



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΞΗΣ ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑΣ
ΣΤΙΣ ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ
ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΚΟΣΣΥΒΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

**Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στη Διοίκηση της Υγείας**

Πειραιάς, 2010



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

**ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΥΠΑΡΞΗΣ ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑΣ ΣΤΙΣ
ΠΩΛΗΣΕΙΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΤΗ
ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ**

ΚΟΣΣΥΒΑΚΗ ΒΑΣΙΛΙΚΗ

Επιβλέπων Καθηγητής :
κ. Αγιακλόγλου Χρήστος

**Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης
στη Διοίκηση της Υγείας**

Πειραιάς, 2010



**UNIVERSITY OF
PIRAEUS**

COURSE OF POSTGRADUATE STUDIES

ADMINISTRATION OF HEALTH



**TEI OF
PIRAEUS**

**STUDY OF SEASONAL BEHAVIOR FOR SALES OF
PHARMACEUTICAL PRODUCTS
FOR BRONCHIAL ASTHMA
AND CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE**

KOSSIVAKI VASSILIKI

**Diplomatic Work for the Degree
“Master in Health Management”**

Piraeus, 2010

*Στη μητέρα μου,
στον αδερφό μου,
στο Γιώργο*

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου κ.Αγιακλόγλου Χρήστο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγησή του στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας. Επίσης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην κ. Γιάννου Μαρία (χημικό-μηχανικό, Product Manager σε μεγάλη φαρμακευτική εταιρία) , παλιά συνεργάτιδα και φίλη μου, που με βοήθησε με την ανεύρεση και συλλογή των απαραίτητων στοιχείων. Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το Γιώργο για την υπομονή του, τη συμπαράσταση και τη στήριξη που μου παρέχει.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε αυτή την εργασία εξετάσθηκε η συμπεριφορά των χρονοσειρών των πωλήσεων τριών φαρμάκων του αναπνευστικού συστήματος στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας. Πρόκειται για τα φάρμακα Aerolin, Spiriva και Pulmicort, που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του Βρογχικού Άσθματος (BA) και της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Διερευνήθηκε η ύπαρξη εποχικότητας στις πωλήσεις τους και διαμορφώθηκαν προβλέψεις με τη βοήθεια της μεθόδου διάσπασης χρονοσειρών.

Αρχικά, αναλύθηκαν βασικές έννοιες για το BA και τη ΧΑΠ και παρατέθηκαν επιδημιολογικά δεδομένα, παθογενετικοί μηχανισμοί, κλινικά στοιχεία και θεραπευτικές προσεγγίσεις για αυτές τις δύο νοσολογικές οντότητες. Επίσης, παρουσιάσθηκαν οι διάφορες κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του BA και της ΧΑΠ, με τους μηχανισμούς δράσης τους, τους τρόπους χορήγησής τους, τις παρενέργειές τους και τους κυριότερους εκπροσώπους τους.

Στη συνέχεια, παρατέθηκαν δεδομένα για την ύπαρξη εποχικών προτύπων στις παροξύνσεις BA και ΧΑΠ και τη σχέση αυτών των παροξύνσεων με μεμονωμένα γεγονότα. Τέλος, παρουσιάσθηκε η μέθοδος της διάσπασης χρονοσειρών σε θεωρητικό επίπεδο και έγινε πρακτική εφαρμογή μέσω των χρονοσειρών των πωλήσεων των φαρμάκων Aerolin, Spiriva και Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας από το 2004 έως και το 2009. Διερευνήθηκε η ύπαρξη εποχικότητας στις πωλήσεις (σε συμφωνία με την παρατηρούμενη εποχικότητα στις παροξύνσεις BA και ΧΑΠ) και διαμορφώθηκαν προβλέψεις για τα επόμενα τρία χρόνια.

Λέξεις κλειδιά: βρογχικό άσθμα, χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, Aerolin, Spiriva, Pulmicort, εποχικότητα παροξύνσεων, διάσπαση χρονοσειρών, εποχικότητα πωλήσεων, τάση, προβλέψεις

ABSTRACT

This study examined the behavior of the sales of three pharmaceutical products in the private pharmaceutical market of Greece using the method of time series decomposition. These products are Aerolin, Spiriva and Pulmicort and are all used in the treatment of Bronchial Asthma (BA) and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). The study investigated the existence of seasonality and predicted the future behavior of sales.

At first, basic aspects of BA and COPD were presented and epidemiology, pathogenesis, clinical characteristics and therapeutical approaches were referred to for both clinical entities. The various categories of pharmaceutical products used in the treatment of BA and COPD were also presented, with their different mechanisms of action, their ways of administration, their side-effects and the most commonly used medications.

Furthermore, the seasonal patterns in the exacerbations of BA and COPD and their relation to certain signal events were studied. Finally, using the method of time series decomposition, this study empirically examined the behavior of the sales of Aerolin, Spiriva and Pulmicort in the private pharmaceutical market of Greece, using data from 2004 to 2009. The existence of seasonality in sales (in accordance with the observed seasonality in the exacerbations of BA and COPD) was investigated and future behavior of sales was predicted for the next three years.

Key words: bronchial asthma, chronic obstructive pulmonary disease, Aerolin, Spiriva, Pulmicort, seasonality of exacerbations, time series decomposition, seasonality of sales, trend component, predictions

Πίνακας περιεχομένων

ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΕΞΩΦΥΛΛΟ	I
ΣΕΛΙΔΑ ΤΙΤΛΟΥ	II
ΑΓΓΛΙΚΟ ΕΞΩΦΥΛΛΟ	III
ΣΕΛΙΔΑ ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΩΝ	V
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	VI
ΑΓΓΛΙΚΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ	VII
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	VIII
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ	X
ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΙΝΑΚΩΝ	XII

Κ Ε Φ Α Λ Λ Α Ι Ο 1:

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1.1 Εισαγωγή	1
1.2 Βρογχικό Άσθμα	1
1.3 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	9
1.4 Ανακεφαλαίωση	20

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2:

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

2.1 Εισαγωγή	21
2.2 Φαρμακευτική θεραπεία του Βρογχικού Άσθματος	22
2.3 Φαρμακευτική θεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας.....	29
2.4 Ανακεφαλαίωση	38

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3:

ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

3.1 Εισαγωγή	39
3.2 Εποχικά Πρότυπα στο Βρογχικό Άσθμα και στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια	40
3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τους κύκλους των παθήσεων του αναπνευστικού	47
3.4 Ανακεφαλαίωση	51

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4:

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΗΣ ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΠΩΛΗΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΧΡΟΝΟΣΕΙΡΩΝ

4.1 Εισαγωγή	53
4.2 Συνθετικά στοιχεία διάσπασης χρονοσειρών	54
4.3 Ανάλυση Εποχικότητας	57
4.4 Ανάλυση Μακροχρόνιας Τάσης	74
4.5 Κυκλικότητα και Μη-κανονικότητα	81
4.6 Διαμόρφωση προβλέψεων	83
4.7 Ανακεφαλαίωση	94

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	95
--------------------------	-----------

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ

α/α	Τίτλος Διαγραμμάτων	Σελίδα
Διάγραμμα 1.1	<i>Επίπτωση και Θνητότητα του Βρογχικού Άσθματος</i>	3
Διάγραμμα 1.2	<i>Συστατικά της ΧΑΠ</i>	11
Διάγραμμα 1.3	<i>Τροποποίηση του διαγράμματος Fletcher Peto της μείωσης του FEV₁ σε επιρρεπείς στον καπνό συστηματικούς καπνιστές</i>	18
Διάγραμμα 3.1	<i>Ετήσιοι κύκλοι παροξύνσεων άσθματος σε παιδιά ηλικίας 2 έως 15, ενήλικες ηλικίας 16 έως 49 και ενήλικες άνω των 50 ετών</i>	42
Διάγραμμα 3.2	<i>Ετήσιος κύκλος των παροξύνσεων ΧΑΠ στο Οντάριο του Καναδά, στη Σουηδία και στην Αγγλία και την Ουαλία</i>	43
Διάγραμμα 3.3	<i>Περιστατικά με Αναπνευστικές Λοιμώξεις, παρόξυνση ΧΑΠ και Εποχιακή Γρίπη από τα Τμήματα Επειγόντων του Οντάριο την περίοδο Απρίλιος 2001-Μάρτιος 2005</i>	46
Διάγραμμα 4.1	<i>Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	60
Διάγραμμα 4.2	<i>Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	62
Διάγραμμα 4.3	<i>Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	63

Διάγραμμα 4.4	<i>Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Spiriva στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	65
Διάγραμμα 4.5	<i>Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	67
Διάγραμμα 4.6	<i>Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	68
Διάγραμμα 4.7	<i>Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	70
Διάγραμμα 4.8	<i>Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	72
Διάγραμμα 4.9	<i>Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	73
Διάγραμμα 4.10	<i>Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	77
Διάγραμμα 4.11	<i>Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	79
Διάγραμμα 4.12	<i>Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	81
Διάγραμμα 4.13	<i>Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	85

Διάγραμμα 4.14	<i>Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	89
Διάγραμμα 4.15	<i>Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	92

ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΠΙΝΑΚΩΝ

α/α	Τίτλος Πινάκων	Σελίδα
Πίνακας 1.1	<i>Σταδιοποίηση της Βαρύτητας του Άσθματος Βάσει Κλινικών Χαρακτηριστικών προ της Αγωγής</i>	8
Πίνακας 4.1	<i>Τριμηνιαίες πωλήσεις του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	59
Πίνακας 4.2	<i>Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	61
Πίνακας 4.3	<i>Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	62
Πίνακας 4.4	<i>Τριμηνιαίες πωλήσεις του Spiriva στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	64
Πίνακας 4.5	<i>Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	66

Πίνακας 4.6	<i>Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	67
Πίνακας 4.7	<i>Τριμηνιαίες πωλήσεις του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας</i>	69
Πίνακας 4.8	<i>Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	71
Πίνακας 4.9	<i>Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	72
Πίνακας 4.10	<i>Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	76
Πίνακας 4.11	<i>Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	78
Πίνακας 4.12	<i>Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	80
Πίνακας 4.13	<i>Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	86
Πίνακας 4.14	<i>Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Aerolin</i>	87
Πίνακας 4.15	<i>Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	88
Πίνακας 4.16	<i>Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Spiriva</i>	90
Πίνακας 4.17	<i>Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	91
Πίνακας 4.18	<i>Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Pulmicort</i>	92

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΒΑΣΙΚΕΣ ΕΝΝΟΙΕΣ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

1.1 Εισαγωγή

Στο πρώτο ήμισυ του 20ού αιώνα, το ενδιαφέρον των πνευμονολόγων ήταν στραμμένο κυρίως στη φυματίωση. Μετά την αποτελεσματική θεραπεία της φυματιώσεως με τα αντιφυματικά φάρμακα, οι πνευμονολόγοι άρχισαν να στρέφονται προς τον καρκίνο του πνεύμονα και τα αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων (άσθμα, χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα), κάτι που κατέστη αναγκαίο λόγω της αυξημένης συχνότητας αυτών των νοσημάτων κατά τα τελευταία χρόνια και του υψηλού κοινωνικού και οικονομικού κόστους τους. Πιο συγκεκριμένα, στις μέρες μας περισσότεροι άνθρωποι πεθαίνουν λόγω του καρκίνου του πνεύμονα, πολλοί περισσότεροι έχουν μακροχρόνια «αναπνευστική αναπηρία» από τη χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα και περίπου 7% του πληθυσμού της γης πάσχει από άσθμα, καθιστώντας το άσθμα ένα παγκόσμιο πρόβλημα.

Σ' αυτό το κεφάλαιο παρατίθενται βασικές έννοιες για την κατανόηση του βρογχικού άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και γίνεται αναφορά στην επίπτωσή τους σε διεθνές επίπεδο, τις συνέπειές τους για την κοινωνία και την οικονομία, την αιτιολογία και την παθογένειά τους, την κλινική εικόνα και τη σταδιοποίησή τους, τη συνήθη διαγνωστική προσέγγιση και τις στρατηγικές αντιμετώπισης.

1.2 Βρογχικό Άσθμα

Το Βρογχικό Άσθμα (ΒΑ) είναι ένα συχνό και χρόνια νόσημα, που χαρακτηρίζεται κλινικά από επεισόδια δύσπνοιας και λειτουργικά από αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών. Ο επικρατέστερος ορισμός του άσθματος είναι ο εξής: «Το άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης διαταραχή των βρόγχων, στην οποία πολλά κύτταρα παίζουν

σημαντικό ρόλο, συμπεριλαμβανομένων των μαστοκυττάρων και των ηωσινοφίλων. Σε ευαίσθητα άτομα αυτή η φλεγμονή προκαλεί συμπτώματα που συνήθως εκδηλώνονται με διάσπαρτη και άλλοτε άλλου βαθμού απόφραξη των αεραγωγών, η οποία συχνά είναι αναστρέψιμη είτε αυτόματα είτε μετά από φαρμακευτική αγωγή. Η φλεγμονή προκαλεί επίσης αύξηση της ευαισθησίας (υπερευαισθησία) των αεραγωγών σε μεγάλο αριθμό ερεθισμάτων». Ο ανωτέρω ορισμός, υπό το φως και των νεότερων δεδομένων που είναι διαθέσιμα για το ΒΑ, αναφέρεται κυρίως στην παθογένεια και δεν περιγράφει κλινικά τη νόσο.

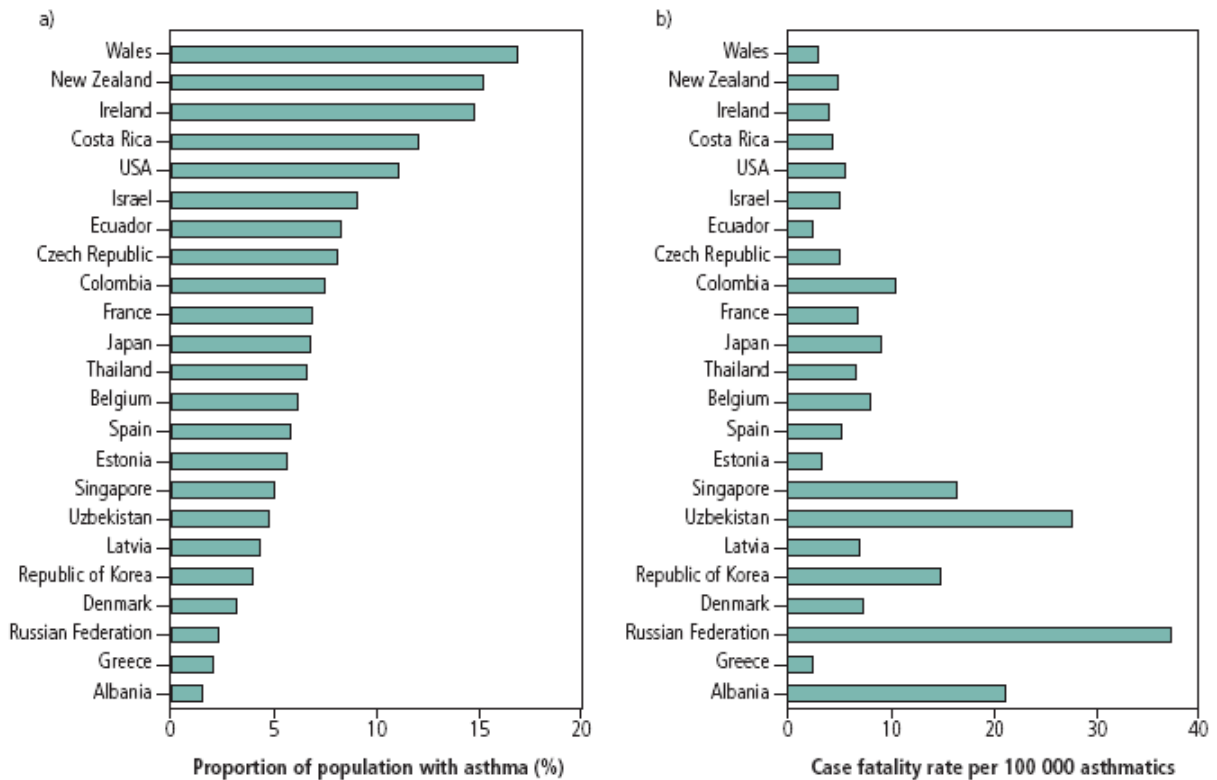
Στη συνέχεια, παρατίθενται δεδομένα για την επίπτωση και το κοινωνικό και οικονομικό κόστος του ΒΑ και αναφέρονται αδρά στοιχεία της παθογένειας, της συμπτωματολογίας, της διαγνωστικής προσπέλασης και της αντιμετώπισης της νόσου.

Επίπτωση και Κοινωνικές και Οικονομικές Συνέπειες του ΒΑ

Το άσθμα είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα, που προσβάλλει το 10% των παιδιών και το 5% των ενηλίκων σε όλο τον κόσμο και εκτιμάται ότι επηρεάζει γύρω στα 300 εκατομμύρια άτομα διεθνώς. Παρά τις εκατοντάδες αναφορές για τη συχνότητα του άσθματος σε διαφορετικούς πληθυσμούς, η έλλειψη ενός ακριβούς και διεθνώς αποδεκτού ορισμού για το άσθμα δεν επιτρέπει την αξιόπιστη σύγκριση της αναφερόμενης συχνότητας σε διάφορα μέρη του κόσμου. Ωστόσο, με την εφαρμογή προτυποποιημένων μεθόδων για τη μέτρηση της συχνότητας του άσθματος σε παιδιά και ενήλικες, προκύπτουν χρήσιμα δεδομένα για την επίπτωση της νόσου διεθνώς.

Στο Διάγραμμα 1.1 καταγράφονται σε διάφορες χώρες του κόσμου (α) το % ποσοστό του πληθυσμού που πάσχει από άσθμα και (β) ο αριθμός των θανάτων ανά 100.000 ασθματικούς. Σ' αυτό το διάγραμμα φαίνεται ότι η επίπτωση του ΒΑ διεθνώς ποικίλλει από 1% έως 18% του πληθυσμού σε διάφορες χώρες. Υπάρχουν πολλές ενδείξεις ότι οι διαφορές στην επίπτωση του άσθματος διεθνώς έχουν μειωθεί, ιδίως στην ηλικιακή ομάδα 13-14 ετών, με μείωση της συχνότητας στη Βόρεια Αμερική και τη Δυτική Ευρώπη και αύξηση της συχνότητας σε περιοχές όπου η επίπτωση του άσθματος ήταν στο παρελθόν χαμηλή. Επιπλέον, το ποσοστό των παιδιών που αναφέρεται να πάσχουν από άσθμα έχει αυξηθεί σημαντικά, πιθανόν λόγω αλλαγών στις διαγνωστικές πρακτικές και / ή αυξημένης εγρήγορσης των ιατρικών υπηρεσιών σε σχέση με τη νόσο του άσθματος. Η αύξηση της επίπτωσης του άσθματος στην Αφρική, τη Λατινική Αμερική και περιοχές της Ασίας υποδεικνύει ότι το παγκόσμιο φορτίο του άσθματος βαίνει διαρκώς αυξανόμενο, αλλά οι διαφορές στην επίπτωση του άσθματος στις διάφορες περιοχές του πλανήτη αμβλύνονται. Ως προς δε τη θνητότητα της νόσου, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) εκτιμά ότι ετησίως χάνονται 15 εκατομμύρια προσαρμοσμένα για την αναπηρία χρόνια ζωής (DALYs) λόγω του άσθματος. Οι ετήσιοι θάνατοι από το

άσθμα διεθνώς υπολογίζονται στις 250.000 και η θνητότητα φαίνεται ότι δε συσχετίζεται απαραίτητα με την επίπτωση του άσθματος. Υπάρχουν ανεπαρκή δεδομένα για να προσδιορισθούν οι πιθανές αιτίες των περιγραφόμενων διαφορών στην επίπτωση του άσθματος τόσο μεταξύ διαφορετικών πληθυσμών όσο και μέσα στον ίδιο πληθυσμό.



