δεν φαίνεται να είναι στατιστικά σημαντική. Από αυτούς που έκαναν λανθασμένη χρήση οι περισσότεροι 29 άτομα (ποσοστό 46,1%) έλαβαν οδηγίες από ιατρικό προσωπικό, 23 άτομα (ποσοστό 36,5%) από νοσηλευτικό, 6 άτομα (ποσοστό 9,5%) δήλωσαν πως τις έλαβαν και από τους δύο, ενώ 5 άτομα (ποσοστό 7,9%) δεν έλαβαν οδηγίες από κανέναν. Από αυτούς που κάνουν σωστή χρήση, οι 16 (ποσοστό 44,5%) έλαβαν οδηγίες από κάποιον ιατρό, οι 15 (ποσοστό 41,7%) από νοσηλεύτη και μόνο 5 (ποσοστό 13,8%) έλαβαν οδηγίες και από τους δύο (Πίνακας 15, Σχήμα 15).

Πίνακας 15: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φορέα λήψης οδηγιών

ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΧΡΗΣΗΣ ΣΥΣΚΕΥΩΝ

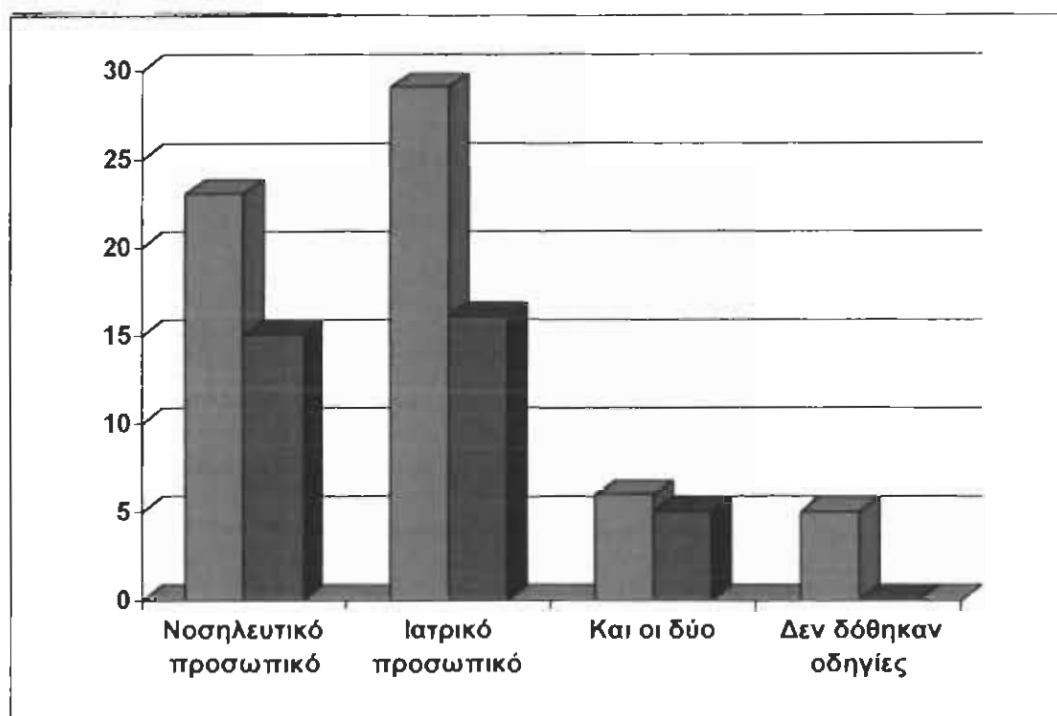
| Από ποιόν έλαβαν οδηγίες | Λανθασμένη | Σωστή | |
|---------------------------------|-------------------|--------------|----|
| Νοσηλευτικό προσωπικό | 23 36,5 | 15 41,7 | 38 |
| Ιατρικό προσωπικό | 29 46,1 | 16 44,5 | 45 |
| Και οι δύο | 6 9,5 | 5 13,8 | 11 |
| Δεν δόθηκαν οδηγίες | 5 7,9 | 0 0,0 | 5 |
| | 63 | 36 | 99 |