Πηγή: Global Initiative For Asthma (GINA), Global Strategy For Asthma Management And Prevention, Updated 2008

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.1

Επίπτωση και Θνητότητα του ΒΑ

Οι κοινωνικοί και οικονομικοί παράγοντες είναι πολύ σημαντικοί για την κατανόηση του άσθματος και της αντιμετώπισής του, ιδωμένοι από τη σκοπιά του ασθενούς, από τη σκοπιά του επαγγελματία υγείας, αλλά και από τη σκοπιά των φορέων που πληρώνουν για τη φροντίδα υγείας. Η απουσία από το σχολείο και οι χαμένες εργατοώρες αναφέρονται ως ουσιώδεις κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες του άσθματος σε μελέτες από περιοχές της Ασίας, την Ινδία, τη Λατινική Αμερική, το Ηνωμένο Βασίλειο και τις ΗΠΑ.

Το κόστος του άσθματος σε χρηματικές μονάδες, όπως εκτιμάται σε διάφορα συστήματα υγείας, συμπεριλαμβανομένων αυτών του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ, είναι πολύ σημαντικό. Στις αναλύσεις για τις οικονομικές επιπτώσεις του

άσθματος πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τόσο τα άμεσα ιατρικά κόστη (εισαγωγές σε νοσοκομεία και κόστος των φαρμάκων) όσο και τα έμμεσα μη ιατρικά κόστη (χαμένες εργατοώρες, πρόωροι θάνατοι). Για παράδειγμα, το άσθμα είναι μία βασική αιτία απουσίας από την εργασία σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένων της Αυστραλίας, της Σουηδίας, του Ηνωμένου Βασιλείου και των ΗΠΑ. Η σύγκριση των συνεπειών του άσθματος σε διάφορες περιοχές οδηγεί σε ορισμένα ξεκάθαρα συμπεράσματα:

- Τα κόστη του άσθματος εξαρτώνται από το βαθμό που κάθε ασθενής ελέγχει τη νόσο του και αποφεύγει τις παροξύνσεις.
- Η θεραπεία της οξείας σοβαρής κρίσης άσθματος κοστίζει περισσότερο από τη συστηματική θεραπεία για το χρόνιο έλεγχο της νόσου.
- Οι μη ιατρικές οικονομικές επιπτώσεις του άσθματος είναι ουσιώδεις.
- Η αντιμετώπιση του άσθματος βάσει κατευθυντήριων οδηγιών μπορεί να βοηθήσει στην εξοικονόμηση πόρων.
- Το οικονομικό κόστος για την αντιμετώπιση του άσθματος μπορεί να είναι δυσβάσταχτο για τις οικογένειες.

Παρ' όλο που τόσο από την πλευρά του ασθενούς όσο και από την πλευρά της κοινωνίας το κόστος για τον έλεγχο του άσθματος φαίνεται υψηλό, το κόστος από μία μη σωστή θεραπεία του άσθματος είναι ακόμα υψηλότερο. Η σωστή θεραπεία της νόσου αποτελεί μια πρόκληση για τους ασθενείς, τους επαγγελματίες υγείας, τους υγειονομικούς οργανισμούς και τις κυβερνήσεις. Η συντονισμένη προσπάθεια όλων των ανωτέρω φορέων για τη βελτίωση του ελέγχου του άσθματος μπορεί να μειώσει σημαντικά τις συνέπειες του άσθματος σε παγκόσμιο επίπεδο.

Παθογένεια και Εκλυτικοί Παράγοντες

Το ΒΑ είναι ένα πολυπαραγοντικό και πολυγονιδιακό νόσημα. Φαίνεται δηλαδή ότι αφενός μεν υπάρχει γενετικό υπόστρωμα που προδιαθέτει στην εμφάνιση της νόσου, αφετέρου δε υπάρχουν περιβαλλοντικοί παράγοντες που προκαλούν γένεση των συμπτωμάτων και έκλυση παροξύνσεων. Οι μελέτες δείχνουν ότι το άσθμα είναι νόσημα με ανοσολογικό υπόβαθρο, το οποίο χαρακτηρίζεται από υπερευαισθησία των αεραγωγών. Οι βρόγχοι των ασθματικών αντιδρούν με βρογχόσπασμο και υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση σε ερεθίσματα που δεν είναι φυσιολογικά νοσογόνα, όπως τα αλλεργιογόνα, η άσκηση, ο κρύος αέρας, κ.α., αλλά και σε ερεθίσματα νοσογόνα, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις. Όταν εισπνέεται ένα αντιγόνο στο οποίο είναι ευαισθητοποιημένος ο ασθματικός ασθενής, αυτό προσκολλάται στη μεμβράνη των μαστοκυττάρων και

προκαλεί αποκοκκίωση και απελευθέρωση διάφορων μεταβιβαστών (κύριος εκπρόσωπος η ισταμίνη), που προκαλούν βρογχόσπασμο, αύξηση της διαπερατότητας των τριχοειδών, οίδημα και χημειοταξία φλεγμονωδών κυττάρων (ηωσινοφίλων, ουδετερόφιλων και T-λεμφοκυττάρων) στην περιοχή του προσβεβλημένου βρόγχου. Παράλληλα, το ίδιο αντιγόνο φαγοκυτταρώνεται από τα μακροφάγα και παρουσιάζεται στα T-λεμφοκύτταρα, που ενεργοποιούνται και εκκρίνουν μια σειρά κυτταροκινών, δηλαδή μεταβιβαστικών ουσιών που έχουν σαν αποτέλεσμα την επίταση και παράταση της φλεγμονής. Επιπλέον, διεγείρονται νευρικές απολήξεις, που εκκρίνουν νευρομεταβιβαστές και προκαλούν νευρογενή επίταση της φλεγμονής. Επειδή κάποιες απ' αυτές τις αντιδράσεις είναι ταχύτερες και άλλες είναι αργές, κλινικά το άσθμα χαρακτηρίζεται από μια οξεία πρώιμη φάση και μια επιβραδυνόμενη όψιμη αντίδραση, που είναι ιδιαίτερα εμφανής μετά από οξεία φυσική έκθεση ή πειραματική πρόκληση. Τη φλεγμονή ακολουθεί η προσπάθεια επουλώσεως. Όταν η φλεγμονή παρατείνεται, τότε και η προσπάθεια επουλώσεως είναι διαρκής και αυτό έχει σαν αποτέλεσμα διαταραχές της αρχιτεκτονικής των ιστών και μόνιμες στενώσεις.

Πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορεί να προκαλέσουν κρίση άσθματος. Ανάλογα με το εκλυτικό αίτιο που προκαλεί το άσθμα, αυτό μπορεί να χαρακτηριστεί ως εξωγενές ατοπικό (ύπαρξη ειδικού αλλεργιογόνου παράγοντα), επαγγελματικό (από ευαισθητοποίηση σε κάποιον παράγοντα στο χώρο εργασίας), άσθμα εκλυόμενο από ασπιρίνη, άσθμα μετά από άσκηση, άσθμα μετά από λοίμωξη, κ.α. Συνήθως περισσότεροι του ενός παραγόντων μπορεί να εκλύσουν ασθματική κρίση σε ένα άτομο. Απ' αυτούς άλλοι, όπως τα αλλεργιογόνα, οι λοιμώξεις και παράγοντες στο χώρο εργασίας, μπορεί να εκλύσουν άσθμα για πρώτη φορά (de novo) και λέγονται γενεσιουργοί, ενώ άλλοι, όπως η εισπνοή κρύου αέρα, δεν μπορούν να εκλύσουν άσθμα σε άτομα χωρίς προηγούμενο ιστορικό αλλά εκλύουν συμπτώματα σε άτομα που ήδη πάσχουν και λέγονται εκλυτικοί.

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα του ΒΑ περιλαμβάνει τα συμπτώματα της νόσου, που γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή και τον οδηγούν στην αναζήτηση ιατρικής φροντίδας, και τα σημεία της νόσου, που διαπιστώνονται από το γιατρό κατά την κλινική εξέταση.

Α) Συμπτώματα: Τα συμπτώματα του ΒΑ είναι δύσπνοια, συρίττουσα αναπνοή, αίσθημα βάρους ή σύσφιξης στο στήθος και βήχας. Ο βήχας μπορεί να είναι ξηρός ή να συνοδεύεται από απόχρεμψη κολλώδη και συχνά υπάρχουν βύσματα βλέννης. Τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά για το άσθμα, όμως μπορεί να επιτείνονται χαρακτηριστικά τη νύχτα, μετά από άσκηση ή μετά από λοιμώξεις και συχνά εμφανίζουν εποχιακή κατανομή. Η βαρύτητα των συμπτωμάτων ποικίλλει από πολύ ήπια έως πολύ σοβαρή και

τα συμπτώματα αυτά μπορεί να είναι επεισοδιακά με ελεύθερα μεσοδιαστήματα ή συνεχή με κυμαινόμενη βαρύτητα.

B) Κλινικά Σημεία: Τα κλινικά σημεία εξαρτώνται από τη βαρύτητα του άσθματος και μπορεί να λείπουν εντελώς. Τα συνηθέστερα ακροαστικά ευρήματα είναι μουσικοί εκπνευστικοί ή εισπνευστικοί και εκπνευστικοί ρόγχοι και σπανιότερα μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος. Σε κρίση άσθματος εμφανίζονται επίσης ταχύπνοια, χρήση των επικουρικών αναπνευστικών μυών, ταχυκαρδία. Σε πολύ σοβαρή κρίση άσθματος παρατηρούνται κυάνωση, σιωπηλός θώρακας, υπόταση, σύγχυση και τέλος κόμα.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Στη διαγνωστική προσέγγιση του ΒΑ το σημαντικότερο ρόλο έχει η λήψη ενός καλού ιστορικού, ενώ υποβοηθητικά δρουν ο λειτουργικός έλεγχος της αναπνοής, οι δερματικές αλλεργικές δοκιμασίες στα άτομα με ιστορικό ατοπίας, η ακτινογραφία θώρακα, διάφορες αιματολογικές εξετάσεις και η δοκιμασία πρόκλησης.

A) Ιστορικό: Το ιστορικό αποτελεί το σημαντικότερο διαγνωστικό εργαλείο στο ΒΑ. Επειδή τα συμπτώματα δεν είναι ειδικά αλλά χαρακτηρίζουν όλα τα νοσήματα του αναπνευστικού, ο τρόπος εμφάνισης των συμπτωμάτων έχει ιδιαίτερη σημασία για τη διάγνωση. Η νυχτερινή ή η εποχιακή επίταση και η διαλείπουσα εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι χαρακτηριστικές για το άσθμα.

B) Λειτουργικός Έλεγχος της Αναπνοής: Οι δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής είναι απαραίτητες τόσο για την επιβεβαίωση της διαγνώσεως όσο και για την παρακολούθηση της πορείας του ασθενούς και της ανταποκρίσεώς του στη θεραπεία. Δύο είναι οι ευρύτερα χρησιμοποιούμενες δοκιμασίες: η σπιρομέτρηση, ιδίως η μέτρηση του βίαια εκπνεόμενου όγκου στο 1ο δευτερόλεπτο (FEV1) και της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC), πριν και μετά από βρογχοδιαστολή και η μέτρηση της μέγιστης εκπνευστικής ροής (PEFR) με ροόμετρο. Οι ασθματικοί ασθενείς λόγω του βρογχόσπασμου εμφανίζουν στη σπιρομέτρηση μείωση του FEV1 και του λόγου FEV1/FVC, ενώ μπορεί και η FVC να είναι επηρεασμένη. Χαρακτηριστικά, ο FEV1 ή η FVC βελτιώνονται σημαντικά 10 λεπτά μετά τη βρογχοδιαστολή με χορήγηση εισπνεόμενου β2-διεγέρτη. Όμως, επειδή το άσθμα είναι νόσος με συμπτώματα κατά επεισόδια, η αναπνευστική λειτουργία μπορεί να είναι φυσιολογική. Η μέτρηση της PEFR με ροόμετρο είναι απλούστερη από τη σπιρομέτρηση και χρησιμοποιείται τόσο για τη διάγνωση όσο και για την παρακολούθηση του ασθενή στο σπίτι. Ο ασθενής μπορεί να φτιάξει ένα διάγραμμα, στο οποίο διακύμανση των τιμών >20% είναι διαγνωστική για το άσθμα. Οι μετρήσεις αυτές μπορούν να γίνουν όχι μόνο πριν και μετά από βρογχοδιαστολή, αλλά και πριν και μετά την έκθεση σε διάφορους παράγοντες, όπως

αλλεργιογόνα, ουσίες που υπάρχουν στον εργασιακό χώρο, η άσκηση ή ο κρύος αέρας, ώστε να επιβεβαιώσουν πιθανούς εκλυτικούς παράγοντες.

Γ) Δερματικές Αλλεργικές Δοκιμασίες: Οι δερματικές αλλεργικές δοκιμασίες γίνονται σε άτομα με ιστορικό ατοπίας για τη διαπίστωση πιθανών εκλυτικών αιτιών. Τα συνηθισμένα αλλεργιογόνα που δοκιμάζονται είναι τα ακάρεα της σκόνης του σπιτιού, οι γύρεις, τα σπόρια μυκήτων και το τρίχωμα κατοικιδίων (γάτας, σκύλου).

Δ) Αιματολογικές Εξετάσεις: Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σε μια κρίση άσθματος για την πιθανή συνύπαρξη αναπνευστικής λοίμωξης, ιογενούς ή μικροβιακής.

Ε) Ακτινογραφία Θώρακα: Είναι χρήσιμη τόσο για τη διαπίστωση σε μια κρίση άσθματος πιθανής συνυπάρχουσας αναπνευστικής λοίμωξης όσο και για τη διάγνωση επιπλοκών του άσθματος όπως είναι ο πνευμοθώρακας.

ΣΤ) Αέρια Αίματος: Είναι πολύ σημαντική εξέταση σε παρόξυνση άσθματος-η υπερκαπνία αποτελεί βαρύ προγνωστικό σημείο και σημαίνει ότι ο ασθενής πιθανό να χρειασθεί διασωλήνωση.

Ζ) Βρογχική Πρόκληση: Σε περίπτωση που χρειάζεται να επιβεβαιωθεί η διάγνωση του άσθματος αλλά ο ασθενής είναι ασυμπτωματικός κατά την εξέταση και η σπιρομέτρηση είναι φυσιολογική, μπορεί να γίνει μια ειδική εξέταση βρογχικής προκλήσεως. Σ' αυτή χορηγούνται μέσω εισπνοής μη ειδικές βρογχοσυσπαστικές ουσίες, όπως η ισταμίνη και η μεταχολίνη, και μετράται η δόση ή η συγκέντρωση του φαρμάκου που προκαλεί πτώση του FEV1 κατά 20%. Αν αυτή η δόση είναι χαμηλή, τότε ο ασθενής εμφανίζει βρογχική υπεραντιδραστικότητα και η διάγνωση του άσθματος είναι πολύ πιθανή. Βρογχική πρόκληση μπορεί να γίνει και με ειδικές ουσίες, όπως αλλεργιογόνα και παράγοντες του εργασιακού χώρου, ώστε να επιβεβαιωθεί η δράση τους ως εκλυτικών παραγόντων. Αυτές οι εξετάσεις είναι ιδιαίτερα χρήσιμες όταν αφορούν στο επαγγελματικό άσθμα και συζητείται η αλλαγή χώρου ή είδους εργασίας.

Σταδιοποίηση

Ανάλογα με τη βαρύτητα των συμπτωμάτων και τον επηρεασμό της αναπνευστικής λειτουργίας, το ΒΑ διακρίνεται σε διαλείπον και εμμένον, που με τη σειρά του διακρίνεται σε ήπιο εμμένον, μέτριο εμμένον και σοβαρό εμμένον άσθμα. Αυτή η σταδιοποίηση βασίζεται σε διάφορες παραμέτρους, όπως το πόσο συχνά είναι τα συμπτώματα του ασθενούς, πόσο επηρεάζουν τις καθημερινές του δραστηριότητες, κατά πόσο υπάρχουν ή όχι νυχτερινά συμπτώματα, πόσο συχνά κάνει παροξυσμούς, αν έχει ή όχι ανάγκη χρήσης βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων και κάθε πότε και το βαθμό

επηρεασμού του λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής. Στον Πίνακα 1.1 φαίνεται αυτή η σταδιοποίηση βάσει των διεθνών οδηγιών για το άσθμα, καθώς και τα φάρμακα που συνήθως απαιτούνται ανάλογα με το στάδιο για τη διατήρηση του άσθματος υπό έλεγχο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1

Σταδιοποίηση της Βαρύτητας του Άσθματος Βάσει Κλινικών Χαρακτηριστικών προ της Αγωγής

	Κλινικοί χαρακτήρες προ της αγωγής		Απαιτούμενα φάρμακα για διατήρηση ελέγχου
Βαθμίδα 4 Σοβαρή εμμένουσα νόσος	Συνεχή συμπτώματα Συχνοί παροξυσμοί Περιορισμός σωματικής δραστηριότητας	Συχνά νυχτερινά συμπτώματα PEF ή FEV ₁ ≤60% του αναμενόμενου Μεταβλητότητα >30%	Σύνθετο σχήμα ρυθμιστικών φαρμάκων: καθημερινή χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών, βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσεως και κορτικοστεροειδών από το στόμα, σε υψηλές δόσεις
Βαθμίδα 3 Μέτρια εμμένουσα νόσος	Καθημερινά συμπτώματα Παροξυσμοί που επηρεάζουν δραστηριότητες/ύπνο Καθημερινά εισπνοές β ₂ -αγωνιστών βραχείας δράσεως	Νυκτερινά συμπτώματα >1 φορά εβδομάδα PEF ή FEV ₁ >60% και <80% του αναμενόμενου Μεταβλητότητα >30%	Καθημερινή χρήση ρυθμιστικών φαρμάκων: χορήγηση εισπνεομένων στεροειδών και βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσεως (ειδικά για τον έλεγχο των νυχτερινών εκδηλώσεων)
Βαθμίδα 2 Ήπια εμμένουσα νόσος	Συμπτώματα >1 φορά την εβδομάδα αλλά όχι καθημερινά Παροξυσμοί με πιθανή επίδραση στις δραστηριότητες και τον ύπνο PEF ή FEV ₁	Νυκτερινά συμπτώματα >2 φορές τον μήνα ≥80% του αναμενόμενου μεταβλητότητα 20-30%	Χρήση ρυθμιστικών φαρμάκων μια φορά την ημέρα. Πιθανή προσθήκη βρογχοδιασταλτικών μακράς δράσεως στα αντιφλεγμονώδη (ειδικά για τον έλεγχο των νυχτερινών εκδηλώσεων)
Βαθμίδα 1 Διαλείπουσα νόσος	Συμπτώματα <1 φορά την εβδομάδα Σύντομοι παροξυσμοί (ώρες-λίγες ημέρες) Χωρίς συμπτώματα - Φυσιολογικές τιμές λειτουργικών παραμέτρων στα μεσοδιαστήματα	Νυκτερινά συμπτώματα <2 φορές το μήνα PEF ή FEV ₁ ≥80% του αναμενόμενου μεταβλητότητα <20%	Διακεκομμένη συμπτωματική αγωγή με βάση τις ανάγκες. Εισπνεόμενοι β ₂ -αγωνιστές βραχείας δράσεως. Στους παροξυσμούς η αγωγή υπαγορεύεται από τη βαρύτητα, μπορεί να χρειάζονται κορτικοστεροειδή από το στόμα

Πηγή: «Παθολογία από το ΔΕΠ του Τομέα Παθολογίας», Αθήνα 2002

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η ανωτέρω σταδιοποίηση έχει σημασία για τη λήψη θεραπευτικών αποφάσεων κατά την αρχική εκτίμηση ενός ασθενούς, αλλά δεν μπορεί να προβλέψει την ανταπόκρισή του στη θεραπεία. Ωστόσο, η σοβαρότητα του άσθματος εξαρτάται τόσο από τη βαρύτητα της υποκείμενης νόσου όσο και από την ανταπόκρισή της στη θεραπεία. Επομένως, ένας ασθενής μπορεί στην πρώτη εκδήλωση του άσθματός του να έχει σοβαρά συμπτώματα και μεγάλη απόφραξη των αεραγωγών και να καταταχθεί για αυτόν το λόγο στην κατηγορία του Σοβαρού Εμμένουτος Άσθματος, αλλά να ανταποκριθεί πλήρως στη θεραπεία και να μεταπέσει έτσι στην κατηγορία του Μέτριου Εμμένουτος Άσθματος. Για αυτόν το λόγο, πέρα από την αρχική

εκτίμηση της βαρύτητας του άσθματος χρειάζεται περιοδική εκτίμηση των ασθενών για το κατά πόσο καταφέρνουν να διατηρούν τη νόσο τους υπό έλεγχο.

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Ο στόχος κατά την αντιμετώπιση του άσθματος είναι ο κλινικός έλεγχος της νόσου. Ο κλινικός έλεγχος του ΒΑ περιλαμβάνει: εξάλειψη των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της ημέρας (συμπτώματα <2 φορές την εβδομάδα ή και λιγότερο), κανέναν περιορισμό στις καθημερινές δραστηριότητες (συμπεριλαμβανομένης της δυνατότητας για άσκηση), καθόλου νυχτερινά συμπτώματα ή αφύπνιση λόγω του άσθματος, φυσιολογική ή σχεδόν φυσιολογική αναπνευστική λειτουργία, εξάλειψη της ανάγκης για χρήση ανακουφιστικής θεραπείας (βρογχοδιασταλτικών) (2 φορές την εβδομάδα ή και λιγότερο) και καθόλου παροξυσμούς.

Από τη στιγμή της διάγνωσης του άσθματος είναι πολύ σημαντικό να αναγνωρισθούν τα εκλυτικά αίτια και να συστηθεί αποφυγή τους. Αυτό συχνά μπορεί να είναι δύσκολο και να σημαίνει αλλαγή εργασίας ή απομάκρυνση ενός αγαπημένου κατοικίδιου. Επίσης, πρέπει γενικά να αποφεύγονται ορισμένα φάρμακα, όπως π.χ. οι β-ανταγωνιστές, που προκαλούν βρογχόσπασμο, ενώ η ασπιρίνη και τα άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη πρέπει να αποφεύγονται από τα άτομα με ευαισθησία σ' αυτά. Τέλος, συνιστώνται συγκεκριμένες προφυλάξεις, π.χ. η φυσική άσκηση να ξεκινά και να σταματά αργά και όχι απότομα, εμβολιασμός με το αντιγριπικό εμβόλιο κάθε φθινόπωρο, κ.ά.

Μερικές φορές, στο διαλείπον άσθμα, η αποφυγή και μόνο των εκλυτικών παραγόντων αρκεί για να εξαλειφθούν τα συμπτώματα και δεν χρειάζεται συνεχής φαρμακευτική αγωγή. Στις περισσότερες περιπτώσεις, όμως, η φαρμακοθεραπεία είναι απαραίτητη. Τα φάρμακα για τη θεραπεία του άσθματος διακρίνονται σε φάρμακα για τον έλεγχο των συμπτωμάτων και φάρμακα για την ανακούφιση των συμπτωμάτων. Εκτενέστερη αναφορά σ' αυτά γίνεται στο επόμενο κεφάλαιο.

1.3 Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Για πολλά χρόνια ο ορισμός της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ) περιελάμβανε τους ορισμούς της χρόνιας βρογχίτιδας και του εμφυσήματος. Η χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται με κλινικά ευρήματα, ενώ το εμφύσημα ορίζεται με παθολογοανατομικά ευρήματα.

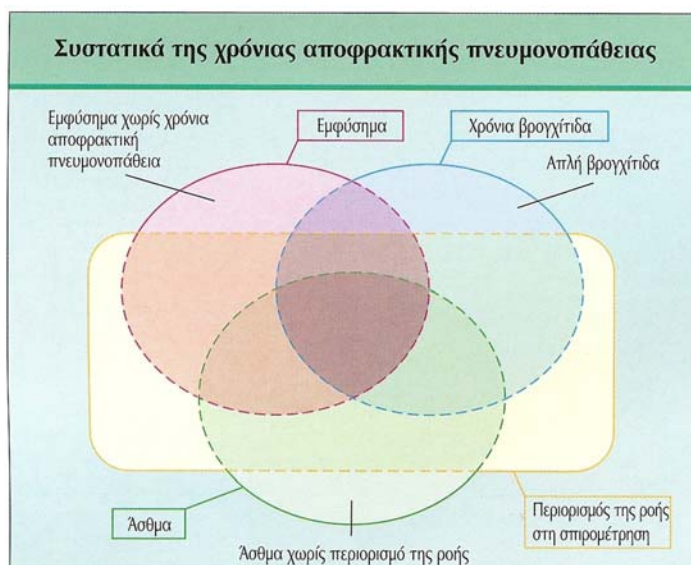
Σαν χρόνια βρογχίτιδα ορίζεται η αυξημένη παραγωγή βλέννης από το κατώτερο αναπνευστικό σύστημα, που εκδηλώνεται κλινικά σαν επίμονος παραγωγικός βήχας τις περισσότερες ημέρες τριών τουλάχιστον συνεχών μηνών και για δύο τουλάχιστον συνεχή χρόνια. Άλλα νοσήματα που επίσης χαρακτηρίζονται από αυξημένη απόχρεμψη (π.χ. φυματίωση, καρκίνος πνεύμονα, βρογχιεκτασίες, κ.λπ.) πρέπει να έχουν αποκλεισθεί. Η χρόνια βρογχίτιδα μπορεί να είναι απλή, όταν υπάρχει μόνο απόχρεμψη χωρίς λειτουργική βλάβη ή αποφρακτική, όταν συνοδεύεται από μόνιμη και μερικώς αντιστρεπτή στένωση των αεραγωγών, με αποτέλεσμα ελάττωση της ροής του αέρα και μείωση του FEV1 στη σπιρομέτρηση.

Σαν εμφύσημα ορίζεται η μόνιμη παθολογική διάταξη των αεροφόρων χώρων που βρίσκονται πέραν των τελικών βρογχιολίων, μετά καταστροφής των τοιχωμάτων τους και χωρίς την παρουσία ινώσεως. Η απλή υπερδιάταση αυτών των αεροχώρων δε θεωρείται πλέον σήμερα ως κριτήριο εμφυσήματος, αλλά τονίζεται και πάλι ότι το βασικό κριτήριο για να γίνει διάγνωση του πνευμονικού εμφυσήματος είναι η καταστροφή των μεσοκυψελιδικών διαφραγμάτων.

Χρόνια βρογχίτιδα και εμφύσημα συνήθως συνυπάρχουν και δεν είναι δυνατό να διαχωρισθούν εύκολα εν ζωή. Σε μερικούς ασθενείς επικρατούν η συμπτωματολογία και τα κλινικοεργαστηριακά ευρήματα του εμφυσήματος ενώ σ' άλλους αυτά της χρόνιας βρογχίτιδας, οπότε αναφέρονται ως καθ' υπεροχήν εμφύσημα ή καθ' υπεροχήν χρόνια βρογχίτιδα. Λόγω του ότι αυτές οι δύο καταστάσεις συνήθως συνυπάρχουν, με κοινό γνώρισμα τον περιορισμό της ροής του αέρα, έχει επικρατήσει διεθνώς ο όρος Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ). Στον όρο αυτό περιλαμβάνεται όμως και άλλη μία νοσολογική οντότητα, η χρόνια ασθματική βρογχίτιδα, της οποίας η συμπτωματολογία είναι παρόμοια μ' αυτή της χρόνιας βρογχίτιδας, χαρακτηρίζεται όμως παθολογοανατομικά από ηωσινοφιλική κυρίως διήθηση του βλεννογόνου των βρόγχων, όπως δηλαδή συμβαίνει στο άσθμα, έχει μικρότερη ανταπόκριση στη βρογχοδιαστολή από το άσθμα, ενώ υπάρχει χρόνιος βρογχόσπασμος που σχεδόν ουδέποτε υποχωρεί πλήρως.

Το 2003, από την Παγκόσμια Πρωτοβουλία για τη ΧΑΠ (GOLD), σε συνεργασία με το Εθνικό Ινστιτούτο Καρδιάς, Πνευμόνων και Αίματος (NHBLI) των ΗΠΑ και τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η ΧΑΠ ορίστηκε ως η νοσολογική κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ροή αέρα στους αεραγωγούς και η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Αυτή η μείωση της ροής του αέρα συνήθως είναι προοδευτική και σχετίζεται με μια παθολογική φλεγμονώδη αντίδραση των πνευμόνων σε τοξικά σωματίδια ή αέρια. Σ' αυτόν τον ορισμό, ενώ αναφέρονται η μη αναστρεψιμότητα της απόφραξης των αεραγωγών και η μείωση της ροής του αέρα στους αεραγωγούς, δεν αναφέρονται η χρόνια βρογχίτιδα και το εμφύσημα. Επίσης, αναφέρεται ο συσχετισμός της αποφράξεως των αεραγωγών με μια παθολογική φλεγμονώδη αντίδρασή τους σε τοξικά σωματίδια ή αέρια, σε μια προσπάθεια να συμπεριληφθούν στον ορισμό της νόσου οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί και τα αίτια ή οι συμβάλλοντες παράγοντες.

Όπως γίνεται εμφανές από τους ορισμούς και την περιγραφή του Βρογχικού Άσθματος και της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας, πολλές φορές, ο κλινικός ιατρός δεν μπορεί να θέσει την ακριβή διάγνωση της χρόνιας βρογχίτιδας, του εμφύσηματος ή του άσθματος βάσει των ορισμών που έχουν δοθεί για αυτά τα τρία αποφρακτικά νοσήματα των πνευμόνων, επειδή οι ασθενείς εμφανίζουν κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά και των δύο ή και των τριών αυτών νοσημάτων. Υπάρχουν δηλαδή ποικίλοι τύποι αλληλοεπικάλυψης μεταξύ αυτών των καταστάσεων.



Πηγή: «Κλινική Πνευμονολογία», Richard Alberts-Stephen Spiro-James Jett, Αθήνα 2004

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.2

Συστατικά της ΧΑΠ

Στο Διάγραμμα 1.2, που παριστάνει γραφικά αυτή την αλληλοεπικάλυψη, ο κάθε κύκλος αντιπροσωπεύει μια νοσολογική οντότητα. Το τετράγωνο αντιπροσωπεύει τον περιορισμό της ροής του αέρα, όπως διαπιστώνεται σε μια εκπνευστική μανούβρα για τον προσδιορισμό της βίαιης ζωτικής χωρητικότητας (FVC). Η σκιασμένη περιοχή αντιστοιχεί σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί ότι πάσχουν από ΧΑΠ. Όπως προκύπτει από το ανωτέρω διάγραμμα, ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει εμφύσημα χωρίς ΧΑΠ (π.χ. ένας ασθενής με φυσαλίδες στην ακτινογραφία θώρακα, αλλά χωρίς περιορισμό της ροής). Ανάλογα, ένας ασθενής μπορεί να εμφανίζει παραγωγικό βήχα με φυσιολογική σπιρομέτρηση (μια απλή βρογχίτιδα). Τέλος, ένας ασθματικός μπορεί να μην εμφανίζει περιορισμό της ροής αέρα και να διαγιγνώσκεται μόνο με μια δοκιμασία βρογχικής πρόκλησης.

Μολονότι η μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με ΧΑΠ που ζητάνε ιατρική φροντίδα έχουν έναν συνδυασμό χρόνιας βρογχίτιδας, εμφύσηματος και περιορισμού της ροής του αέρα, είναι σημαντικό ότι αρκετοί ασθενείς μπορεί να έχουν εμφύσημα ή χρόνια

βρογχίτιδα χωρίς περιορισμό της ροής του αέρα, ενώ και ο περιορισμός της ροής του αέρα μπορεί να παρουσιαστεί και σε άλλες καταστάσεις εκτός του άσθματος και της ΧΑΠ (π.χ. απόφραξη ανώτερων αεραγωγών, τραχειομαλακία). Οι περισσότεροι ασθενείς με άσθμα έχουν σημαντικά αναστρέψιμη στένωση των αεραγωγών και ανταποκρίνονται καλά στην εισπνεόμενη και συστηματική αντιφλεγμονώδη θεραπεία, συνεπώς δεν έχουν ΧΑΠ. Η μικρή μειοψηφία των ασθματικών που αναπτύσσουν ελάχιστα αναστρέψιμο περιορισμό της ροής του αέρα θεωρούνται ότι έχουν ΧΑΠ και θεραπεύονται ως τέτοιοι. Μια επιπλέον υποομάδα είναι οι ασθενείς που έχουν χρόνια βρογχίτιδα που σχετίζεται με το κάπνισμα και κάποιο βαθμό σταθερού περιορισμού της ροής του αέρα και οι οποίοι αναπτύσσουν μια εκσεσημασμένη απότομη αύξηση στην έκταση του περιορισμού της ροής του αέρα σε συνδυασμό με επεισόδια οξείας βρογχίτιδας. Αυτοί οι ασθενείς κατατάσσονται ως πάσχοντες από ασθματική βρογχίτιδα, έχουν χρόνια βρογχόσπασμο, ο οποίος σχεδόν ουδέποτε υποχωρεί πλήρως, ανταποκρίνονται στη βρογχοδιαστολή, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τους αμιγώς ασθματικούς και μερικοί ερευνητές προτείνουν ότι μπορεί να έχουν ταυτόχρονα άσθμα και ΧΑΠ.

Επίπτωση και Κοινωνικές και Οικονομικές Συνέπειες της ΧΑΠ

Η ΧΑΠ είναι σημαντική αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας παγκοσμίως και έχει ουσιώδεις κοινωνικές και οικονομικές συνέπειες με ένα φορτίο διαρκώς αυξανόμενο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ αντιπροσωπεύουν ένα μεγάλο μέρος των νοσηλευόμενων ασθενών (περίπου 12% του συνόλου των εισαγωγών σε παθολογικές κλινικές) και των εξωτερικών ασθενών για τους πνευμονολόγους.

Οι εκτιμήσεις για την επίπτωση της ΧΑΠ διαφέρουν ανάλογα με τους ορισμούς και τα κριτήρια που χρησιμοποιούνται. Οι ακριβέστερες είναι οι εκτιμήσεις που βασίζονται στην παρουσία περιορισμού της ροής του αέρα, καθώς τόσο οι αναφορές από ασθενείς βάσει των συμπτωμάτων τους όσο και οι διαγνώσεις από κλινικούς ιατρούς έχουν μειωμένη ευαισθησία και ειδικότητα. Ένας λόγος $FEV_1/FVC < 70\%$ μετά βρογχοδιαστολή, σε συνδυασμό με έναν $FEV_1 < 80\%$ του προβλεπόμενου, σε ένα άτομο με βήχα, απόχρεμψη ή δύσπνοια και έκθεση στους παράγοντες κινδύνου, επιβεβαιώνει τη διάγνωση.

Τα καλύτερα δεδομένα που είναι προς το παρόν διαθέσιμα για την επίπτωση της ΧΑΠ προέρχονται από τη μελέτη NHANES III, μια μεγάλη εθνική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στις ΗΠΑ το διάστημα 1988-1994. Στις ΗΠΑ, για τα άτομα ηλικίας 25-75 ετών, η εκτιμώμενη επίπτωση της ήπιας ΧΑΠ (οριζόμενης ως $FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \geq 80\%$ του προβλεπόμενου) ήταν 6,9% και της μέτριας ΧΑΠ (οριζόμενης ως $FEV_1/FVC < 70\%$ και $FEV_1 \leq 80\%$ του προβλεπόμενου) ήταν 6,6%. Η επίπτωση τόσο της ήπιας όσο και της μέτριας ΧΑΠ ήταν υψηλότερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες,

στους Λευκούς σε σχέση με τους Μαύρους και αυξανόταν απότομα με την ηλικία. Στη μελέτη NHANES III η εκτιμώμενη επίπτωση της ΧΑΠ (οριζόμενη ως η παρουσία περιορισμού της ροής του αέρα) ήταν 14,2% στους λευκούς άρρενες εν ενεργεία καπνιστές, 6,9% στους πρώην καπνιστές και 3,3% στους μη καπνιστές. Στις λευκές γυναίκες η επίπτωση της ΧΑΠ ήταν 13,6% στις καπνίστριες, 6,8% στις πρώην καπνίστριες και 3,1% στις μη καπνίστριες.

Λιγότερο από το 50% των ασθενών με ΧΑΠ (οριζόμενη ως η παρουσία περιορισμού της ροής του αέρα) έχουν διαγνωσμένη από γιατρό ΧΑΠ και περιέργως αυτό δεν ισχύει μόνο για την ήπια μορφή της νόσου. Η ΧΑΠ, δηλαδή, συνήθως διαγιγνώσκεται όταν πλέον είναι κλινικά προφανής και σε προχωρημένο στάδιο, με αποτέλεσμα να υποεκτιμάται σε μεγάλο βαθμό η επίπτωσή της.

Τα δεδομένα που αφορούν στη νοσηρότητα περιλαμβάνουν τις επισκέψεις σε γιατρούς, την προσέλευση στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών και τις νοσηλείες. Οι βάσεις δεδομένων σε σχέση με τη ΧΑΠ ως προς αυτές τις παραμέτρους συνήθως είναι δυσκολότερα διαθέσιμες και λιγότερο αξιόπιστες από τις αντίστοιχες που αφορούν στη θνητότητα. Τα περιορισμένα δεδομένα που είναι διαθέσιμα υποδεικνύουν ότι η νοσηρότητα λόγω της ΧΑΠ αυξάνει με την ηλικία και είναι μεγαλύτερη στους άνδρες απ' ό,τι στις γυναίκες. Ο κίνδυνος των εισαγωγών στα νοσοκομεία αυξάνει όσο εκπίπτει η αναπνευστική λειτουργία και όταν είναι παρόντα χρόνια συμπτώματα από το αναπνευστικό. Τα ποσοστά εισαγωγών στο νοσοκομείο είναι επίσης αυξημένα σε ασθενείς χαμηλότερης κοινωνικοοικονομικής θέσης. Η νοσηρότητα είναι πιθανό να αυξηθεί στο παρελθόν, όχι μόνο λόγω αλλαγών στις καπνιστικές συνήθειες, αλλά και λόγω γήρανσης των πληθυσμών.

Τα δεδομένα που αφορούν στη θνητότητα της ΧΑΠ επίσης είναι ανακριβή λόγω της έλλειψης ενός γενικά αποδεκτού και χρησιμοποιούμενου ορισμού για τη νόσο. Τα ποσοστά θανάτου από ΧΑΠ είναι πολύ χαμηλά σε ηλικίες κάτω των 45 και αυξάνονται απότομα με την ηλικία. Η ΧΑΠ είναι η τέταρτη σε σειρά αιτία θανάτου παγκοσμίως και υπολογίζεται ότι έως το 2020 θα αποτελεί την τρίτη κατά σειρά αιτία θανάτου. Πρόσφατα, η σημαντικότερη αλλαγή υπήρξε η τεράστια αύξηση την τελευταία 20ετία στα ποσοστά θανάτων από ΧΑΠ στις γυναίκες στις ΗΠΑ από 20,1 ανά 100.000 το 1980 σε 56,7 ανά 100.000 το 2000. Συγκριτικά, στους άνδρες η αντίστοιχη μεταβολή ήταν από 73 ανά 100.000 το 1980 σε 82,6 ανά 100.000 το 2000.

Ως προς τις οικονομικές επιπτώσεις της ΧΑΠ, η ΧΑΠ ως νόσος κοστίζει περισσότερο από το άσθμα. Τα άμεσα κόστη της ΧΑΠ συνίστανται στην αξία των πόρων του συστήματος υγείας που αφιερώνονται στη διάγνωση και τη θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Τα έμμεσα κόστη περιλαμβάνουν τις επιπτώσεις σε χρηματικές μονάδες από την αναπηρία, τις χαμένες εργατοώρες, τους πρόωρους θανάτους και τα οικογενειακά έξοδα που προκύπτουν από τη νόσο. Όταν γίνεται σύγκριση του ιατρικού κόστους της ΧΑΠ μεταξύ χωρών για τις οποίες υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα, προκύπτουν εντυπωσιακές ομοιότητες. Με προσαρμογή σε τιμή αμερικάνικου δολαρίου όπως αυτή

διαμορφωνόταν το 1993, τα κατά κεφαλήν κόστη (στο σύνολο του πληθυσμού) είναι \$65 για το Ηνωμένο Βασίλειο, \$60 για τη Σουηδία και \$87 για τις ΗΠΑ. Ο επιμερισμός του κόστους, ωστόσο, διαφέρει στις διάφορες χώρες. Στις ΗΠΑ, για παράδειγμα, περίπου το 75% του κόστους για τη ΧΑΠ είναι για υπηρεσίες που σχετίζονται με τις παροξύνσεις, όπως οι νοσηλείες.