$$\chi^2=5,07$$

$$df=3$$

NS

Σχήμα 15: Σχέση εκτίμησης χρήσης συσκευών και φορέα λήψης οδηγιών



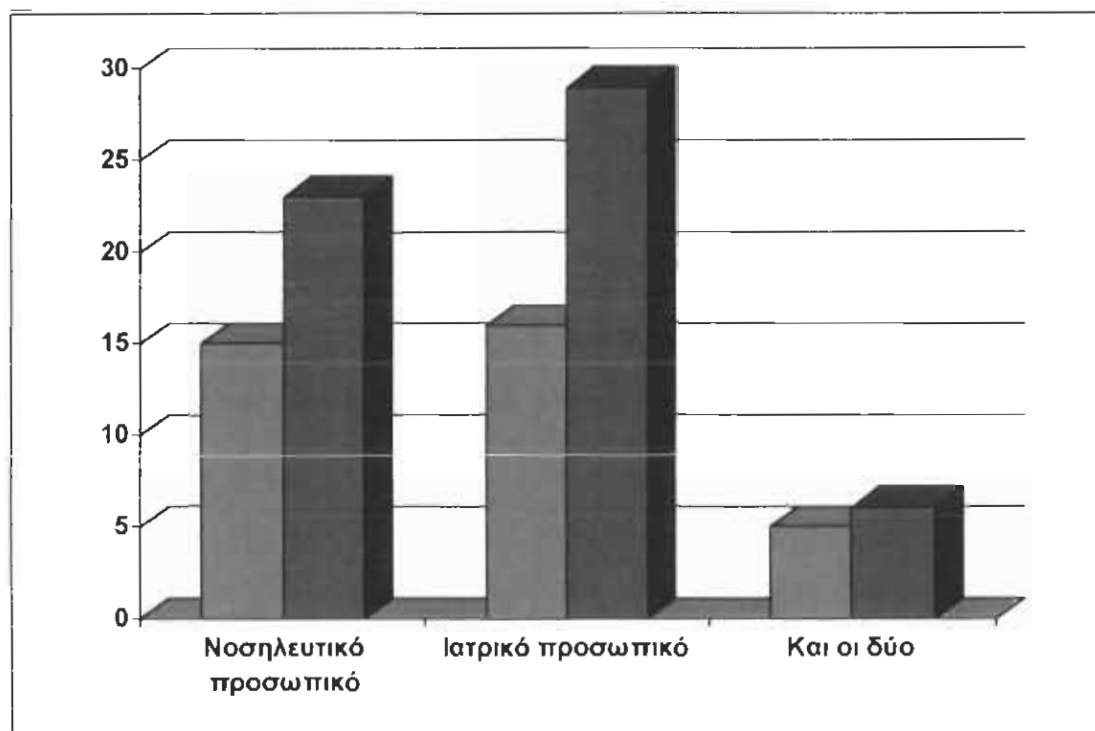
Πάρα πολύ σημαντική στατιστικά ($p < 0,001$) φαίνεται να είναι η σχέση φορέα λήψης οδηγιών από τους ασθενείς και χαρακτηρισμού των οδηγιών ως επαρκείς ή μη. Ανεπαρκείς κρίνονται οι οδηγίες που έλαβαν οι ασθενείς και από τους δύο (όπως δηλώνουν 6 άτομα, ποσοστό 54,5%), ενώ παρόμοια είναι τα ποσοστά των ασθενών που δηλώνουν ικανοποιημένοι από τις οδηγίες που έλαβαν, όταν αυτές προέρχονται από ιατρικό ή νοσηλευτικό προσωπικό (16 άτομα, ποσοστό 35,5%, και 15 άτομα, ποσοστό 39,5% αντίστοιχα) (Πίνακας 16, Σχήμα 16).

Πίνακας 16: Σχέση φορέα λήψης οδηγιών και χαρακτηρισμού τους από τους ασθενείς ως επαρκείς ή μη

Οι οδηγίες ήταν επαρκείς;

| Από ποιόν έλαβαν οδηγίες | Επαρκείς | Ανεπαρκείς | |
|--------------------------|---------------|------------|---------|
| Νοσηλευτικό προσωπικό | 15 39,5 | 23 60,5 | 38 |
| Ιατρικό προσωπικό | 16 35,5 | 29 64,5 | 45 |
| Και οι δύο | 5 45,5 | 6 54,5 | 11 |
| | 36 | 58 | 94 |
| | $\chi^2=40,0$ | df=2 | p<0,001 |

Σχήμα 16: Σχέση φορέα λήψης οδηγιών και χαρακτηρισμού τους από τους ασθενείς ως επαρκείς ή μη



Τέλος, έγινε προσπάθεια συσχέτισης της ηλικίας και της σωστής ή όχι χρήσης των φαρμάκων.

| Spearman Rank Order Correlations | R | p-level |
|----------------------------------|--------|---------|
| ΗΛΙΚΙΑ | | |
| Σωστή χρήση των φαρμάκων | -0,358 | p<0,001 |