Παράγοντες Κινδύνου - Παθοφυσιολογία

Η κύρια αιτία της ΧΑΠ είναι, πέραν πάσης αμφιβολίας, το κάπνισμα. Οι περισσότεροι ασθενείς με ΧΑΠ είναι ή υπήρξαν καπνιστές. Περιέργως, μόνο 15-20% των καπνιστών αναπτύσσουν τη νόσο. Οι καπνιστές πούρων ή πίπας έχουν μικρότερο κίνδυνο αναπτύξεως της νόσου από τους καπνιστές τσιγάρων, αλλά ο κίνδυνος είναι πάντα μεγαλύτερος αυτού των μη καπνιστών. Αν και ο ακριβής παθογενετικός μηχανισμός της νόσου παραμένει αδιευκρίνιστος, για το εμφύσημα ενοχοποιείται η ανισορροπία μεταξύ διάφορων ενζύμων (πρωτεασών και αντιπρωτεασών) που δρουν στον πνεύμονα. Η υπεροχή των πρωτεασών, που την προκαλεί η εισπνοή καπνού, καταλήγει σε καταστροφή των ελαστικών ινών του κυψελιδικού τοιχώματος. Οι αντιπρωτεάσες ασκούν προστατευτική επίδραση στον πνεύμονα και όταν ελλείπουν για κληρονομικούς λόγους (συγγενής έλλειψη α1-αντιθρυψίνης), επίσης εμφανίζονται πρώιμα αλλοιώσεις εμφυσήματος. Όσον αφορά στη χρόνια βρογχίτιδα, το κάπνισμα έχει πάλι αιτιολογική συσχέτιση με τη νόσο, καθώς ο ερεθισμός του βρογχικού δέντρου από τον καπνό αυξάνει την παραγωγή βλέννης, με υπερτροφία των βλεννοεκκριτικών αδένων και υπερτροφία των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, προκαλώντας έτσι στένωση των αεραγωγών και περιορισμό της ροής του αέρα. Πέραν του καπνού, η οξεία ή χρόνια έκθεση σε σκόνης, τοξικά αέρια, ατμοσφαιρική ρύπανση και οι λοιμώξεις του αναπνευστικού (ιδίως κατά την παιδική ηλικία) έχουν ενοχοποιηθεί ως αίτια.

Ως προς την παθοφυσιολογία της νόσου, το βασικό χαρακτηριστικό είναι η χρόνια στένωση των αεραγωγών, που συμβαίνει μέσω διάφορων μηχανισμών: 1) άθροιση πολλών και πηκτών εκκριμάτων στον αυλό των βρόγχων, 2) σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων και φλεγμονή με οίδημα του τοιχώματός τους και 3) καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος (π.χ. στο εμφύσημα μειώνονται οι ελκτικές δυνάμεις που κρατούν τους αεραγωγούς ανοιχτούς). Η χρόνια στένωση των αεραγωγών έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των αντιστάσεων των αεραγωγών και την υπερδιάταση των πνευμόνων λόγω παγίδευσης αέρα περιφερικά, οδηγώντας έτσι σε υπέρμετρη αύξηση του έργου της αναπνοής. Επιπλέον, στη ΧΑΠ υπάρχει ανομοιογένεια αερισμού - αιμάτωσης, με αποτέλεσμα διαταραχή στην οξυγόνωση (μείωση του οξυγόνου στο αίμα, υποξαιμία) και διαταραχή στον κυψελιδικό αερισμό (υποαερισμό, που οδηγεί σε αύξηση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα, υπερκαπνία).

Κλινική Εικόνα

Η κλινική εικόνα της ΧΑΠ περιλαμβάνει τα συμπτώματα της νόσου, που γίνονται αντιληπτά από τον ασθενή, και τα σημεία της νόσου, που διαπιστώνονται από το γιατρό κατά την αντικειμενική εξέταση.

Α) Συμπτώματα: Ο τυπικός ασθενής με ΧΑΠ προσέρχεται αισθανόμενος δύσπνοια ή συμπτωματολογία λοίμωξης του αναπνευστικού. Ένα λεπτομερές ιστορικό αποκαλύπτει μέτριου βαθμού δύσπνοια προσπάθειας, που έχει επιδεινωθεί ύπουλα με την πάροδο αρκετών ετών. Ο ασθενής συνήθως βρίσκεται στην 6η ή 7η δεκαετία της ζωής του και έχει μακροχρόνιο ιστορικό καπνιστή. Συνήθως συνυπάρχει βήχας, ο οποίος σπάνια είναι έντονος και εξαντλητικός. Η συνεχής παραγωγής απόχρεμψης είναι κύριο χαρακτηριστικό της χρόνιας βρογχίτιδας. Άλλες εκδηλώσεις που εμφανίζονται αργά στην πορεία της νόσου (π.χ. οιδήματα κάτω άκρων, πρωινή κεφαλαλγία, λήθαργος, σύγχυση) συνήθως παριστούν επιπλοκές.

Χρήσιμη για την περιγραφή της κλινικής εικόνας είναι και η διάκριση των ασθενών με ΧΑΠ βάσει κλινικών χαρακτηριστικών σε δύο ομάδες: την ομάδα Α («ροδαλός ασθμαίων: pink puffer»), που θεωρούνται ως καθ' υπεροχήν εμφυσηματικοί και έχουν ελάχιστη απόχρεμψη, παρουσιάζουν απώλεια βάρους, η δύσπνοιά τους είναι σοβαρότατη και δυσανάλογη της υποξαιμίας τους και κάνουν υπερκαπνία μόνο στα τελικά στάδια της νόσου, και την ομάδα Β («μπλε πληθωρικός: blue bloater»), που θεωρούνται ως καθ' υπεροχήν χρόνιαι βρογχιτιδικοί και έχουν για πολλά χρόνια παραγωγικό βήχα με βλεννοπυώδη απόχρεμψη, συρίττουσα αναπνοή, κυάνωση, δύσπνοια, συχνές λοιμώξεις του αναπνευστικού, ιδίως το χειμώνα, παρουσιάζουν μεγάλη υποξαιμία αλλά η δύσπνοιά τους είναι δυσανάλογη της υποξαιμίας τους, έχουν ίσως υπερκαπνία και στην πορεία της νόσου τους εκδηλώνουν δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Στην πράξη, πάντως, η πλειονότητα των ασθενών με ΧΑΠ, ανεξάρτητα από τον κλινικό τύπο (Α ή Β), εμφανίζουν μικτή παθολογοανατομική εικόνα.

Β) Φυσική Εξέταση: Στην ακρόαση η εξέταση του θώρακα συνήθως αποκαλύπτει μείωση του αναπνευστικού ψιθυρίσματος, εκπνευστικό συριγμό και παράταση εκπνοής. Σε μέτρια ή σοβαρή στένωση των αεραγωγών ο ασθενής παρουσιάζει υπερδιάταση, που εκδηλώνεται με αύξηση της προσθιοπίσθιας διαμέτρου του θώρακα (πιθοειδής θώραξ) και ήχο υπερσαφή τυμπανικό στην επίκρουση. Σημεία πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας (διόγκωση των τραχηλικών φλεβών, ηπατομεγαλία, περιφερικά οιδήματα) απαντώνται σε ασθενείς με μακροχρόνια υποξαιμία, οι οποίοι τότε έχουν κακή πρόγνωση.

Διαγνωστική Προσέγγιση

Η διάγνωση της ΧΑΠ πρέπει να συμπεριλαμβάνεται στη διαφορική διάγνωση σε κάθε ασθενή άνω των 40 που έχει δύσπνοια, χρόνια βήχα ή χρόνια απόχρεμψη και/ή ιστορικό έκθεσης στους παράγοντες κινδύνου για τη νόσο (ιδίως στο κάπνισμα). Υποβοηθητικό ρόλο στη διαγνωστική προσέγγιση έχουν η ακτινογραφία θώρακα, οι λειτουργικές δοκιμασίες της αναπνοής, τα αέρια αίματος και οι αιματολογικές εξετάσεις.

Α) Ακτινογραφία Θώρακα: Η ακτινογραφία θώρακα αναδεικνύει υπερδιαφάνεια, μεγάλους πνεύμονες (υπερδιάταση), επιπεδωμένο διάφραγμα και σταγονοειδή καρδιά. Ενώ είναι χρήσιμη για την επιβεβαίωση της διαγνώσεως, είναι μη ειδική, γιατί παρόμοια εικόνα έχουμε και στο άσθμα, τις βρογχιεκτασίες και την κυστική ίνωση. Επιπλέον, δεν αντανακλά πάντα τη σοβαρότητα ή / και την έκταση της νόσου.

Β) Λειτουργικές Δοκιμασίες της Αναπνοής: Αυτές οι δοκιμασίες είναι εξαιρετικά βοηθητικές στη διάγνωση, στην εκτίμηση της σοβαρότητας της νόσου, στην ανίχνευση αναστρεψιμότητας της στένωσης των αεραγωγών και έχουν προγνωστική αξία. Η απλή σπιρομέτρηση αποκαλύπτει μειωμένες τιμές στην FVC και στον FEV1. Ο λόγος FEV1/FVC είναι επίσης μειωμένος και υποδηλώνει στένωση των αεραγωγών. Αν και η πλειονότητα των ασθενών δεν ανταποκρίνονται σημαντικά στη βρογχοδιαστολή (μεταβολή του FEV1 \geq 12%), εντούτοις, 20% περίπου των ασθενών έχουν κάποιο βαθμό ανταπόκρισης στη λήψη βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Οι στατικοί όγκοι και χωρητικότητες (TLC, FRC, RV) είναι συνήθως παράλληλα αυξημένοι, ιδίως στο εμφύσημα. Επίσης, η μέτρηση της διαχυτικής ικανότητας (DLCO ή TLCO) επιτρέπει τη διάκριση μεταξύ εμφυσήματος, όπου η διαχυτική ικανότητα ανευρίσκεται μειωμένη, και χρόνιας βρογχίτιδας/άσθματος, όπου η διαχυτική ικανότητα ανευρίσκεται φυσιολογική ή αυξημένη.

Γ) Αέρια Αίματος: Τα αέρια αίματος είναι σημαντική εξέταση σε παρόξυνση ΧΑΠ, ωστόσο, δεν συσχετίζονται καλά με τη βαρύτητα της νόσου.

Δ) Αιματολογικές Εξετάσεις: Οι αιματολογικές εξετάσεις μπορούν να παρέχουν πληροφορίες σε παρόξυνση ΧΑΠ για την πιθανή συνύπαρξη αναπνευστικής λοίμωξης, ιογενούς ή μικροβιακής.

Σταδιοποίηση - Πρόγνωση

Η σταδιοποίηση της ΧΑΠ βάσει των οδηγιών της GOLD γίνεται ως ακολούθως:

Στάδιο I: Ήπια ΧΑΠ - Ήπιος περιορισμός της ροής του αέρα ($FEV1/FVC < 70\%$, $FEV1 \geq 80\%$ του προβλεπόμενου) και ενίοτε, αλλά όχι πάντα, χρόνιος βήχας και απόχρεμψη. Σ' αυτό το στάδιο το άτομο ίσως να μη γνωρίζει ότι η αναπνευστική λειτουργία του έχει διαταραχθεί.

Στάδιο II: Μέτρια ΧΑΠ - Επιδείνωση του περιορισμού της ροής του αέρα ($FEV1/FVC < 70\%$, $50\% \leq FEV1 < 80\%$ του προβλεπόμενου), με δύσπνοια που χαρακτηριστικά εμφανίζεται στην προσπάθεια. Σ' αυτό το στάδιο συνήθως είναι που οι ασθενείς θα αναζητήσουν ιατρική φροντίδα λόγω χρόνιων αναπνευστικών συμπτωμάτων ή παρόξυνσης της νόσου τους.

Στάδιο III: Σοβαρή ΧΑΠ - Περαιτέρω επιδείνωση του περιορισμού της ροής του αέρα ($FEV1/FVC < 70\%$, $30\% \leq FEV1 < 50\%$ του προβλεπόμενου), με μεγαλύτερη δύσπνοια, μειωμένη ικανότητα για άσκηση και επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής του ασθενούς.

Στάδιο IV: Πολύ σοβαρή ΧΑΠ - Σοβαρός περιορισμός της ροής του αέρα ($FEV1/FVC < 70\%$, $FEV1 < 30\%$ του προβλεπόμενου ή $FEV1 < 50\%$ του προβλεπόμενου μαζί με χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια). Ένας ασθενής μπορεί να έχει πολύ σοβαρή (σταδίου IV) ΧΑΠ ακόμα και αν $FEV1 > 30\%$ του προβλεπόμενου, όταν συνυπάρχει χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια. Σ' αυτό το στάδιο η ποιότητα ζωής παραβλάπτεται σημαντικά και οι παροξύνσεις μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή.

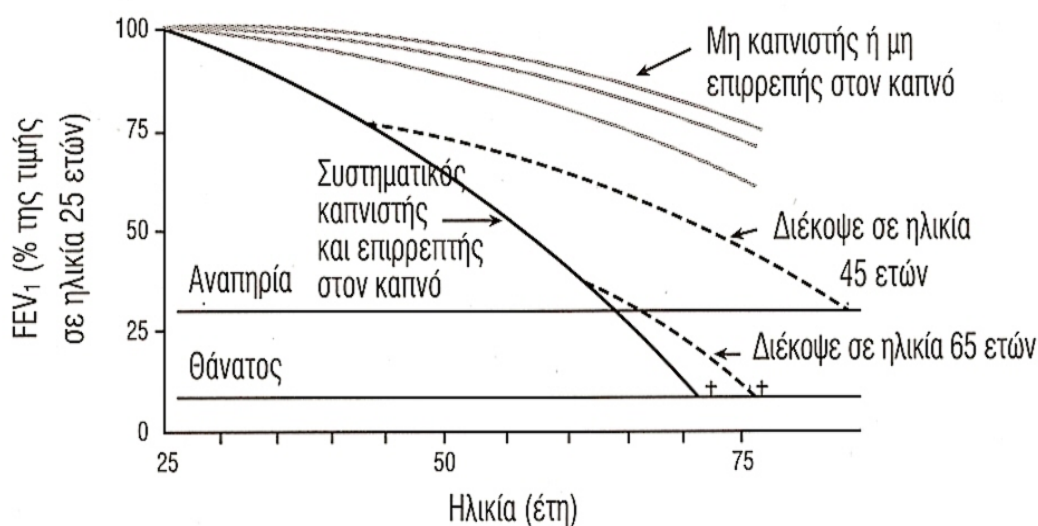
Η φυσική πορεία της νόσου είναι πολυποίκιλη. Ο καλύτερος προγνωστικός δείκτης παραμένει ο FEV1. Η μέση επιβίωση είναι περίπου 10 χρόνια όταν ο FEV1 είναι 1,4 lt, 4 χρόνια όταν ο FEV1 είναι 1 lt και 2 χρόνια όταν ο FEV1 είναι 0,5 lt ή εμφανισθεί χρόνια πνευμονική καρδιά (πνευμονική υπέρταση και δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια). Η πρόγνωση βελτιώνεται σημαντικά με τη συνεχή κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία (τουλάχιστον 15-18 ώρες/24ωρο) και τη διακοπή του καπνίσματος.

Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Οι στόχοι κατά την αντιμετώπιση της ΧΑΠ περιλαμβάνουν: την ανακούφιση των συμπτωμάτων, την αποφυγή προόδου της νόσου, τη βελτίωση της αντοχής στην άσκηση, τη βελτίωση της κατάστασης υγείας, την πρόληψη και θεραπεία των επιπλοκών, την πρόληψη και θεραπεία των παροξύνσεων, τη μείωση της θνητότητας και την πρόληψη ή ελαχιστοποίηση των παρενεργειών από τη θεραπεία.

Η σημαντικότερη θεραπευτική παρέμβαση είναι η διακοπή του καπνίσματος. Είναι η μόνη παρέμβαση που έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη σχετιζόμενη με το κάπνισμα έκπτωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Όλοι οι ασθενείς με ΧΑΠ που καπνίζουν θα

πρέπει να ενθαρρυνθούν για τη διακοπή του καπνίσματος με κάθε ευκαιρία. Το Διάγραμμα 1.3 απεικονίζει την επιταχυνόμενη έκπτωση του FEV₁ σε συστηματικούς καπνιστές και επιρρεπείς στον καπνό (είναι το 10-15% του συνολικού αριθμού των συστηματικών καπνιστών που θα αναπτύξουν ΧΑΠ) και την επιβράδυνση αυτής της επιτάχυνσης με τη διακοπή του καπνίσματος. Μ' αυτόν τον τρόπο, το Διάγραμμα 1-3 αναπαριστά τη φυσική ιστορία της ΧΑΠ. Οι μη καπνιστές χάνουν FEV₁ με την πάροδο της ηλικίας κατά 30 ml/έτος. Οι συστηματικοί καπνιστές και επιρρεπείς στον καπνό χάνουν πιο γρήγορα σε λειτουργικότητα, 150 ml/έτος, και έχουν FEV₁ 800 ml σε ηλικία 65 ετών, τιμή τόσο χαμηλή ώστε παρουσιάζουν δύσπνοια κατά τη διάρκεια των καθημερινών τους δραστηριοτήτων και αναπνευστική αναπηρία. Οι καπνιστές που σταματούν το κάπνισμα δεν κερδίζουν σε λειτουργικότητα, οπότε δεν επαναπροσεγγίζουν ποτέ τη βασική καμπύλη, αλλά με τη διακοπή του καπνίσματος χάνουν FEV₁ με την ταχύτητα των μη καπνιστών. Το αποτέλεσμα είναι η αναπνευστική αναπηρία σε αυτά τα άτομα να εμφανίζεται αργότερα από όσο θα αναμενόταν αν συνέχιζαν το κάπνισμα.



Πηγή: «Κλινική Πνευμονολογία», Δ. Πολυζωγόπουλος-Βλ. Πολυχρονόπουλος, Αθήνα 2005

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 1.3

Τροποποίηση του διαγράμματος Fletcher Peto της μείωσης του FEV₁ σε επιρρεπείς στον καπνό συστηματικούς καπνιστές

Στη θεραπευτική αντιμετώπιση της ΧΑΠ σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης:

Α) Η οξυγονοθεραπεία, καθώς έχει καταδειχθεί ότι το οξυγόνο είναι το μόνο φάρμακο που μειώνει τη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΑΠ, με την προϋπόθεση ότι

χορηγείται συνεχώς για τουλάχιστον 15-18 ώρες την ημέρα. Τα κριτήρια για μακροχρόνια κατ' οίκον οξυγονοθεραπεία σε ασθενείς με ΧΑΠ είναι: $PaO_2 < 55$ mmHg - $PaCO_2 > 45$ mmHg - $FEV_1 < 1,5$ lt, $FVC < 2$ lt, κλινικές ενδείξεις χρόνιας πνευμονικής καρδιάς, πολυκυτταραιμία, έντονη δύσπνοια, με την προϋπόθεση ότι ο ασθενής βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση για τουλάχιστον 3 εβδομάδες.

Β) Η φαρμακοθεραπεία, η οποία στοχεύει στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη μείωση των παροξύνσεων, αλλά δε θα επιφέρει μεταβολή της φυσικής ιστορίας της νόσου. Στα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ γίνεται εκτενέστερη αναφορά στο επόμενο κεφάλαιο. Οι παροξύνσεις απαιτούν επιπρόσθετη θεραπευτική αντιμετώπιση.

Γ) Ο εμβολιασμός - συνιστάται ετήσιος αντιγριπικός εμβολιασμός και αντιπνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός ανά 5ετία.

Δ) Τα προγράμματα αποκατάστασης, πολυπαραγοντικά προγράμματα για τα οποία στοιχεία από τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες έχουν δείξει ότι βελτιώνουν την αντοχή στην άσκηση, βελτιώνουν την ποιότητα ζωής και μειώνουν τις εισαγωγές στο νοσοκομείο. Συνήθως πραγματοποιούνται σε εξωτερική βάση, με πολυπαραγοντική προσέγγιση από μια ομάδα επιστημόνων υγείας, και κύριο στοιχείο τους είναι η βαθμιαία αυξανόμενη έντασης άσκηση, ενώ περιλαμβάνουν τεχνικές αναπνοής και εκπαίδευσης.

Ε) Ο μη επεμβατικός μηχανικός αερισμός, ο οποίος είναι αποτελεσματικός στην υποστήριξη ασθενών κατά τη διάρκεια μιας παρόξυνσης όταν η μέγιστη συντηρητική θεραπεία δεν είναι αποτελεσματική, χρησιμοποιείται δε υπό προϋποθέσεις και κατ' οίκον με συσκευές θετικής πίεσεως (CPAP ή BiPAP) μέσω κατάλληλης μάσκας.

ΣΤ) Διάφορες χειρουργικές τεχνικές (μεταμόσχευση πνεύμονα, εκτομή αερώδους κύστης, χειρουργική επέμβαση μείωσης πνευμονικού όγκου LVRS).

1.4 Ανακεφαλαίωση

Σ' αυτό το κεφάλαιο αναλύθηκαν βασικές έννοιες σε σχέση με το Βρογχικό Άσθμα και τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και παρατέθηκαν επιδημιολογικά δεδομένα, παθογενετικοί μηχανισμοί, κλινικά δεδομένα και θεραπευτικές προσεγγίσεις αυτών των νοσημάτων.

Το Βρογχικό Άσθμα είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αεραγωγών, που χαρακτηρίζεται λειτουργικά από αναστρέψιμη απόφραξη. Φαίνεται ότι υπάρχει γενετικό υπόστρωμα που προδιαθέτει στην εμφάνιση της νόσου και έχει σαν αποτέλεσμα διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα να προκαλούν στα ασθματικά άτομα βρογχόσπασμο και υπέρμετρη φλεγμονώδη αντίδραση του βρογχικού δέντρου. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στη λήψη ενός καλού ιστορικού και η θεραπευτική αντιμετώπιση δίνει έμφαση στο μακροχρόνιο, κατά το δυνατόν βέλτιστο, έλεγχο της υποκείμενης φλεγμονής των αεραγωγών.

Η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια χαρακτηρίζεται από μειωμένη ροή αέρα στους αεραγωγούς η οποία δεν είναι πλήρως αναστρέψιμη. Στο ένα άκρο της κατατάσσεται η Χρόνια Βρογχίτιδα και στο άλλο άκρο της το Εμφύσημα, ενώ στην πράξη στην πλειονότητα των ασθενών αυτές οι δύο νοσολογικές οντότητες συνυπάρχουν. Ο κύριος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου είναι το κάπνισμα. Η διάγνωση βασίζεται κυρίως στο ιστορικό και την κλινική εικόνα, επιβεβαιώνεται δε με τις δοκιμασίες λειτουργικού ελέγχου της αναπνοής. Η θεραπευτική αντιμετώπιση δίνει έμφαση στη διατήρηση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του ασθενούς. Η πορεία της νόσου και ο βαθμός απώλειας της αναπνευστικής λειτουργίας συνήθως δεν επηρεάζονται από τη φαρμακευτική θεραπεία.

Σημαντική είναι, τέλος, η υπενθύμιση ότι κλινικά μπορεί να παρατηρηθούν ποικίλοι τύποι αλληλοεπικάλυψης μεταξύ αυτών των καταστάσεων. Η συνύπαρξη ασθματικού στοιχείου και στοιχείου ΧΑΠ σε έναν ασθενή έχει μεγάλη σημασία, γιατί επηρεάζει το χειρισμό, τη θεραπευτική προσέγγιση και την πρόγνωση αυτών των ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΦΑΡΜΑΚΑ ΠΟΥ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΟΥΝΤΑΙ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΟΥ ΒΡΟΓΧΙΚΟΥ ΑΣΘΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑΣ

2.1 Εισαγωγή

Το Βρογχικό Άσθμα (ΒΑ) και η Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι χρόνια νοσήματα, με σοβαρές συνέπειες για τους ασθενείς, τις οικογένειές τους και την κοινωνία. Κοινό χαρακτηριστικό στη θεραπευτική αντιμετώπισή τους είναι ότι απαιτούν αλλαγή του τρόπου ζωής και εκπαίδευση των ασθενών. Πιο συγκεκριμένα, στο ΒΑ απαιτείται αναγνώριση πιθανών εκλυτικών αιτιών και αποφυγή τους, ώστε να αποτραπούν οι παροξύνσεις της νόσου και η συμπτωματολογία που είναι απότοκη της έκθεσης σε αλλεργιογόνα και ερεθιστικούς παράγοντες. Στη ΧΑΠ, από την άλλη πλευρά, είναι απόλυτα επιτακτική η ανάγκη για διακοπή του καπνίσματος. Αν το κάπνισμα σταματήσει στα αρχικά στάδια της νόσου, τόσο τα συμπτώματα όσο και η αναπνευστική λειτουργία θα βελτιωθούν, η δε έκπτωση της λειτουργικότητας των πνευμόνων με την πάροδο της ηλικίας θα ακολουθήσει ποσοστό μείωσης σχεδόν ίδιο με τους μη καπνιστές. Σε προχωρημένη νόσο με τη διακοπή του καπνίσματος μπορεί να παρατηρηθεί μικρή μόνο βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας, αλλά πολλά από τα συμπτώματα (ο βήχας, για παράδειγμα) βελτιώνονται ανεξαρτήτως του σταδίου της ΧΑΠ.

Πέρα όμως από τις θεραπευτικές στρατηγικές που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής των ασθενών, ουσιώδη ρόλο κατέχει και η φαρμακευτική θεραπεία. Σ' αυτό το κεφάλαιο παρουσιάζονται οι διάφορες κατηγορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του ΒΑ και της ΧΑΠ, με τους μηχανισμούς δράσης τους, τον τρόπο χορήγησής τους, τις παρενέργειές τους και τους κυριότερους εκπροσώπους τους. Τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των συμπτωμάτων τόσο επί παροξύνσεων όσο και σε μακροχρόνια βάση. Λόγω δε κοινών στοιχείων που απαντώνται στην παθογένεια του ΒΑ και της ΧΑΠ, υπάρχουν ομάδες φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία και των δύο αυτών νοσημάτων.

2.2 Φαρμακευτική θεραπεία του Βρογχικού Άσθματος

Ο στόχος της θεραπείας του άσθματος είναι να επιτευχθεί και να διατηρηθεί κλινικός έλεγχος της νόσου. Αν και δεν υπάρχει ίαση, ο καλός χειρισμός της νόσου έχει ως αποτέλεσμα τον έλεγχό της. Τα φάρμακα στο άσθμα χρησιμοποιούνται για να καταργήσουν ή να προλάβουν τα συμπτώματα, διακρίνονται δε σε δύο ομάδες: φάρμακα που λαμβάνονται κατ'επίκληση, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων όταν αυτά εμφανίζονται και τα οποία δρουν άμεσα, ανακουφίζοντας το βρογχόσπασμο και τα συνοδά συμπτώματα (ανακουφιστικά φάρμακα) και φάρμακα που χορηγούνται συστηματικά και καθημερινά σε μακροχρόνια βάση, προκειμένου να επιτευχθεί και να διατηρηθεί ο έλεγχος του επιμένου άσθματος (ρυθμιστικά φάρμακα).

Ανακουφιστικά Φάρμακα

Τα ανακουφιστικά φάρμακα του ΒΑ περιλαμβάνουν βρογχοδιασταλτικές ουσίες, που ανακουφίζουν από το βρογχόσπασμο και τα συνοδά οξεία συμπτώματα, όπως το συριγμό, το συσφιγκτικό αίσθημα στο στήθος, το βήχα και τη δύσπνοια. Σ' αυτή την κατηγορία εντάσσονται οι ταχείας δράσεως εισπνεόμενοι β_2 -διεγέρτες, που είναι τα σημαντικότερα και ευρύτερα διαδεδομένα ανακουφιστικά φάρμακα του ΒΑ, και τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά.

Ταχείας δράσεως εισπνεόμενοι β_2 -διεγέρτες

Οι β_2 -διεγέρτες είναι οι εξελιγμένες μορφές της επινεφρίνης και της ισοπροτερενόλης και τα δύο συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα αυτής της κατηγορίας είναι η σαλβουταμόλη και η τερβουταλίνη. Είναι συμπαθομιμητικά βρογχοδιασταλτικά φάρμακα. Προκαλούν χάλαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, βελτιώνουν τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, μειώνουν τη διαπερατότητα των αγγείων και τροποποιούν την απελευθέρωση μεσολαβητικών ουσιών από τα μαστοκύτταρα. Αν και κατατάσσονται στα φάρμακα με β_2 -εκλεκτικότητα, όλα τα μέλη αυτής της κατηγορίας μπορούν επίσης να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες από το καρδιαγγειακό σύστημα (ταχυκαρδία, αυξημένη καρδιακή παροχή, περιφερική αγγειοδιαστολή και αρρυθμία) και συστηματικές εκδηλώσεις (υποκαλιαιμία, τρόμο, υπεργλυκαιμία, χάλαση της μήτρας). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες είναι δόσοεξαρτώμενες και σχετίζονται με την οδό χορήγησης-εισπνεόμενα, από το στόμα ή παρεντερικά (υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Για καθημερινή χρήση τα φάρμακα αυτά συνιστάται να λαμβάνονται σε

εισπνοές εφόσον είναι δυνατό, έτσι ώστε να εξασφαλίζεται μεγάλη συγκέντρωσή τους στο όργανο-στόχο (στους αεραγωγούς) και να μειώνονται ή και να ελαχιστοποιούνται οι συστηματικές παρενέργειες. Η έναρξη δράσης των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών επίσης είναι ταχύτερη σε σχέση με τα από του στόματος χορηγούμενα .

Οι ταχείας δράσεως εισπνεόμενοι β2-διεγέρτες χρησιμοποιούνται επί παροξύνσεων μόνο, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων, ενώ συνιστώνται και για την προφύλαξη από το άσθμα κατά την άσκηση. Η ανάγκη λήψης αυτών των φαρμάκων σε τακτική ή σε καθημερινή βάση αντανακλά μη ικανοποιητικό έλεγχο του άσθματος και θέτει την ένδειξη για έναρξη ή αύξηση της ρυθμιστικής θεραπείας της νόσου. Η αυξημένη χρήση, επομένως, αυτών των φαρμάκων αποτελεί ένδειξη για το γιατρό ότι η αλλαγή της καθημερινής αγωγής του ασθενούς είναι απαραίτητη, αλλά οδηγεί και τον ασθενή στην αναζήτηση αυτής της τροποποίησης.

Σε σοβαρές κρίσεις άσθματος, η δόση της σαλβουταμόλης ή της τερβουταλίνης μπορεί να αυξηθεί και να χορηγηθεί είτε με τις κλασικές συσκευές εισπνοής (inhaler) είτε με τις κλασικές συσκευές inhaler σε συνδυασμό με ένα μεγάλο αεροθάλαμο ή νεφελοποιητή (nebulizer) και/ή παρεντερικά. Δεν υπάρχουν ευρήματα ότι οι τελευταίες αυτοί μέθοδοι πλεονεκτούν έναντι του κλασικού inhaler σε συνδυασμό με αεροθάλαμο.

Για όλα τα εισπνεόμενα φάρμακα είναι σημαντικό να τονισθεί ότι πρέπει να χρησιμοποιείται η φθηνότερη και πιο αποτελεσματική συσκευή (ή συνδυασμός συσκευών) με την οποία ο ασθενής αισθάνεται άνετα, καθώς και ότι πρέπει ο ασθενής να καθοδηγείται και να ελέγχεται κατά διαστήματα για την ορθή χρήση της συσκευής εισπνοής.

Αντιχολινεργικά φάρμακα

Τα αντιχολινεργικά φάρμακα χορηγούνται διά εισπνοών και μπλοκάρουν τη δράση της ακετυλοχολίνης που εκκρίνεται από τα χολινεργικά νεύρα των αεραγωγών. Έτσι, προκαλείται βρογχοδιαστολή μέσω μείωσης του ενδογενούς χολινεργικού τόνου των αεραγωγών. Επίσης, μπλοκάρουν τον αντανακλαστικό βρογχόσπασμο που προκαλείται από εισπνεόμενους ερεθιστικούς παράγοντες. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα δε μειώνουν την πρώιμη και την όψιμη αλλεργική αντίδραση και δεν έχουν την παραμικρή επίδραση στην ασθματική φλεγμονή. Έχουν επουσιώδεις παρενέργειες, όπως ξηρότητα στόματος και πικρή γεύση. Το πιο συχνά χρησιμοποιούμενο από αυτά τα φάρμακα είναι το βρωμιούχο ιπρατρόπιο.

Σαν ανακουφιστικά φάρμακα στο άσθμα, τα αντιχολινεργικά είναι λιγότερο αποτελεσματικά από τους ταχείας δράσεως β2-διεγέρτες, καθώς έχουν βραδύτερη έναρξη δράσης και μικρότερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα. Η προσθήκη τους (σε υψηλές δόσεις) στους ταχείας δράσεως β2-διεγέρτες στην αρχική αντιμετώπιση της οξείας

σοβαρής ασθματικής κρίσης έχει συνεργική δράση. Η αποτελεσματικότητά τους στο χρόνιο χειρισμό του άσθματος δεν έχει αποδειχθεί. Η χρήση τους επιφυλάσσεται για ασθενείς που παρουσιάζουν σοβαρές παρενέργειες από τη χορήγηση β2-διεγερτών.

Ρυθμιστικά Φάρμακα

Τα ρυθμιστικά φάρμακα του ΒΑ περιλαμβάνουν αντιφλεγμονώδεις παράγοντες και παρατεταμένης δράσεως βρογχοδιασταλτικά, που λαμβάνονται καθημερινά σε μακροχρόνια βάση προκειμένου να διατηρούν το χρόνιο επιμένον άσθμα υπό έλεγχο.

Στους αντιφλεγμονώδεις παράγοντες εντάσσονται τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, που είναι τα πιο δραστικά φάρμακα αυτής της κατηγορίας, τα συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, το χρωμογλυκονικό νάτριο και η νεδοκρομίλη, καθώς και οι αναστολείς των λευκοτριενίων. Στα παρατεταμένης δράσεως βρογχοδιασταλτικά εντάσσονται οι μακράς δράσεως β2-διεγέρτες και τα θεοφυλλινούχα βραδείας αποδεσμεύσεως.

Εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή

Ο ακριβής μηχανισμός δράσης των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών παραμένει άγνωστος, αλλά πρόκειται για δυνητικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα, που παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό του αραχιδονικού οξέος και στη σύνθεση των λευκοτριενίων και των προσταγλανδινών, αναστέλλοντας την παραγωγή και την έκκριση κυτταροκινών. Αυτό οδηγεί σε μείωση της διήθησης από φλεγμονώδη κύτταρα, ελάττωση της αγγειακής διαπερατότητας και της διαφυγής και αύξηση της ανταπόκρισης των β-υποδοχέων των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών. Η χρήση τους βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία, ελαττώνει την υπεραντιδραστικότητα των αεραγωγών, περιορίζει τα συμπτώματα, βελτιώνει την ποιότητα ζωής, περιορίζει τις ασθματικές κρίσεις και ελαχιστοποιεί την ανάγκη χορήγησης κορτικοστεροειδών από το στόμα. Διαδοχικές βιοψίες του βρογχικού βλεννογόνου αποκαλύπτουν ότι μειώνονται τα ευρήματα της φλεγμονής των αεραγωγών.

Τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή είναι η μεκκλομεθαζόνη, η βουδεσονίδη, η τριαμισινολόνη και η φλουτικαζόνη και όλα διατίθενται στην αγορά σε συσκευές εισπνοών παρόμοιες με εκείνες με τις οποίες χορηγούνται οι β2-διεγέρτες. Με βάση τις υπάρχουσες διαφορές στην απάντηση στα στεροειδή ανάμεσα στους ασθενείς, έχουν υπολογισθεί κατά προσέγγιση οι ισοτιμίες των δόσεων για διάφορα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Συνήθως αναφέρονται διαφορές

ανάμεσα στα διάφορα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή όσον αφορά στην αποτελεσματικότητα, την απορρόφηση, το μεταβολισμό και τις ανεπιθύμητες ενέργειες. Αν και τέτοιες διαφορές μπορούν να διαπιστωθούν σχετικά με μια συγκεκριμένη παράμετρο ή ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα, φαίνεται απίθανο να υπάρχει μεγάλη διαφορά ανάμεσα σε ισότιμες δόσεις αυτών των φαρμάκων για τη μεγάλη πλειοψηφία των ασθενών με άσθμα. Η εισπνεόμενη φλουτικαζόνη είναι το ίδιο αποτελεσματική με την μπεκλομεθαζόνη και τη βουδεσονίδη στη μισή δόση όταν χορηγείται με παρόμοια συστήματα. Συνιστάται λοιπόν να χορηγείται στη μισή δόση από εκείνη της μπεκλομεθαζόνης και της βουδεσονίδης. Επίσης, η βουδεσονίδη χορηγούμενη μέσω της συσκευής Turbohaler® παρέχεται σε διπλάσια ποσότητα στους πνεύμονες και για το λόγο αυτό η δοσολογία της πρέπει να υποδιπλασιάζεται όταν χρησιμοποιείται η συσκευή αυτή.

Τοπικές παρενέργειες των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η στοματοφαρυγγική μυκητίαση, η δυσφωνία και ο βήχας από τον ερεθισμό των ανώτερων αεραγωγών. Οι ανωτέρω παρενέργειες μπορούν να προληφθούν με τη χρήση των αεροθαλάμων, ενώ το ξέπλυμα του στόματος μετά τη χρήση του φαρμάκου βοηθά στην πρόληψη της στοματοφαρυγγικής μυκητίασης. Όσον αφορά στις συστηματικές παρενέργειες, η συστηματική δράση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών εξαρτάται από διάφορους παράγοντες, όπως τη χορηγούμενη δοσολογία, τη σταθερότητα του φαρμάκου, τη βιοδιαθεσιμότητά του, την απορρόφησή του από το έντερο, το μεταβολισμό του από το ήπαρ και το χρόνο ημιζωής του. Οι συνήθεις συστηματικές παρενέργειες από τη χρόνια λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η λέπτυνση του δέρματος, οι εύκολες εκχυμώσεις, η καταστολή των επινεφριδίων και η αραίωση των οστών, ενώ στα παιδιά οι υψηλές δόσεις μπορεί να επηρεάσουν την ανάπτυξη. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έχουν ενοχοποιηθεί επίσης για καταρράκτη και γλαύκωμα.

Τα τελευταία χρόνια αυξημένο ενδιαφέρον αποκτά ο τρόπος με τον οποίο χρησιμοποιούνται τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Η τάση να συνταγογραφούνται νωρίτερα κατά την πορεία της νόσου και σε μεγαλύτερες αρχικές δόσεις αυξάνεται όλο και περισσότερο, καθώς πρόσφατες μελέτες συγκλίνουν στο ότι ο πρώιμος αποτελεσματικός έλεγχος της νόσου βελτιώνει τους όρους για καλή αναπνευστική λειτουργία στη μετέπειτα ζωή. Ωστόσο, λόγω του ότι τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορούν να απορροφηθούν στη συστηματική κυκλοφορία και να έχουν συστηματικές ανεπιθύμητες ενέργειες, πρέπει, αφού ελεγχθεί η νόσος, η δόση των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών να ελαττωθεί στην ελάχιστη δυνατή με την οποία επιτυγχάνεται διατήρηση του ελέγχου της νόσου.