Η ηλικία του ασθενή σχετίζεται στατιστικά ισχυρά σημαντικά με την εκτίμηση χρήσης των συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων. Η συσχέτιση είναι αρνητική ($R=-0,358$, $p<0,001$) και δηλώνει πως όσο μεγαλύτερος είναι ο ασθενής τόσο λιγότερο σωστή χρήση συσκευών φαίνεται να κάνει. Η συσχέτιση αυτή είναι αναμενόμενη διότι όσο μεγαλύτερος είναι ο ασθενής τόσο περισσότερο κουρασμένος είναι από την ασθένεια, τόσο μικρότερη είναι η αντοχή και η άμυνα του οργανισμού του, και τόσο μικρότερη η ελπίδα για βελτίωση και θεραπεία.

Επέκταση της μελέτης με μεγαλύτερο δείγμα θα έδινε περισσότερα στοιχεία για τον τρόπο με τον οποίο επιδρούν όλοι οι παράμετροι στη σωστή ή λανθασμένη χρήση συσκευών των εισπνεομένων φαρμάκων.

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται, ότι ακόμη και σήμερα ένα έστω μικρό ποσοστό ασθενών 5,1% εξακολουθεί να λαμβάνει αντιασθματικά φάρμακα με τη μορφή εισπνοών χωρίς να του έχουν δοθεί επαρκείς οδηγίες ως προς τη σωστή χρήση των εισπνοών αλλά και ως προς τις επιπτώσεις που μπορεί να έχουν τα φάρμακα αυτά σε περίπτωση υπό - ή υπέρ - δοσολογίας. Είναι γνωστό, ότι σε περιπτώσεις μη σωστής λήψης και μειωμένης δόσης των β_2 -διεγερτών και κορτικοστεροειδών, οι πιθανότητες ασθματικών παροξυσμών είναι αυξημένες, με αποτέλεσμα η ποιότητα ζωής των ασθενών να είναι υποβαθμισμένη, αλλά και η ίδια η ζωή τους κάτω από προϋποθέσεις τίθεται σε κίνδυνο.

Στη συσχέτιση είναι σαφές, ότι οι οδηγίες ως προς τη χρήση των φαρμάκων είναι επαρκείς και λεπτομερειακές, κυρίως στις περιπτώσεις εκείνες που αυτό γίνεται από καλά ενημερωμένο νοσηλευτικό προσωπικό σ' αντίθεση με το ιατρικό προσωπικό (Πίνακας 7, Σχήμα 7). Αυτό προφανώς οφείλεται στο γεγονός, ότι το ιατρικό προσωπικό λόγω φόρτου εργασίας δεν αφιερώνει τον απαραίτητο χρόνο στους ασθενείς προκειμένου αυτοί να κατανοήσουν το σωστό τρόπο λήψης. Εδώ σημειώνεται με έμφαση, ότι ο χρόνος που αφιερώνεται στους ασθενείς για τη κατανόηση του σωστού τρόπου λήψης των φαρμάκων μέσω των εισπνοών, πρέπει να είναι αισθητά αυξημένος σε ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο. Αυτό φαίνεται και από τα αποτελέσματά μας, μια και ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο, σε σχέση με ασθενείς με ψηλό μορφωτικό επίπεδο, κάνουν λανθασμένη χρήση των συσκευών, πιο συγκεκριμένα 38,1% πρωτοβάθμιας εκπαίδευσης, 39,7% δευτεροβάθμιας και 22,2% τριτοβάθμιας. (Πίνακας 10, Σχήμα 10)

Είναι ενδιαφέρον παρά το γεγονός, ότι οι οδηγίες σε θεωρητικό επίπεδο εμφανίζονται να είναι πιο επαρκείς από στατιστική άποψη, όταν χορηγούνται από το νοσηλευτικό προσωπικό ($p < 0,01$, Πίνακας 12, Σχήμα 12) στο τελικό αποτέλεσμα που αφορά τη σωστή χρήση των συσκευών, οι ασθενείς εξακολουθούν να μη κάνουν σωστή χρήση των συσκευών, ανεξάρτητα από το ποιός τους έδωσε τις οδηγίες, με αποτέλεσμα η σύγκριση του αποτελέσματος της σωστής χρήσης συσκευών και του ποιός τους έδωσε τις οδηγίες για τη χρήση (ιατρικό-νοσηλευτικό προσωπικό) να μην εμφανίζει στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p > 0,1$, Πίνακας 15, Σχήμα 15).

Τα αποτελέσματά μας αναδεικνύουν και για την περιοχή μας το μεγάλο ζήτημα της σωστής εκπαίδευσης των ασθενών στη χρήση των συσκευών εισπνεομένων φαρμάκων, που είναι φαινόμενο που παρατηρείται σε μεγάλη κλίμακα και σε άλλες χώρες.^{8,10}

Πρέπει να σημειωθεί ιδιαίτερα, ότι με βάση τα αποτελέσματα της έρευνάς μας, η θεωρητική και μόνο ενημέρωση των ασθενών γύρω από τη χρήση των συσκευών δεν εξασφαλίζει απαραίτητα και τη σωστή χρήση. Αυτό φαίνεται και από το γεγονός, ότι ενώ το νοσηλευτικό προσωπικό ασχολείται περισσότερο με τους ασθενείς και τους ενημερώνει πιο ολοκληρωμένα για τη σωστή χρήση των συσκευών, σε σχέση με το ιατρικό προσωπικό, δεν υπάρχει σημαντική διαφορά ως προς το τελικό αποτέλεσμα, δηλ. τη σωστή χρήση των συσκευών από τους ασθενείς.

Αυτό οδηγεί στο συμπέρασμα, ότι η θεωρητική και μόνον κατάρτιση των ασθενών γύρω από τη σωστή χρήση των συσκευών χορήγησης, δεν εξασφαλίζει και τη σωστή χρήση τους. Πρέπει λοιπόν να αφιερώνεται επαρκής χρόνος για τον έλεγχο της σωστής χρήσης και σε πρακτικό επίπεδο. Αυτό απαιτεί

επανεξιλημμένους ελέγχους των ασθενών, ως προς τη σωστή χρήση των φαρμάκων κατά τις τακτικές επισκέψεις (follow up).

Η καθημερινή εμπειρία μάς διδάσκει, ότι τα πιο πάνω απαιτούν τη παραχώρηση περισσότερου χρόνου στον ασθματικό ασθενή, τόσο από το ιατρικό όσο και από το νοσηλευτικό προσωπικό. Ειδικά για τη σωστή χρήση των συσκευών από μέρους των ασθενών, τότε μόνο μπορούμε να περιμένουμε καλύτερα αποτελέσματα, εφόσον στις μονάδες άσθματος τοποθετηθεί επαρκές νοσηλευτικό προσωπικό με άριστη γνώση του άσθματος και της θεραπευτικής του αντιμετώπισης, το οποίο και θα έχει τον απαιτούμενο χρόνο για τη πλήρη και σωστή ενημέρωση των ασθματικών ασθενών, όπως και για τον συστηματικό και τακτικό έλεγχο, για την τήρηση των οδηγιών.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στην Ελλάδα δεν υπάρχει αποτελεσματικός θεραπευτικός σχεδιασμός για την αντιμετώπιση του άσθματος. Επίσης τα επίσημα στοιχεία για την επίπτωση, τη νοσηρότητα, τη θνησιμότητα κ.λ.π. εκ της νόσου είναι πολύ περιορισμένα. Η διεθνής όμως εμπειρία δείχνει ότι οι πιο πάνω δείκτες δυστυχώς συνεχώς επιδεινώνονται. Πρόσφατες μελέτες αποδεικνύουν ότι η νοσηρότητα και η βελτίωση εν γένει της ποιότητας ζωής των ασθματικών ασθενών θα μπορούσε να βελτιωθεί, δίνοντας έμφαση στη κατάλληλη θεραπεία αφενός και αφετέρου στη συνεχή εκπαίδευση των ασθενών με σκοπό την εξασφάλιση και της δικής τους συμμετοχής για την αντιμετώπιση της νόσου.

Σ' αυτή τη μελέτη 99 ασθενείς με βρογχικό άσθμα, άρρενες 47 (ποσοστό 47.5%) και θήλες 52 (ποσοστό 52.5%), με μέση ηλικία 45.23 ± 20.94 έτη, μελετήθηκαν ως προς τη σωστή χρήση των συσκευών χορήγησης β_2 -διεγερτών και κορτικοστεροειδών. Η σωστή χρήση των συσκευών έγινε προσπάθεια, να συσχετισθεί με το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών καθώς και με το ποιός τους έδωσε τις οδηγίες, αν πήραν, (ιατρικό, νοσηλευτικό προσωπικό, άλλος κ.λ.π.) αφενός και αφετέρου κατά πόσο υπήρξε έλεγχος της σωστής χρήσης κατά τη διάρκεια του follow-up των ασθενών.