Συστηματικώς χορηγούμενα κορτικοστεροειδή

Τα συστηματικώς (από του στόματος ή παρεντερικά) χορηγούμενα κορτικοστεροειδή έχουν σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των παροξύνσεων του άσθματος, γιατί προφυλάσσουν από την επιδείνωση της παροξύνσεως και μειώνουν την ανάγκη επισκέψεων στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών των Νοσοκομείων και τον αριθμό των εισαγωγών, ενώ μειώνουν σημαντικά και τη νοσηρότητα. Επιπλέον, για ένα πολύ μικρό ποσοστό ασθενών με σοβαρό εμμένον άσθμα χρησιμοποιούνται ως από του στόματος θεραπεία για το μακροχρόνιο έλεγχο της νόσου και σε αυτές τις περιπτώσεις απαιτείται χορήγησή τους για μεγάλα χρονικά διαστήματα (άνω των 15 ημερών). Σε βραχεία χορήγηση οι παρενέργειες των κορτικοστεροειδών συνήθως είναι αμελητέες (αύξηση βάρους και δυσπεπτικά ενοχλήματα), αλλά σε χρόνια λήψη προκαλούν οστεοπόρωση, υπέρταση, λέπτυνση του δέρματος, μυϊκή αδυναμία, καταρράκτη, παχυσαρκία και καταστολή του υποθαλαμο-υποφυσιακού επινεφριδιακού άξονα. Η μέγιστη χρήση εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και άλλων θεραπειών θα πρέπει να περιορίζει την ανάγκη λήψης κορτικοστεροειδών από το στόμα, αλλά όταν η χορήγησή τους είναι απαραίτητη, η δόση πρέπει να διατηρείται όσο το δυνατόν χαμηλότερη και να λαμβάνεται νωρίς το πρωί.

Χρωμογλυκονικό νάτριο και νεδοκρομίλη

Αυτά τα δύο φάρμακα αντιπροσωπεύουν εναλλακτικά αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Λαμβάνονται μέσω εισπνοών (το χρωμογλυκονικό νάτριο χορηγείται 4 φορές ημερησίως και η νεδοκρομίλη 2 φορές ημερησίως). Ο ακριβής μηχανισμός δράσης τους είναι άγνωστος, αλλά φαίνεται ότι αναστέλλουν τη μέσω IgE απελευθέρωση μεσολαβητικών ουσιών από τα μαστοκύτταρα με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, ενώ έχουν κατασταλτική δράση και σ' άλλα κύτταρα της φλεγμονής όπως τα μακροφάγα, τα ηωσινόφιλα και τα μονοκύτταρα. Και τα δύο αυτά μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα περιορίζουν τα συμπτώματα και βελτιώνουν την αναπνευστική λειτουργία στα άτομα με άσθμα, αλλά συνήθως έχουν μικρότερη αποτελεσματικότητα από αυτή των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών και ο ρόλος τους στους ενήλικες έχει περιορισθεί σε σημαντικό βαθμό. Στα παιδιά με ήπιο άσθμα, αν και λιγότερο αποτελεσματικά από τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, παραμένουν ως μια εναλλακτική αντιφλεγμονώδης θεραπεία.

Αναστολείς των λευκοτριενίων

Τα λευκοτριένια είναι μεσολαβητές της φλεγμονής, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην παθογένεια του άσθματος. Σχηματίζονται από το αραχιδονικό οξύ στην κυτταρική

μεμβράνη, με τη δράση ενός ενζύμου που λέγεται 5-λιποοξυγενάση. Τα λευκοτριένια που περιέχουν ένα μόριο κυστεΐνης (κυστεΐνυλικά λευκοτριένια) προκαλούν σύσπαση των λείων μυϊκών ινών στο τοίχωμα των αεραγωγών, εξοίδηση και διαφυγή από τα αιμοφόρα αγγεία των τοιχωμάτων των αεραγωγών, διέγερση των βλεννογόνιων αδένων και έκκριση βλέννας. Προσελκύουν επίσης ηωσινόφιλα στο εσωτερικό των αεραγωγών.

Οι αναστολείς των λευκοτριενίων είναι νέα σχετικά κατηγορία αντιασθματικών φαρμάκων και περιλαμβάνουν τους αναστολείς της 5-λιποοξυγενάσης (zileuton) και τους ανταγωνιστές των υποδοχέων των κυστεΐνυλικών λευκοτριενίων (zafirlukast, pranlukast και montelukast). Χορηγούνται από του στόματος. Αρχικές μελέτες υποδηλώνουν ότι μπορεί να παίξουν σημαντικό ρόλο στους ασθενείς με εμμένον άσθμα μετά από άσκηση και στο άσθμα που προκαλείται από λήψη ασπιρίνης και μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Οι αναστολείς των λευκοτριενίων αντιπροσωπεύουν επίσης ένα νέο φάρμακο που αξίζει να δοκιμαστεί στους ασθενείς των οποίων το άσθμα δεν ανταποκρίνεται στη λήψη εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Ωστόσο, η υποκατάσταση των τελευταίων δεν συνιστάται και απαιτείται περισσότερη μελέτη.

Μακράς δράσεως β₂-διεγέρτες

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται σκευάσματα από το στόμα, όπως τα δισκία αλβουτερόλης και βαμβουτερόλης βραδείας αποδεσμεύσεως, και οι μακράς δράσεως εισπνεόμενοι β₂-διεγέρτες, όπως η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη. Δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία, αλλά η θέση τους στη θεραπεία του άσθματος είναι η προσθήκη τους στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, όταν ο έλεγχος της νόσου δεν είναι ικανοποιητικός. Επί μη ικανοποιητικού ελέγχου στο εμμένον άσθμα θα μπορούσε να επιλεγεί η προσθήκη τους αντί της αύξησεως της δοσολογίας των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών. Η προσθήκη των μακράς δράσεως β₂-διεγερτών στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή βελτιώνει τα συμπτώματα και την αναπνευστική λειτουργία και μειώνει το νυκτερινό άσθμα, τις παροξύνσεις, καθώς και την ανάγκη χρήσεως κατ'επίκληση ταχείας δράσεως β₂-διεγερτών. Υπάρχει σημαντικός αριθμός in vitro μελετών που αναφέρονται σε αντιφλεγμονώδεις δραστηριότητες των β₂-διεγερτών οι οποίες μπορεί να είναι συμπληρωματικές ή και συνεργικές μ'αυτές των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών, υποδεικνύοντας ότι ο συνδυασμός αυτών των δύο κατηγοριών φαρμακευτικών ουσιών στη θεραπεία του άσθματος είναι επιτυχής διότι υπάρχει συνέργεια στην αντιφλεγμονώδη δράση τους. Μια άλλη χρήση των μακράς δράσεως β₂-διεγερτών στη θεραπεία του άσθματος είναι κατά την άσκηση, γιατί φαίνεται ότι προφυλάσσουν από το βρογχόσπασμο κατά την άσκηση αποτελεσματικότερα από τους ταχείας δράσεως β₂-διεγέρτες.

Η αποτελεσματικότητα της συγχορήγησης μακράς δράσεως β₂-διεγερτών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών σε κλινικό επίπεδο έχει οδηγήσει στη δημιουργία από τη φαρμακοβιομηχανία σκευασμάτων που περιέχουν και τις δύο ουσίες μαζί. Οι ανωτέρω

συνδυασμοί εξασφαλίζουν καλύτερη συμμόρφωση των ασθενών στη θεραπεία, καθιστούν σίγουρη τη λήψη και του εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μαζί με τον β2-διεγέρτη, ενώ σε πολλές περιπτώσεις οι συνδυασμοί είναι φθηνότεροι από τη χορήγηση των δύο φαρμάκων ξεχωριστά.

Θεοφυλλινούχα βραδείας αποδεσμεύσεως

Η θεοφυλλίνη χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για πολλά χρόνια και φαίνεται ότι έχει ανοσορρυθμιστική, αντιφλεγμονώδη και βρογχοπροστατευτική δράση. Λόγω αυτής της τριπλής δράσης τα θεοφυλλινούχα βραδείας αποδεσμεύσεως μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως ρυθμιστικά φάρμακα στο άσθμα και έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματικά στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στη βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας. Σημαντικός είναι ο ρόλος τους στην αντιμετώπιση των νυκτερινών συμπτωμάτων και μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως πρόσθετη αγωγή στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή, αντί για αύξηση της δοσολογίας αυτών, όταν ο έλεγχος της νόσου δεν είναι πλήρης. Πάντως, φαίνεται ότι είναι λιγότερο αποτελεσματικοί παράγοντες από τους μακράς δράσεως β2-διεγέρτες όσον αφορά στη ρύθμιση του άσθματος, αν και αποτελούν φθηνότερη λύση.

Τα θεοφυλλινούχα μπορούν να προκαλέσουν σοβαρές παρενέργειες, οι οποίες εξαρτώνται από τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στο αίμα. Σε υψηλές δόσεις (10 mg/kg Βάρους Σώματος ημερησίως) υπάρχει κίνδυνος σοβαρών παρενεργειών. Αρχικά παρουσιάζονται συμπτώματα από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία και έμετοι, ενώ μπορεί να εμφανισθούν σπασμοί ή και θάνατος, χωρίς να έχουν προηγηθεί συμπτώματα από το Κεντρικό Νευρικό Σύστημα. Επίσης, παρατηρούνται ταχυκαρδία, αρρυθμίες και σπανίως διέγερση του αναπνευστικού κέντρου. Γενικά, σοβαρές παρενέργειες δεν παρατηρούνται όταν τα επίπεδα της θεοφυλλίνης στον ορό είναι κάτω από 15 μg/ml και θα πρέπει να διατηρούνται στα 5-15 μg/ml. Η καταγραφή των επιπέδων πρέπει να γίνεται σχολαστικά σε περιπτώσεις όπου μεταβάλλεται ο μεταβολισμός του φαρμάκου, όπως είναι τα εμπύρετα νοσήματα, η κύηση, τα ηπατικά νοσήματα, η καρδιακή ανεπάρκεια και η χρήση φαρμάκων όπως οι κινολόνες, οι μακρολίδες και η σιμετιδίνη. Λόγω του κινδύνου των παρενεργειών και της δυσκολίας παρακολούθησης των επιπέδων τους στο αίμα, τα θεοφυλλινούχα σαν θεραπευτικό μέτρο επιλέγονται σε περιπτώσεις πλημμελούς ελέγχου του άσθματος, μετά από την προσθήκη σε εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μακράς δράσεως β2-διεγερτών.

2.3 Φαρμακευτική θεραπεία της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας

Τα φάρμακα είναι η βάση της συμπτωματικής θεραπείας στους ασθενείς με ΧΑΠ. Χορηγούνται είτε σε εισπνεόμενη μορφή είτε από το στόμα σε ασθενείς με σταθερή νόσο, σε μια προσπάθεια να ελαττώσουν τη δύσπνοια και να βελτιώσουν την αντοχή στην άσκηση, και κατευθύνονται στις τέσσερις δυνητικά αναστρέψιμες αιτίες περιορισμού της ροής που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς: σύσπαση των λείων μυϊκών ινών των βρόγχων, οίδημα και συμφόρηση του βρογχικού βλεννογόνου, φλεγμονή των αεραγωγών και αυξημένες εκκρίσεις στους αεραγωγούς. Σε παροξύνσεις της νόσου και όχι σε σταθερή κατάσταση απαιτείται επιπλέον θεραπευτική υποστήριξη και συχνά νοσηλεία σε νοσοκομείο.

Τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της ΧΑΠ μπορούν να ταξινομηθούν στις ακόλουθες κατηγορίες: τις βρογχοδιασταλτικές ουσίες, τα κορτικοστεροειδή (από του στόματος ή εισπνεόμενα), τα φάρμακα που προκαλούν ρευστοποίηση και κινητοποίηση των εκκρίσεων, τα φάρμακα που επηρεάζουν την τάση των αερίων του αίματος, τον αναπνευστικό έλεγχο και τη δύσπνοια και τα αντιβιοτικά. Στις βρογχοδιασταλτικές ουσίες περιλαμβάνονται οι β2-διεγέρτες (εισπνεόμενοι ή από του στόματος), τα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά και τα από του στόματος χορηγούμενα θεοφυλλινούχα σκευάσματα.

Είναι σημαντικό να τονισθεί ότι η φαρμακευτική θεραπεία στη ΧΑΠ αποσκοπεί στην ανακούφιση των συμπτωμάτων και τον περιορισμό των παροξύνσεων, αλλά δεν τροποποιεί τη φυσική πορεία της νόσου. Η ελαττωμένη ελαστική επαναφορά των πνευμόνων, η κύρια παθοφυσιολογική διαταραχή που περιορίζει την εκπνευστική ροή αέρα, δεν επηρεάζεται από οποιοδήποτε από αυτά τα φάρμακα και μπορεί να βελτιωθεί μόνο με κάποιες χειρουργικές παρεμβάσεις (όπως είναι η ελάττωση του όγκου του πνεύμονα).

Βρογχοδιασταλτικές Ουσίες

Οι ασθενείς με ΧΑΠ συχνά έχουν κάποιο στοιχείο αναστρέψιμου βρογχόσπασμου, που υποχωρεί με τη χορήγηση βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Αν και το αποτέλεσμα συνήθως δεν είναι τόσο εντυπωσιακό όσο στο αμιγές άσθμα, ακόμα και ένα κέρδος 10-15% στον FEV1, που σημαίνει αύξηση 50-150 ml αέρα ανά εισπνοή στις προχωρημένες καταστάσεις, είναι επιθυμητό στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Η επιλογή των ασθενών στους οποίους θα γίνει η θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα είναι αμφιλεγόμενη. Πάντως, καλό θα είναι τα βρογχοδιασταλτικά να χορηγούνται, εκτός από τους ασθενείς που παρουσιάζουν πάνω από 10% αναστρεψιμότητα του FEV1 μετά από βρογχοδιαστολή, και σε εκείνους που δεν παρουσιάζουν τέτοια αναστρεψιμότητα, διότι πολλοί απ' αυτούς αντιδρούν αργότερα, δηλαδή μετά από 3-4 εβδομάδες.

Οι βάσεις της θεραπείας με βρογχοδιασταλτικά είναι τα συμπαθομιμητικά (β2-διεγέρτες), τα αντιχολινεργικά και η θεοφυλλίνη. Με το συνδυασμό, απ' αυτές τις κατηγορίες, φαρμάκων με διαφορετικό μηχανισμό και διάρκεια δράσεως μπορεί να αυξηθεί το βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα, με τις ίδιες ή και λιγότερες παρενέργειες.

β2-διεγέρτες

Σήμερα στην αντιμετώπιση της ΧΑΠ χρησιμοποιούνται β2-διεγέρτες βραχείας και μακράς δράσεως. Στους βραχείας δράσεως περιλαμβάνονται η σαλβουταμόλη, η τερβουταλίνη και η φαινοτερόλη. Στους μακράς δράσεως περιλαμβάνονται η σαλμετερόλη και η φορμοτερόλη. Τα μακράς δράσεως σκευάσματα έχουν το πλεονέκτημα ότι χορηγούνται μόνο δύο φορές το 24ωρο (σε αντίθεση με τα βραχείας δράσεως, που συνήθως χορηγούνται 4 φορές ημερησίως) και έτσι διευκολύνουν σημαντικά τη λήψη τους από τους ασθενείς.

Οι β2-διεγέρτες μειώνουν τα συμπτώματα και παρέχουν σημαντικά κλινική βελτίωση στους ασθενείς με ΧΑΠ, παρά την περιορισμένη αναστρεψιμότητα της μειωμένης αναπνευστικής λειτουργίας σ' αυτούς τους ασθενείς. Ο κύριος μηχανισμός δράσης τους είναι η βρογχοδιαστολή μέσω της ενεργοποίησης ειδικών β2-αδρενεργικών υποδοχέων πάνω στην επιφάνεια των λείων μυϊκών ινών των αεραγωγών, η οποία οδηγεί σε αυξήσεις της ενδοκυττάριας κυκλικής αδενοσίνης (cAMP) και σε χάλαση των λείων μυϊκών ινών. Άλλοι επιπρόσθετοι μηχανισμοί δράσης περιλαμβάνουν: την αναστολή του πολλαπλασιασμού των κυττάρων των λείων μυών των αεραγωγών και της απελευθέρωσης των φλεγμονωδών μεσολαβητών, τη διέγερση της βλεννοκροσσωτής μεταφοράς στον αυλό των αεραγωγών, την κυτταροπροστασία του βλεννογόνου των αεραγωγών, τη μείωση της συσσώρευσης των ουδετεροφίλων και την αναστολή της ενεργοποίησής τους. Αυτές οι επιπρόσθετες δράσεις ίσως να εξηγούν το ότι ακόμη και οι ασθενείς με ΧΑΠ που δεν έχουν μετρήσιμες αυξήσεις στην εκπνευστική ροή αέρα μετά τη χορήγηση β2-διεγερτών, ωστόσο, ωφελούνται από αυτή τη θεραπεία.

Οι β2-διεγέρτες χορηγούνται με πολλούς τρόπους, όπως σε εισπνοές, σε δισκία ή παρεντερικά, προτιμάται δε η χορήγησή τους σε εισπνοές, διότι έχει ικανοποιητική

βρογχοδιασταλτική δράση και περιορισμένες παρενέργειες. Οι εισπνεόμενοι β2-διεγέρτες είναι σήμερα διαθέσιμοι σε τρεις μορφές σκευασμάτων:

- υγρά, τα οποία μπορούν να νεφελποιηθούν και να εισπνευστούν,
- αερολύματα (αεροζόλ), τα οποία χορηγούνται μέσω συσκευών εισπνοής καθορισμένης δόσης (metereddose inhalers, MDI) και
- ξηρές σκόνες, που μπορούν να ληφθούν μέσω ειδικών συσκευών.

Όλα τα ανωτέρω σκευάσματα είναι αποτελεσματικά. Η επιλογή εξαρτάται περισσότερο από την ικανότητα κάθε ασθενούς να χρησιμοποιήσει σωστά τις διάφορες συσκευές. Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα MDI είναι εξίσου αποτελεσματικά με τα νεφελποιημένα διαλύματα και είναι σημαντικά πιο οικονομικά απ' αυτά, για αυτό και σήμερα είναι τα ευρύτερα συνταγογραφούμενα σκευάσματα. Οι μέθοδοι απόδοσης ξηρής σκόνης πιθανό να κερδίσουν στο μέλλον, επειδή αυτές οι συσκευές δεν χρησιμοποιούν προωθητικές ουσίες με χλωροφθοράνθρακες (CFC), που σήμερα αποσύρονται σταδιακά σαν απάντηση στις ανησυχίες για το περιβάλλον.

Όσον αφορά στις ανεπιθύμητες ενέργειες των β2-διεγερτών, αυτές συμπεριλαμβάνουν μυϊκό τρόμο (ο οποίος τείνει να ελαττωθεί με την πάροδο του χρόνου), νευρική και περιστασιακά αϋπνία. Παροδική υποξυγοναιμία μπορεί επίσης να παρουσιαστεί αμέσως μετά την εισπνοή, καθώς το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει αγγειοδιαστολή πριν από τη βρογχοδιαστολή, αυξάνοντας συνεπώς τη διείσδυση σε πτωχά αεριζόμενες περιοχές. Αυτή η επίδραση είναι πιο εκσεσημασμένη με την άσκηση και, ευτυχώς, σπάνια έχει κλινική σημασία.