Για τη μελέτη χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο που περιελάμβανε 10 ερωτήσεις σχετικά με το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών, την ηλικία τους, το φύλο τους, καθώς και από που έλαβαν οδηγίες για τη χρήση των συσκευών χορήγησης (Παράρτημα σελ.150).

Από τα αποτελέσματά μας φαίνεται, ότι δυστυχώς ακόμη και σήμερα ένα 5.1% των ασθενών εξακολουθεί να λαμβάνει β_2 -διεγέρτες και κορτικοστεροειδή

με τη βοήθεια διαφόρων ειδών συσκευών χορήγησης χωρίς να έχει λάβει καμία οδηγία, ούτε για τη σωστή χρήση τους ούτε για το τί επιπτώσεις μπορεί να έχει, η υπό - και υπερδοσολογία των φαρμάκων αυτών. Στους ασθενείς που έλαβαν οδηγίες, αυτοί θεωρητικά είχαν σωστότερη ενημέρωση στις περιπτώσεις εκείνες που οι οδηγίες εδίδοντο από το νοσηλευτικό προσωπικό, που ήταν επιφορτισμένο, για το συγκεκριμένο αντικείμενο. Όπως ήταν βέβαια αναμενόμενο στους ασθενείς με χαμηλό μορφωτικό επίπεδο απαιτήθηκε περισσότερος χρόνος για να κατανοήσουν τις οδηγίες σε σχέση με ασθενείς που είχαν ανώτερη και πανεπιστημιακή μόρφωση ($P < 0,01$, Πίνακας 10, Σχήμα 10).

Είναι ενδιαφέρον, ότι παρά το γεγονός, ότι το νοσηλευτικό προσωπικό υπερέχει, στην εργασία μας, σε σχέση με το ιατρικό ως προς τη δυνατότητα να ενημερώνει τους ασθενείς θεωρητικά για τη σωστή χρήση των συσκευών χορήγησης ($P < 0,01$, Πίνακας 12, Σχήμα 12) σε πρακτικό επίπεδο όσον αφορά το τελικό αποτέλεσμα που είναι η σωστή χρήση των συσκευών, η διαφορά δεν είναι στατιστικά σημαντική ($P > 0,1$, Πίνακας 15, Σχήμα 15).

Κατά την άποψή μας, η αδυναμία αυτή οφείλεται σε δύο λόγους: α) Στη μη επιμονή τόσο του νοσηλευτικού όσο και του ιατρικού προσωπικού, που δίνει τις οδηγίες, να έχει σιγουριά, ότι ο ασθενής γνωρίζει και πρακτικά να χρησιμοποιεί τις συσκευές. β) Στη μη ύπαρξη επανειλημμένων πρακτικών ελέγχων των ασθενών ως προς τη σωστή χρήση των συσκευών κατά τη διάρκεια του follow up.

Με τη μελέτη μας επιβεβαιώνεται η καθημερινή κλινική εμπειρία, ότι απαιτείται ν' αφιερώνεται περισσότερος χρόνος στους ασθματικούς ασθενείς, ιδιαίτερα στις πρώτες επισκέψεις, και επιμονή με τακτικούς ελέγχους στη σωστή χρήση των φαρμάκων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Jenifer K. Peat. The epidemiology of Asthma. In: Current opinion in Pulmonary Medicine, 1996, Vol: 2, No I, p.7.
2. Jenifer K. Peat. The epidemiology of Asthma. In: Current opinion in Pulmonary Medicine, 1996, Vol: 2, No II, p.7.
3. Centers of Disease Control and Prevention: Asthma mortality and hospitalization among children and young adults United States 1980-1983. J. AMA, 1996, 257:1535-1537.
4. Murray A.B. Ferguson AC: Dust-free bedrooms in the treatment of asthmatic children with house dust or house dust mite asthma: a control trial. Paediatrics, 1983, 71:418.
5. Pannatus A: Diet and Asthma in infancy and childhood, Eur. J. Respir. Dis. 1984, 65 (suppl. 136):165.
6. Siafakas NM ERS consensus Statement: optimal assessment and management of chronic pulmonary disease. Eur Respir 1995. Rev 6(39):270-275.
7. Pride NB, Vormeine P. Definition and differential diagnosis. In Eur Respir. Mon, 1998 7(3):2-5.
8. Postman DS, Rees PJ Management of stable COPD In Eur Respir. Mon, 1998 7(3):247-263.
9. Ρασιδάκης Α, Τούμπης Μ. συντονιστές. "Εισπνεόμενα φάρμακα στα νοσήματα του Αναπνευστικού και πνευμονικές βλάβες από εισπνοές και φάρμακα". Συμπόσιο Αρ. 14 26ο ετήσιο Πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, Αθήνα 2000, σελ. 7.