Αντιχολινεργικά

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της απόφραξης των αεραγωγών εδώ και τουλάχιστον 150 χρόνια. Πριν από την απομόνωση των σύγχρονων ουσιών, οι Ινδιάνοι της Αμερικής έκαμαν τα φύλλα του φυτού *Datura stramonium* (το οποίο περιέχει μια αντιχολινεργική ουσία) για να θεραπεύσουν το βρογχόσπασμο. Η εισπνεόμενη ατροπίνη αποδείχθηκε ότι έχει βρογχοδιασταλτική δράση στη δεκαετία του 1960, αλλά η συστηματική απορρόφηση και οι κλινικά σημαντικές αντιχολινεργικές ανεπιθύμητες ενέργειές της περιόρισαν τη χρήση της. Στη δεκαετία του 1970 αναπτύχθηκαν οι ενώσεις του τετρασθενούς αμμωνίου, που δεν απορροφώνται συστηματικά όταν τις εισπνέουμε ενώ διατηρούν την τοπική βρογχοδιασταλτική τους δράση. Ταχεία αύξηση στη χρήση αυτών των φαρμάκων έχει παρουσιαστεί την τελευταία δεκαετία.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται σήμερα στη ΧΑΠ είναι το βρωμίδιο του ιπρατροπίου, το βρωμίδιο του οξιτροπίου και το βρωμίδιο του τιωτροπίου

και χορηγούνται ως εισπνεόμενα. Είναι διαθέσιμοι σε μορφή τόσο για νεφελοποίηση όσο και για MDI. Οι από του στόματος μορφές των αντιχολινεργικών δεν χρησιμοποιούνται στη ΧΑΠ, γιατί έχουν κλινικά σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες δρουν μέσω ανταγωνισμού της ακετυλοχολίνης στους μεταγαγγλιακούς μουσκαρινικούς υποδοχείς. Αυτό οδηγεί σε αναστολή του χολινεργικού βρογχοκινητικού τόνου και τελικά σε βρογχοδιαστολή. Τα αντιχολινεργικά φάρμακα μπλοκάρουν επίσης τα αντανακλαστικά τόξα που διενεργούνται μέσω του πνευμονογαστρικού τα οποία προκαλούν βρογχόσπασμο και συνεπώς εμποδίζουν την αντιδραστικότητα των αεραγωγών σε μια ποικιλία από μη ειδικούς παράγοντες, όπως είναι ο καπνός, τα αρώματα, κ.λπ. Τέλος, προκαλούν μείωση της υπερέκκρισης βλέννης από τους αδένες των αεραγωγών, μείωση της δύσπνοιας, αύξηση της ανοχής στην άσκηση και βελτίωση της ποιότητας του ύπνου.

Οι αντιχολινεργικοί παράγοντες έχουν καθυστερημένη έναρξη δράσης (30-60 λεπτά) σε σχέση τους β2-διεγέρτες (μερικά λεπτά). Συνεπώς, οι ασθενείς πρέπει να διδάσκονται να μην περιμένουν να αισθανθούν μια άμεση δράση. Η μη ενημέρωση των ασθενών συχνά καταλήγει σε διακοπή αυτών των φαρμάκων, επειδή χάνουν την άμεση βρογχοδιασταλτική αίσθηση που σχετίζεται με τους β2-διεγέρτες. Οι διαφορές στη δόση ανάμεσα στους αντιχολινεργικούς παράγοντες και τους β2-διεγέρτες κάνουν τις συγκρίσεις των βρογχοδιασταλτικών αποτελεσμάτων αυτών των φαρμάκων δύσκολες, αλλά τα υπάρχοντα στοιχεία δείχνουν ότι οι αντιχολινεργικοί παράγοντες προκαλούν σημαντικότερη βρογχοδιαστολή από τους β2-διεγέρτες και ότι η χρήση και των δύο παραγόντων μπορεί να καταλήγει σε αθροιστική βρογχοδιαστολή και παράταση της διάρκειας της βρογχοδιαστολής. Σήμερα υπάρχουν συσκευές MDI που περιέχουν συνδυασμό αντιχολινεργικού παράγοντα και β2-διεγέρτη.

Στη βιβλιογραφία δεν έχει σαφώς καθορισθεί αν είναι προτιμότερο να χορηγείται στην αρχική αντιμετώπιση της ΧΑΠ αντιχολινεργικό ή β2-διεγέρτης. Τα νέα αντιχολινεργικά φάρμακα σχεδόν δεν απορροφώνται όταν χορηγούνται σε εισπνοές, προκαλούν μεγαλύτερου βαθμού βρογχοδιαστολή σε σχέση με τους β2-διεγέρτες στις συνήθεις δόσεις και επιπλέον μειώνουν τον όγκο της απόχρεμψης χωρίς να μεταβάλλουν τη γλοιότητά της, γι' αυτό συνιστώνται ως φάρμακα πρώτης επιλογής στη θεραπεία της ΧΑΠ. Πάντως, υπάρχουν και αντίθετες απόψεις και γι' αυτό πολλές φορές ο γιατρός πρώτα δοκιμάζει τους β2-διεγέρτες και μετά τα αντιχολινεργικά και ακολούθως σε συνδυασμό και τα δύο και επιλέγει σύμφωνα με το καλύτερο αποτέλεσμα. Μια λογική στρατηγική για αρχική θεραπεία είναι η χρήση ενός αντιχολινεργικού παράγοντα σε ένα καθορισμένο δοσολογικό σχήμα, σε συνδυασμό με β2-διεγέρτες που χρησιμοποιούνται ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων αντιχολινεργικών φαρμάκων είναι ηπιότερες από αυτές που παρατηρούνται με τους εισπνεόμενους β2-διεγέρτες, επειδή τα πρώτα δεν απορροφώνται συστηματικά σε σημαντικό βαθμό. Η ακούσια απόδοση εισπνεόμενων αντιχολινεργικών ουσιών στους οφθαλμούς μπορεί να οδηγήσει σε

διαστολή της κόρης, η οποία αναστρέφεται μετά από μερικές ώρες. Ωστόσο, περιστασιακά έχουν αναφερθεί περιπτώσεις γλαυκώματος με υπερβολική χρήση εισπνεόμενου ιπρατρόπιου. Η υπερδοσολογία έχει επίσης σχετιστεί με δυσκοιλιότητα.

Θεοφυλλίνη

Σκευάσματα θεοφυλλίνης υπάρχουν διαθέσιμα για ιατρική χρήση από τις αρχές του 1900. Μολονότι παλιά χρησιμοποιούνταν ευρέως, η χρήση της έχει ελαττωθεί κατά τη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας εξαιτίας του στενού θεραπευτικού εύρους της και της συχνής τοξικότητας που προκαλεί, καθώς επίσης και λόγω της δυσκολίας στη διατήρηση μιας σταθερής σχέσης ανάμεσα στη χορηγούμενη δόση του φαρμάκου και τη συγκέντρωση των επιπέδων του στο αίμα. Η θεοφυλλίνη μεταβολίζεται στο ήπαρ με ευρέως μεταβαλλόμενη κινητική μεταξύ των ασθενών, επιπλέον δε ο μεταβολισμός της επηρεάζεται σημαντικά από τη συνοσηρότητα και τα συγχορηγούμενα φάρμακα.

Η θεοφυλλίνη είναι διαθέσιμη σε σκευάσματα για χορήγηση από το στόμα και ενδοφλεβίως. Στη σταθερή ΧΑΠ χρησιμοποιούνται τα από του στόματος θεοφυλλινούχα σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης, χορηγούμενα σε μία δόση, μία ή δύο φορές ημερησίως, ωστόσο, οι ατομικές διακυμάνσεις στο μεταβολισμό μπορεί να καταστήσουν απαραίτητη τη συχνότερη χρήση αυτών των σκευασμάτων, παρά τις αντίθετες συστάσεις.

Η θεοφυλλίνη αρχικά θεωρούνταν ότι προκαλεί βρογχοδιαστολή, αυξάνοντας τα ενδοκυττάρια επίπεδα του cAMP. Σήμερα είναι γνωστό ότι αυτό δεν ισχύει. Μολονότι ο ακριβής μηχανισμός δράσης της εξακολουθεί να μην είναι γνωστός, πιθανόν περιλαμβάνει ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: αυξημένη μεταφορά ενδοκυττάριου ασβεστίου, ανταγωνισμό της αδενοσίνης και αναστολή της προσταγλανδίνης E2. Στις κλινικές μελέτες, η θεοφυλλίνη έχει αποδειχθεί ότι αυξάνει την ικανότητα για άσκηση, ελαττώνει τη δύσπνοια και προκαλεί αύξηση της PaO₂ και μείωση της PaCO₂ σε μερικά άτομα. Επιπλέον, αυξάνει τη βλεννοκροσσωτή κάθαρση, ελαττώνει τις πνευμονικές αγγειακές αντιστάσεις και (σε μελέτες σε ζώα) βελτιώνει τη λειτουργικότητα του διαφράγματος και του καρδιακού μυός (κάτι που πιθανώς δεν ισχύει στους ανθρώπους).

Η θεραπεία της ΧΑΠ με συνδυασμό β2-διεγερτών και θεοφυλλίνης έχει καλύτερο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα από ό,τι κάθε φάρμακο μόνο του, καθώς φαίνεται ότι δρουν αθροιστικά. Εκτός από τη μεγαλύτερη αύξηση του FEV₁ με αυτό το συνδυασμό, παρατηρείται και βελτίωση του αισθήματος δύσπνοιας των ασθενών. Οι χορηγούμενες δόσεις είναι όμοιες με εκείνες που δίδονται όταν κάθε φάρμακο χορηγείται μόνο του, αλλά μπορεί το ίδιο βρογχοδιασταλτικό αποτέλεσμα να επιτευχθεί με μικρότερες δόσεις και συνεπώς μείωση της τοξικότητας.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της θεοφυλλίνης είναι εκτεταμένες και περιλαμβάνουν ναυτία, εμέτους, διάταση του κατώτερου οισοφαγικού σφιγκτήρα και επιδείνωση προβλημάτων αναγωγής, τρόμο, νυσταγμό, σπασμούς, κώμα και ποικίλες κολπικές και κοιλιακές αρρυθμίες. Δυστυχώς, οι νευρολογικές και οι καρδιολογικές παρενέργειες μπορεί να είναι απειλητικές για τη ζωή, ακόμη και σε μέτρια τοξικότητα, για αυτό στους ασθενείς που λαμβάνουν θεοφυλλίνη χρειάζεται τακτική παρακολούθηση των επιπέδων της στο αίμα. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς είναι ιδιαίτερα ευπαθείς σε τοξικότητα από τη θεοφυλλίνη.

Κορτικοστεροειδή

Η χρήση κορτικοστεροειδών σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ είναι έντονα αμφιλεγόμενη και δεν υπάρχουν γενικές οδηγίες για την επιλογή των ασθενών που θα λάβουν κορτικοστεροειδή. Πάντως, θεωρείται λογική η χρήση τους σε ασθενείς των οποίων τα συμπτώματα δεν ελέγχονται με τη χορήγηση των συνηθισμένων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων. Άλλωστε, αυτό βοηθά και στη διαφορική διάγνωση της συνυπάρξεως άσθματος, δεδομένου ότι η βελτίωση μετά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών υποδηλώνει συνύπαρξη ασθματικού παράγοντα που συμμετέχει στα συμπτώματα.

Όσον αφορά στα από του στόματος χορηγούμενα κορτικοστεροειδή, μολονότι πολλοί ασθενείς αισθάνονται καλύτερα μετά τη χορήγησή τους, λίγοι εμφανίζουν αντικειμενικό όφελος και για αυτό η μακροχρόνια θεραπεία με από του στόματος κορτικοστεροειδή γενικά δε συνιστάται στους ασθενείς με ΧΑΠ. Από μελέτες σε ασθενείς με ΧΑΠ που ελάμβαναν συστηματικά από του στόματος κορτικοστεροειδή για 6 μήνες, δεν προέκυψε στατιστικά σημαντική διαφορά από τους ασθενείς που δεν ελάμβαναν κορτικοστεροειδή ως προς τις σπυρομετρικές τιμές, τη δύσπνοια, την ποιότητα ζωής και τη συχνότητα των παροξύνσεων της νόσου. Σε άλλες μελέτες η προοδευτική μείωση των κορτικοστεροειδών μετά από μακροχρόνια λήψη σε ασθενείς με ΧΑΠ δεν είχε καμιά επίδραση στη συμπτωματολογία και την πορεία της νόσου. Σε μια πρόσφατη μετα-ανάλυση των Lacasse Y et al (1996) 16 ελεγχόμενων μελετών της χρήσης κορτικοστεροειδών από το στόμα σε ασθενείς με ΧΑΠ, διαπιστώθηκε ότι μόνο 10% των ασθενών ανταποκρίνονται σ' αυτά τα φάρμακα. Επιπλέον, οι ανεπιθύμητες ενέργειες των συστηματικώς χορηγούμενων κορτικοστεροειδών σε μακροχρόνια χρήση είναι σοβαρές και περιλαμβάνουν οστεοπόρωση, καταρράκτη, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρταση, αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων, αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πεπτικού έλκους, μυοπάθεια και ψυχικές διαταραχές.

Για όλους τους ανωτέρω λόγους είναι απαραίτητο να διαπιστωθεί εκ των προτέρων με κάποια θεραπευτική δοκιμή ποιοι ασθενείς θα ανταποκριθούν στη

χορήγηση κορτικοστεροειδών (είναι σε ένα μεγάλο βαθμό εκείνοι με συνύπαρξη ασθματικού στοιχείου). Η δοκιμή γίνεται μετά από μια περίοδο κλινικής σταθερότητας με μικρές αλλαγές στην υπόλοιπη φαρμακευτική αγωγή και στηρίζεται στην παρατηρούμενη βελτίωση στις σπυρομετρικές τιμές προ και μετά τη θεραπεία. Αρχικά, γίνεται προσεκτική εκτίμηση του FEV1 και της FVC. Κατόπιν, αρχίζει η θεραπεία με κορτικοστεροειδή, με τη χρήση μιας καθημερινής πρωινής δόσης 0,5-1,0 mg/kg πρεδνιζολόνης (ή άλλου ισοδυνάμου). Το φάρμακο συνεχίζεται για 2-3 εβδομάδες. Εφόσον ο FEV1 αυξάνεται κατά 20% τουλάχιστον, η δόση των κορτικοστεροειδών ελαττώνεται στην ελάχιστη τιμή που επιτρέπει τη διατήρηση της βελτίωσης ή τα από του στόματος κορτικοστεροειδή διακόπτονται και υποκαθίστανται από εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή. Εάν ο FEV1 δεν αυξάνεται κατά 20% τουλάχιστον, το φάρμακο ελαττώνεται γρήγορα και διακόπτεται ανεξάρτητα από το αν ο ασθενής αναφέρει μια υποκειμενική βελτίωση. Είναι σημαντικό ότι ο FEV1 μπορεί να αυξηθεί έως και κατά 15-20% μέσα σε 3 εβδομάδες σε ασθενείς που παίρνουν placebo.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή έχουν δοκιμαστεί στη θέση των από του στόματος κορτικοστεροειδών, επειδή απορροφώνται ελάχιστα και έχουν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, οι ωφέλιμες επιδράσεις τους στη ΧΑΠ φαίνεται να είναι περιορισμένες σε σχέση με το άσθμα. Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή μπορεί να προκαλέσουν μικρή αύξηση του FEV1 στην αρχή της θεραπείας, αλλά τελικά δε μεταβάλλουν το ρυθμό μείωσης του FEV1 κατά τη μακροχρόνια θεραπεία. Επίσης, μειώνουν τον αριθμό και τη σοβαρότητα των παροξύνσεων και τα αναπνευστικά συμπτώματα των ασθενών. Η τακτική θεραπεία με εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή ενδείκνυται μόνο σε συμπτωματικούς ασθενείς με ΧΑΠ που έχουν σπυρομετρική ανταπόκριση σ' αυτά ή που έχουν FEV1<50% και επαναλαμβανόμενες παροξύνσεις οι οποίες απαιτούν θεραπεία με αντιβιοτικά ή από του στόματος κορτικοστεροειδή. Προτείνεται και εδώ μια δοκιμαστική χορήγηση για διάστημα 6 εβδομάδων έως 3 μηνών, προκειμένου να εντοπισθούν οι ασθενείς που μπορεί να ωφεληθούν από τη μακροχρόνια θεραπεία. Οι κυριότερες παρενέργειες των εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών είναι η καντιντίαση του στοματοφάρυγγα και το βράγχος φωνής, που προλαμβάνονται ως ένα βαθμό με το ξέπλυμα του στόματος μετά την εισπνοή αυτών των φαρμάκων.

Φάρμακα που προκαλούν ρευστοποίηση και κινητοποίηση των εκκρίσεων

Πολλοί ασθενείς με ΧΑΠ παράγουν μεγάλη ποσότητα βρογχικών εκκρίσεων, εξαιτίας της υπερτροφίας των βρογχικών αδένων και της φλεγμονής των αεραγωγών. Η ικανότητα για βήχα και καθαρισμό αυτών των εκκρίσεων ελαττώνεται στους ασθενείς με ΧΑΠ εξαιτίας της ελαττωμένης ελαστικής επαναφοράς, η οποία ελαττώνει την οδηγό πίεση για τη βίαιη εκπνοή και καταλήγει σε πρόωμη σύγκλειση των μικρών αεραγωγών.

Διάφορα φάρμακα έχουν χρησιμοποιηθεί κατά το παρελθόν για να ρευστοποιήσουν και να διευκολύνουν την απομάκρυνση των εκκρίσεων αυτών. Οι αποχρεμπτικές ουσίες, όπως είναι η γουαϊφενεσίνη και η ιωδιούχος γλυκερόλη, εμφάνισαν μικρά ή και καθόλου κλινικά αποτελέσματα. Η ιωδιούχος γλυκερόλη σχετίζεται επίσης με ελάττωση των επιπέδων των θυρεοειδικών ορμονών και με υποκλινικό υποθυρεοειδισμό. Ένα άλλο χρησιμοποιούμενο φάρμακο, η Ν-ακετυλοκυστεΐνη, και τα παράγωγά της έχουν βλεννολυτική δράση *in vivo* και *in vitro*, καθώς και αντιοξειδωτικές ιδιότητες, αλλά ερεθίζουν τους αεραγωγούς όταν χορηγηθούν σε εισπνοές νεφελώματος και μπορεί να επιδεινώσουν την απόφραξη των αεραγωγών αν ο ασθενής δεν μπορεί να αποβάλει με το βήχα τις αυξημένες βρογχικές εκκρίσεις. Η από του στόματος χορήγηση της Ν-ακετυλοκυστεΐνης προκαλεί μικρότερο ερεθισμό των βρόγχων και βρογχόσπασμο και αναφέρεται ότι, με την αντιοξειδωτική κυρίως δράση της, μειώνει τη συχνότητα και τη διάρκεια των παροξύνσεων της ΧΑΠ. Τέλος, η δεοξυριβονουκλεάση, ένα σκεύασμα που χρησιμοποιείται με μικρή επιτυχία στη θεραπεία ασθενών με κυστική ίνωση για τη ρευστοποίηση των εκκρίσεών τους, δεν έχει ευνοϊκή επίδραση στους ασθενείς με ΧΑΠ.

Ανεξάρτητα όμως από τα φαρμακευτικά σκευάσματα, φαίνεται ότι σημαντικός είναι και ο ρόλος της επαρκούς ενυδάτωσης στην ελάττωση της γλοιότητας της βλέννας και την κινητοποίηση και απομάκρυνση των βρογχικών εκκρίσεων. Συνεπώς, συνιστούμε στους ασθενείς να πίνουν άφθονα υγρά από το στόμα, εφόσον αυτό δεν αντενδείκνυται (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια). Ιδίως τις πρωινές ώρες η λήψη πολύ θερμών υγρών από το στόμα φαίνεται ότι διευκολύνει την απόχρεμψη.

Φάρμακα που επηρεάζουν την τάση των αερίων του αίματος, τον αναπνευστικό έλεγχο και τη δύσπνοια

Η αλμιτρίνη είναι ένα φάρμακο που βελτιώνει την PaO_2 στην ηρεμία, κατά τη διάρκεια της άσκησης και στον ύπνο. Σήμερα είναι διαθέσιμη στην Ευρώπη αλλά όχι στις ΗΠΑ. Η αλμιτρίνη φαίνεται ότι δρα προκαλώντας σύσπαση των πνευμονικών αγγείων και συνεπώς βελτιώνει τη σχέση αερισμού/αιμάτωσης. Μολονότι η πνευμονική υπέρταση που προκαλείται από την αλμιτρίνη προβλημάτισε αρχικά, οι μακροχρόνιες μελέτες έδειξαν ότι δεν πρόκειται για σημαντικό πρόβλημα. Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν την περιφερική νευροπάθεια και την απώλεια σωματικού βάρους. Διαλείποντα δοσολογικά σχήματα έχουν χρησιμοποιηθεί σε μια προσπάθεια να αποφευχθούν αυτές οι επιπλοκές.