10. A six part asthma management program (chapter 7). Global strategy for asthma management and prevention. NHLBI/WHO Work shop report. National Institute of Health. National Heart, lung and Blood Institute. Publication number 95-3659 January 1995, p. 70-117.
11. Βασιλοπούλου Γιώτα, Νικολά Σοφία, υπεύθυνος καθηγητής Dr. Κίτρου Μιχαήλ MD "Εφαρμογή των βασικών θεραπευτικών κανόνων στην αντιμετώπιση του άσθματος των ενηλίκων. Σημασία της νοσηλευτικής παρέμβασης" Πάτρα, Σεπτέμβριος 1997, σελ. 31-40, 42-45.
12. Mullen M., Mullen B., Carvey M. The association between beta-agonist use and death from asthma. A meta-analytic integration of case control studies JAMA 1993, 270:1842.
13. Thomson N.C. Anticholinergic drugs. Asthma 3rd edit, eds Clark T.J. H., Godfrey. S., Lee T.H., Champan and Hall, London 1992, p. 366.
14. Meeran K., Burrin J.M., Noonan K.A. et al. A large volume spacer significantly reduces the effect of inhaled steroids on bone formation. Postgard Med. J. 1995, 71:156.
15. Smith MJ, Hodson ME: High dose beclomethasone inhaler in the treatment of Asthma Br. J. Dis, Lancet 1983, 1:265.
16. Stokes TC, Morley J.: Prospects for oral intal Br. J. Dis Chest, 1981, 75:1
17. Autg RM, Holgate ST: Nedocromil sodium: a review of its anti-inflammatory properties and clinical activity in the treatment of asthma. In: Allergy and Asthma. New trends and Approaches to therapy Kay AB. Accademy press, London 1989, p. 177.

18. Tashkin DP, Kroening RJ, Bresler DE, Simmons M, Conlson AH, Kershnan H: A controlled trial of real and stimulated acupuncture in the management of chronic asthma. *J. Allergy Clin Immunol* 1985, 76:855.
19. Ayres J: Asthma and atmosphere. *BMJ* 1994, 309:619-620.
20. Highman JH: Thunderstorm Peak in Luton. *BMJ* 1994, 309:604.
21. Schwartz J: Short term fluctuations in air pollution and hospital admissions of the elderly for respiratory disease. *Thorax* 1995, 50:531-538.
22. Brain J.D., Valberg PA. State of the art. Deposition of Aerosol in the respiratory tract. *Amer Rev. Respir. Dis* 1979, 120:1325-1373.
23. Golberg I, Lourenco RV. Deposition of aerosol in pulmonary disease. *Arch Intern Med* 1973, 131:88-91.
24. Gorman WG, Hall GD. Inhalation aerosols. In: *Current concepts in the pharmaceutical sciences: Dosage from design and bioavailability*. Ed. J. Swarbrick, Lea and Febiger, Philadelphia, 1973, chapt. 4.
25. Hounam RF, Morgan A. Particle deposition. In: *Respiratory defense mechanisms*. Ed. JD Brain, DF Proctor, LM Reid, Marcel Dekker Inc, New York. Part I, 1977, 125-156.
26. Swift DL, Proctor DF. Access of air to the respiratory tract. In: *Respiratory defense mechanisms*. Ed. JD Brain, DF Proctor, LM Reid, Marcel Dekker Inc., New York. Part 1977: chapt. 3:63-94.
27. Task group on Lung Dynamics. Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Phys* 1966, 12:173-208.
28. Hargreave FE, Frith PA, Dolovich MB, Morse JC, New house MT. Influence of allergen deposition site on airway responses. In: *Small airways in health*

- and disease. Ed. Sadoul P, Milic-Emili J, Simonsson BG, Clark TJH. Excerpta Medica, Amsterdam 1979, 143-151.
29. Muir DCF, Davies CN. Deposition of 0.5 μ diameter aerosols in the lungs of man. *Ann Occup Hyg* 1967, 10:161-174.
30. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, Newhouse MT. Aerosol penetration: a sensitive test for peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol* 1976, 40:468-471.
31. Lippman NM, Albert RE, Peterson HT Jr. The regional deposition of inhaled aerosols in man. In: *Inhaled particles III*. Ed. WH Walton, Unwin Brothers, Surrey, England 1971, 105-120.
32. Sanchis J, Dolovich M, Chalmers R, Newhouse MT. Regional distribution and lung clearance mechanisms in smokers and non-smokers. In: *Inhaled particles III*. Ed WH Walton, Unwin Brothers, Surrey England, 1971, 183-188.
33. Pavia D, Thomson ML, Clarke SW, Shannon HS. Effect of lung function and mode of inhalation on penetration of aerosol into the human lung. *Thorax* 1977, 32:144-197.
34. Newman SP, Pavia D, Moren F, Sheahan NF, Clarke SW. Deposition of pressurized aerosols in the human respiratory tract. *Thorax* 1981, 36:52-55.
35. Ruffin RE, Montgomery JM, Newhouse MT. Site of beta-adrenergic receptors in the respiratory tract. Use of Fenoterol administered by two methods *Chest* 1978, 74:256-260.
36. Asmundsson T, Johnson RF, Kilburn KH, Goodrich JK. Efficiency of nebulizers for depositing saline in human lung. *Amer Rev. Respir. Dis* 1973, 108:506-512.

37. Ban SK, Aspin N, Wood DE, Levison H. The measurement of fluid deposition in humans following mist tent therapy. *Pediatrics* 1971, 48:605-612.
38. Wolfsdorf J, Swift DL, Avery ME. Mist therapy reconsidered; An evaluation of the respiratory deposition of labelled water aerosol produced by jet and ultrasonic nebulizers. *Pediatrics* 1969, 43:799-808.
39. Ferron GA, Kerrebizn KF, Webef J. Properties of aerosols produced with three nebulizers. *Amer Rev. Respir. Dis* 1976, 114:899-908.
40. Davies DS. Pharmacokinetics of inhaled substances. *Scand J Respir Dis* 1978, 103:44-49.
41. Orehek J, Gayard P, Grimand Ch, Charpin J. Patient error in use of bronchodilator metered aerosols. *Br Med J* 1976, 1:76.
42. Paterson IC, Crompton GK. Use of pressurized aerosols by asthmatic patients. *Br Med J* 1976, 1:76-77.
43. *Lancet*. Fluorocarbon aerosol propellants. *Lancet* 1975, 1:1073-1074
44. Graff-Lonneving V. Diurnal expiratory flow after inhalation of Freons and fenoterol in childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1979, 64:534-538.
45. Walker SK, Evans ME, Richards AJ, Paterson JW. The fate of ¹⁴C-disodium chromoglycate in man. *J Pharm Pharmac* 1972, 24:525-531
46. Mercer TT. Production and characterization of aerosols. *Arch Intern Med* 1973, 131:39-50.
47. Newman SP, Pavia D, Clarke SW. Simple instructions for using pressurized aerosol bronchodilators. *JR Soc Med* 1980, 73:776-779.

48. Kotrappa P, Raghunath B, Subramanyam PSS, Raikar UR, Sharma SM. Scintiphotography of lungs with dry aerosol-Generation and delivery system: Concise communication. *J Nucl Med* 1977, 18:1082-1085.
49. Picher FJ, Temple JR, Kirsch WJ, Reeves RJ. Distribution of pulmonary ventilation determined by radioisotope scanning. *Am J Roentgenol* 1965, 94:807-814.
50. Picher FJ, Lerner SK, Cooper PH, Eastland DK. Aerosol scans with particles in the submicronic range. *J Nucl Med* 1971, 12:385-386.
51. Taplin GW, Poe ND. A dual lung scanning technique for evaluation of pulmonary function. *Radiology* 1965, 365-368.
52. Wigley FM, Londono JH, Wood SH, Shipp JC, Waldman RH. Insulin across respiratory mucosae by aerosol delivery *Diabetes* 1971, 552-556.
53. Gerrity TR, Lee PS, Hass FJ, Marinelli A, Werner P, Lourenco RV. Calculated deposition of inhaled particles in the airway generations of normal subjects. *J Appl. Physiol. Respirat. Environ. Exercise Physiology* 1979, 47:867-873.
54. Yu CP, Nicolaidis P, Soong TT. Effect of random geometry on aerosol deposition in human lungs. *Am Ind Hyg Assoc. J* 1979, 40:999-1005.
55. Stahlhofen W, Gebhart J, Heyber J. Experimental determination of the regional deposition of aerosol particles in the human respiratory tract. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980, 41:385-398.
56. Taulbee DB, Yu CP, Heyder J. Aerosol transport in the human lung from analysis of single breaths. *J Appl Physiol: Respirat Environ Exercise Physiology* 1978, 44:803-812.

57. Gebhart J, Roth C, Stahlhofen W. Filtration properties of glass bed media for aerosol particles in the 0.1-2 μ m size range. *J Aerosol Science* 1973, 4:355-371.
58. Balasubramanian M, Meisen A. A note on the diffusional deposition of aerosol particles in packed beds. *J Aerosol Science* 1975, 6:461-463.
59. Heyder J, Gebhart J, Rudolf G, Stahlhofen W. Physical factors determining particle deposition in the human respiratory tract. *J Aerosol Science* 1980, 11:505-515.
60. Chan TL, Lippmann M. Experimental measurements and empirical modelling of regional deposition of inhaled particles in humans. *Am Ind Hyg Assoc J* 1980, 41:339-409.
61. Heyder J, Rudolf G. Deposition of aerosol particles in the human nose. In: Walton WH ed. *Inhaled Particles IV*, Pergaman Press, Oxford 1977, 107-126
62. Davies DS. Pharmacokinetics of inhaled substances. *Postgrad Med J* 1975, 51:suppl. 7:69-75.
63. Stuart BO. Deposition of inhaled aerosols. *Arch Intern Med* 1973, 131:60-73.
64. Palmes ED, Alt Shuler B, Nelson N. Deposition of aerosols in the human respiratory tract during breath-holding. In: Davies CN ed. *Inhaled Particles and Vapours II* Pergaman Press: Oxford 1967, 339-348.
65. Matthys H. Beta receptor agonists. In: Herzog H, ed. *Progress in Respiration Research* volume 14. Karger, Basel 1980, 186-195.
66. Yeates DB, Aspin N, Levison H, Johes MT, Bryan AC. Mucociliary tracheal transport rates in man. *J Appl Physiol* 1975, 39:487-495.

67. Borgstrom L. Methodological studies on lung deposition. Uppsala University 1993.
68. Spiro SG, Singh CA, Tolfree SE J, Partridge MR, Short MD. Direct labelling of ipratropium bromide aerosol and its deposition pattern in normal subjects and patients with chronic bronchitis *Thorax* 1984, 39:432-435.
69. Kolher D, Fleisher W, Matthys H. New method for easy labelling of beta-2 agonists in the metered dose inhaler with Technetium 99 m. *Respiration* 1988, 53:65-73.
70. Vidgren MT, Karkkainen A, Karjalainen PA novel labelling method for measuring the deposition of drug particles in the respiratory tract. *Int J Pharmac* 1987, 37:239-244.
71. Hewman SP, Woodman G, Clarke SW, Sackner MA. Effect of inspir-ease on the deposition of metered-dose aerosols in the human respiratory tract. *Chest* 1986, 89:551.
72. Davies DS. Pharmacokinetic studies with inhaled drugs. *Eur J Respir Dis* 1982, 63:119:67-72.
73. Borgstrom L, Nilsson M. A method for determination of absolute pulmonary bioavailability of inhaled drugs: terbutaline. *Pharm Research* 1990, 7,10, 1068-1070.
74. Borgstrom L. Local versus total systemic bioavailability as a means to compare different inhaled formulations of the same substance. *J Aerosol Med* 1998, 11, 55-63.
75. Pedersen S. Clinical efficacy and safety of budesonide turbuhaler and compared to MDIS in children *J Aerosol Med*, 1994, 7,1:67-71.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

ΘΕΜΑ ΕΡΕΥΝΑΣ : Η ΣΗΜΑΣΙΑ ΤΗΣ ΣΩΣΤΗΣ ΧΡΗΣΗΣ ΤΩΝ ΣΥΣΚΕΥΩΝ ΤΩΝ ΕΙΣΠΝΕΟΜΕΝΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ Χ.Α.Π.

1) ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ :

2) ΗΛΙΚΙΑ:

3) ΦΥΛΟ : α) ΑΡΡΕΝ β) ΘΗΛΥ

4) Γραμματικές γνώσεις:

α) Καμία β) Δημοτικό γ) Μέση δ) Ανώτερη/τατη

5) Επάγγελμα :

6) Ποιος χορήγησε τα φάρμακα:

α) Νοσοκομείο β) Κέντρο Υγείας γ) Ασφαλ. ταμείο
δ) Ιδιώτης ιατρός ε) Άλλος

7) Δόθηκαν οδηγίες;

α) Ναι β) Όχι

8) Εάν δόθηκαν ήταν ικανοποιητικές;

α) Ικανοποιητικές β) Ανεπαρκείς

9) Από ποιόν δόθηκαν οι οδηγίες:

α) Νοσηλευτικό προσωπικό β) Ιατρικό προσωπικό γ) Άλλο

10) Εκτίμηση χρήσης συσκευών

α) Σωστή β) Λανθασμένη