Η μεδροξυπρογεστερόνη και η ακεταζολαμίδη έχουν χρησιμοποιηθεί για τη διέγερση της αναπνοής στους ασθενείς με ΧΑΠ και υπερκαπνία. Η μεδροξυπρογεστερόνη διεγείρει την κεντρική αναπνευστική ώση και σε δοσολογία 20-40

mg τρεις φορές την ημέρα είναι αποτελεσματική σε περιορισμένο αριθμό ασθενών. Η ακεταζολαμίδη οξιντοποιεί το αίμα και το εγκεφαλονωτιαίο υγρό, διεγείροντας στη συνέχεια την αναπνοή μέσω των επιδράσεων του ελαττωμένου pH στα κέντρα ελέγχου της αναπνοής. Δεν έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με ΧΑΠ και χρόνια υπερκαπνία. Η λογική που ευνοεί τη διέγερση των κέντρων της αναπνοής μπορεί να είναι αμφισβητήσιμη στα πλαίσια της ΧΑΠ, καθώς ο αερισμός γενικά περιορίζεται από το βαθμό περιορισμού της ροής του αέρα, οπότε η διέγερση μιας ώσης που έχει αμβλυνθεί προκειμένου να επιτευχθεί μια ελαττωμένη ικανότητα αερισμού θα μπορούσε να οδηγήσει σε εκσεσημασμένη δύσπνοια.

Τέλος, έχει δοκιμασθεί ένας αριθμός από διαφορετικές κατηγορίες φαρμάκων για την αντιμετώπιση του ενοχλητικού συμπτώματος της δύσπνοιας. Ωστόσο, μόνο τα ναρκωτικά βρέθηκε ότι ελαττώνουν τη δύσπνοια σε κάποιους ασθενείς. Δυστυχώς, η χρήση τους περιορίζεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειές τους, που περιλαμβάνουν υπνηλία, ναυτία και εμετούς. Σε ασθενείς με νόσο τελικού σταδίου, ωστόσο, τα ναρκωτικά μπορούν να ανακουφίσουν σημαντικά τον ασθενή.

Αντιβιοτικά

Η χρήση των αντιβιοτικών ως ρουτίνα σε ασθενείς με σταθερή ΧΑΠ, ακόμα και σ' αυτούς που υποφέρουν από χρόνια παραγωγικό βήχα, δεν ενδείκνυται. Ωστόσο, αρκετοί πνευμονολόγοι συνταγογραφούν χαμηλές δόσεις αντιβιοτικών προφυλακτικά, ιδίως κατά τη διάρκεια του χειμώνα. Η χρήση αντιβιοτικής θεραπείας έχει μελετηθεί πιο εμπεριστατωμένα επί παροξύνσεων της ΧΑΠ, όπου και συνιστάται, καθώς φαίνεται ότι προσφέρει ένα μικρό αλλά σημαντικό όφελος και μειώνει το χρόνο νοσηλείας.

2.4 Ανακεφαλαίωση

Σ' αυτό το κεφάλαιο αναλύθηκαν οι κυριότερες κατηγορίες φαρμακευτικών ουσιών που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του Βρογχικού Άσθματος και της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας. Για καθεμιά από αυτές τις κατηγορίες περιεγράφησαν ο μηχανισμός δράσης τους, ο τρόπος χορήγησής τους, η χρήση τους στην κλινική πράξη, δεδομένα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους και οι κυριότερες ανεπιθύμητες ενέργειές τους.

Στο ΒΑ η βάση της φαρμακευτικής θεραπείας είναι τα αντιφλεγμονώδη. Για τους περισσότερους ασθενείς τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή σε τακτική βάση σε συνδυασμό με έναν β2-διεγέρτη κατ' επίκληση αρκούν για να επιφέρουν έλεγχο της νόσου σε πολύ ικανοποιητικό βαθμό. Στη ΧΑΠ η βάση της φαρμακευτικής θεραπείας είναι οι βρογχοδιασταλτικές ουσίες, καθώς υπάρχουν μόνο λίγα στοιχεία ότι τα αντιφλεγμονώδη επηρεάζουν την εξέλιξη. Στη συνήθη κλινική πράξη επιτυγχάνεται βελτίωση των συμπτωμάτων και της ποιότητας ζωής των ασθενών με τη χρήση αντιχολινεργικών σε τακτική βάση και β2-διεγερτών κατ' επίκληση.

Σημαντικό είναι τέλος να σημειωθεί ότι τόσο στο ΒΑ όσο και στη ΧΑΠ έχουν κυκλοφορήσει τα τελευταία χρόνια συσκευές εισπνοών με συνδυασμούς ουσιών από τις διάφορες θεραπευτικές κατηγορίες. Αυτό αφενός μεν διευκολύνει τη συμμόρφωση των ασθενών αφετέρου δε πιθανό να αυξάνει την αποτελεσματικότητα ενισχύοντας την αθροιστική δράση που συχνά παρατηρείται.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑ ΣΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ

3.1 Εισαγωγή

Τα τελευταία χρόνια έχει πραγματοποιηθεί μεγάλος αριθμός μελετών σε διάφορες χώρες με σκοπό την ανίχνευση πιθανού εποχικού προτύπου στις εξάρσεις του Βρογχικού Άσθματος (ΒΑ) και της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας (ΧΑΠ). Όλες αυτές οι μελέτες συγκλίνουν στην πιστοποίηση της ύπαρξης τέτοιων εποχικών διακυμάνσεων, δηλαδή, φαίνεται ότι οι παροξύνσεις τόσο του ΒΑ όσο και της ΧΑΠ εμφανίζουν αύξηση σε συγκεκριμένες περιόδους του έτους και πτώση σε άλλες με ένα πρότυπο που επαναλαμβάνεται διαχρονικά.

Η ύπαρξη εποχικότητας σε ένα νόσημα έχει μεγάλη σημασία για τη μελέτη του. Πρώτα απ' όλα, μπορεί να βοηθήσει στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειάς του, μελετώντας με ποιο μηχανισμό και μέσω ποιων παραγόντων η αλλαγή των εποχών επηρεάζει την εμφάνισή του. Επιπλέον, μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη, προειδοποιώντας τόσο τους ασθενείς όσο και τους επαγγελματίες υγείας για περιόδους υψηλού κινδύνου, ώστε οι μεν πρώτοι να συμμορφώνονται τα μέγιστα με τυχόν προληπτικά μέτρα, οι δε δεύτεροι να ελέγχουν επισταμένως αυτή τη συμμόρφωση των ασθενών τους. Τέλος, δίνει τη δυνατότητα στο σύστημα υγείας για την πρόβλεψη του φορτίου της συγκεκριμένης νόσου που αναμένεται να αντιμετωπίσει και την αντίστοιχη προετοιμασία που απαιτείται προκειμένου να είναι αποτελεσματικό. Πιο συγκεκριμένα, μπορούν να προσδιορισθούν ανάλογα με την εποχή του έτους ο αριθμός των ασθενών που θα προστρέξουν στην πρωτοβάθμια περίθαλψη, ο αριθμός των ασθενών που θα χρειασθούν νοσηλεία σε νοσοκομείο και οι απαιτούμενοι πόροι του συστήματος υγείας για την κάλυψή τους (ανθρώπινο δυναμικό, είδος και ποσότητα φαρμακευτικών σκευασμάτων για τη θεραπεία, νοσοκομειακές κλίνες).

3.2 Εποχικά Πρότυπα στο Βρογχικό Άσθμα και στη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια

Οι επιπτώσεις της νοσηρότητας που προκαλείται από τα νοσήματα του αναπνευστικού είναι ίσως οι σημαντικότερες συγκριτικά με οιοδήποτε άλλο σύστημα του ανθρώπινου οργανισμού. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι οι λοιμώξεις του αναπνευστικού, και η συμμετοχή τους στη νοσηρότητα του γενικού πληθυσμού, είναι μοναδικές ως προς την εποχιακή τους φύση. Παρότι οι τρεις μεγάλες κατηγορίες παθήσεων του αναπνευστικού, δηλαδή, οι λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και το βρογχικό άσθμα, αντιμετωπίζονται συνήθως ως διακριτές κατηγορίες στις διάφορες επιστημονικές μελέτες, η νοσηρότητα που προκαλούν φαίνεται να έχει σημαντικές ομοιότητες ως προς τους υποκείμενους μηχανισμούς της. Η σχέση μεταξύ των κρίσεων άσθματος και του κοινού κρυολογήματος με τον εποχικό χαρακτήρα που αυτό παρουσιάζει, είναι γνωστή εδώ και εκατοντάδες χρόνια (Muntner S, 1963. Floyer JA, 1717). Παρόλα αυτά, στις κλασικές μελέτες της εποχικής φύσης των λοιμώξεων από ρινοϊούς, χρησιμοποιείται ο όρος “νόσος από ρινοϊό” (“rhinovirus illness”) για την ομαδοποίηση όλων των ειδών των συμπτωμάτων του αναπνευστικού (Gwaltney JM et al, 1966).

Από τις αρχές της δεκαετίας του 1990 έχει επισημανθεί και γίνει ευρέως αποδεκτή η σημασία των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού στην πρόκληση παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ (Johnston SL, 2005). Έχει επίσης γίνει κατανοητή η διαφοροποίηση του κινδύνου εμφάνισης αυτών των νοσημάτων ανάλογα με την εποχή του έτους (Johnston NW et al, 2006). Ο παράγοντας ο οποίος μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί αρκετά είναι η σχέση μεταξύ των επιδημιολογικών προτύπων των παροξύνσεων του ΒΑ και της ΧΑΠ, με διάφορους ιούς του αναπνευστικού και με γεγονότα-σταθμούς που ίσως να πυροδοτούν τη μετάδοση αυτών των ιών. Τα τελευταία χρόνια γίνεται προσπάθεια να πραγματοποιηθούν τέτοιοι συσχετισμοί από διάφορες ερευνητικές ομάδες ανά τον κόσμο, με την πλουσιότερη ίσως δραστηριότητα να προέρχεται από ερευνητές στον Καναδά, για αυτό και στην παρούσα εργασία η πλειονότητα των δεδομένων προέρχεται από μελέτες της συγκεκριμένης ομάδας. Επιπλέον, διαφορές μεταξύ των προτύπων των παροξύνσεων του ΒΑ και της ΧΑΠ τόσο συνολικά όσο και ανάμεσα στα δύο φύλα και στις διάφορες ηλικιακές ομάδες είναι δυνατό να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας αυτών των νοσημάτων.

Εποχικά Πρότυπα στις Παροξύνσεις Βρογχικού Άσθματος και Διαφορές σε Παιδιά και Ενήλικες

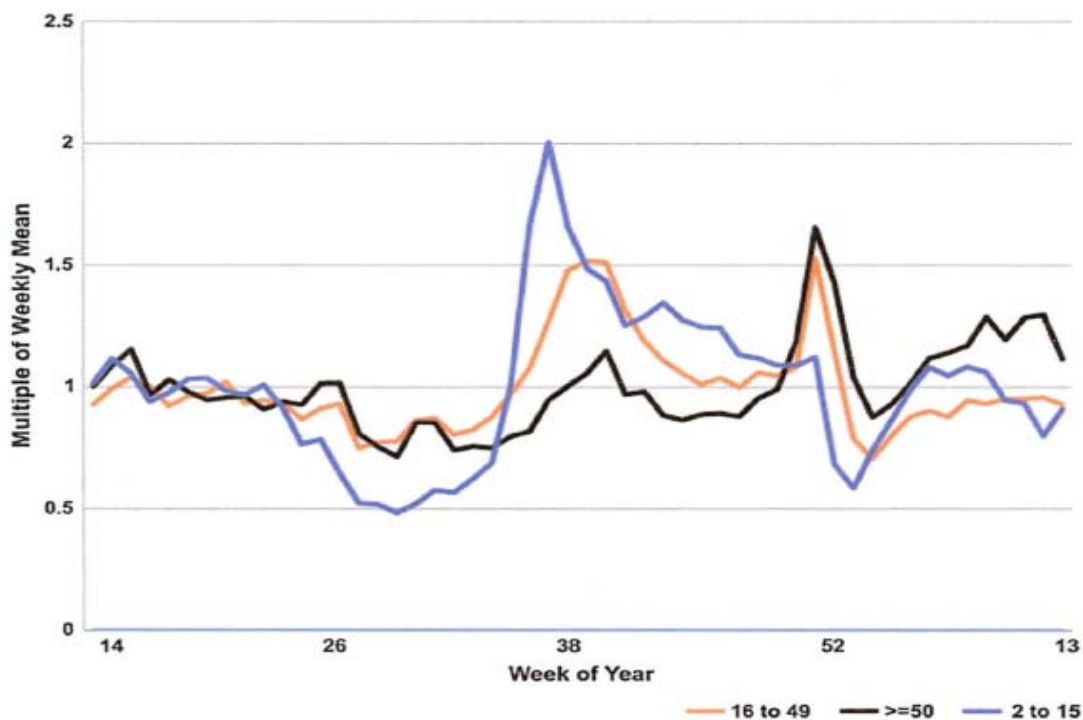
Οι παροξύνσεις ΒΑ έχει παρατηρηθεί ότι παρουσιάζουν διαφορετικά εποχικά πρότυπα στις διάφορες ηλικιακές ομάδες. Στο Διάγραμμα 3.1 απεικονίζονται οι ετήσιοι κύκλοι παροξύνσεων ΒΑ σε παιδιά 2 έως 16 ετών, νέους ενήλικες 16 έως 49 ετών και ενήλικες άνω των 50 ετών. Τα δεδομένα αφορούν στα περιστατικά με άσθμα που προσήλθαν στα Τμήματα Επειγόντων στο Οντάριο του Καναδά (πληθυσμός 12.000.000 άτομα) για το χρονικό διάστημα Απρίλιος 2001 – Μάρτιος 2005, με αναγωγή σε ετήσια βάση με εβδομαδιαίο βήμα. Τα νούμερα του κατακόρυφου άξονα εκφράζονται ως πολλαπλάσια των εβδομαδιαίων μέσων όρων.

Στα παιδιά, οι παροξύνσεις ΒΑ επισυμβαίνουν με συχνότητα κοντά ή κάτω του ετήσιου μέσου όρου κατά τους χειμερινούς μήνες, παρουσιάζουν μια μέτρια αύξηση κατά τη διάρκεια της άνοιξης και στη συνέχεια μια μεγάλη μείωση κατά τη διάρκεια του καλοκαιριού. Ακολουθεί μια περίοδος στις αρχές του φθινοπώρου, κατά την επιστροφή στα θρανία μετά τις καλοκαιρινές διακοπές, όπου οι παροξύνσεις ΒΑ αγγίζουν τα όρια επιδημίας, οπότε στον Καναδά καταγράφεται σχεδόν το ένα τέταρτο των ετήσιων νοσηλειών παιδιών για άσθμα, και στη συνέχεια παρατηρείται μια βαθμιαία μείωση κατά τους χειμερινούς μήνες.

Στους νεότερους ενήλικες (16 έως 49 ετών) παρατηρούνται περισσότερες παροξύνσεις ΒΑ το χειμώνα από ό,τι στα παιδιά, αλλά μια αξιοσημείωτη κορύφωση εξακολουθεί να υφίσταται ανάμεσα στα τέλη Αυγούστου και τις αρχές Σεπτεμβρίου. Τέλος, στους μεγαλύτερους ενήλικες (άνω των 50 ετών) παρατηρείται μετατόπιση της περιόδου μεγάλης επικινδυνότητας για παρόξυνση της νόσου μέσα στο χειμώνα, παρόλα αυτά, και εδώ καταγράφεται μια αύξηση στις αρχές του φθινοπώρου.

Η έξαρση των παροξύνσεων ΒΑ εμφανίζεται στους ενήλικες το χειμώνα σε δύο μεγάλα κύματα. Το ένα κύμα παρατηρείται κατά την περίοδο των Χριστουγέννων και το άλλο κατά τη διάρκεια της εποχικής γρίπης. Κάποιες χρονιές αυτές οι δύο περίοδοι συμπίπτουν, δηλαδή, η εποχική γρίπη εμφανίζεται μέσα στην περίοδο των Χριστουγέννων, οπότε και οι παροξύνσεις ΒΑ στους ενήλικες κορυφώνονται μέσα στα Χριστούγεννα.

Οι εξάρσεις του άσθματος, που εμφανίζονται κατά την επιστροφή στα θρανία μετά τις καλοκαιρινές διακοπές και κατά την περίοδο των Χριστουγέννων, αντιστρέφονται στα παιδιά και στους ενήλικες, δηλαδή, στα παιδιά εμφανίζεται μεγαλύτερη κορύφωση στην 1η περίοδο, ενώ στους ενήλικες στη 2η (Johnston NW et al, 2006). Ετήσιοι κύκλοι των παροξύνσεων ΒΑ παρόμοιοι σε σημαντικό βαθμό με αυτούς που περιγράφηκαν για την περίπτωση του Καναδά εμφανίζονται και σε άλλες χώρες στο Βόρειο ημισφαίριο (Johnston NW et al, 2006) .



Πηγή: Neil W. Johnston. The Similarities and Differences of Epidemic Cycles of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Exacerbations. Proc Am Thorac Soc Vol 4. pp 591-596, 2007

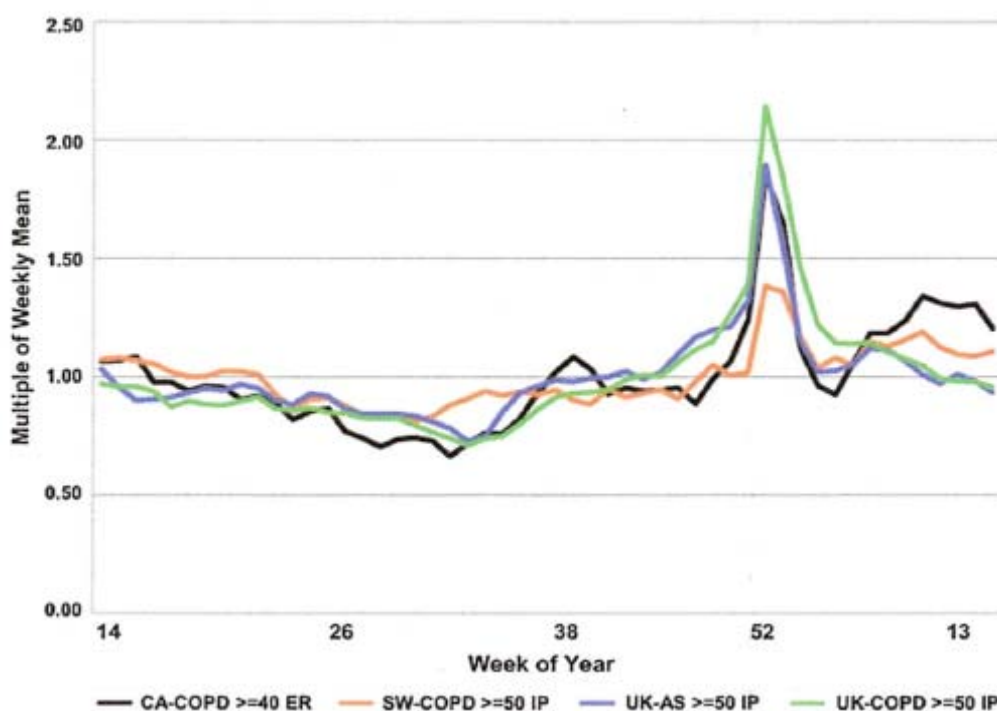
ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.1

Ετήσιοι κύκλοι παροξύνσεων άσθματος σε παιδιά ηλικίας 2 έως 15, ενήλικες ηλικίας 16 έως 49 και ενήλικες άνω των 50 ετών

Η παρατηρούμενη εποχικότητα στις παροξύνσεις του ΒΑ έχει επηρεάσει τελευταία και τις κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση της νόσου. Πιο συγκεκριμένα, συστήνεται στους ασθενείς με άσθμα να κάνουν τουλάχιστο 2 ετήσιες επισκέψεις στο θεράποντα ιατρό τους που να τοποθετούνται χρονικά λίγο πριν τις αναμενόμενες βάσει της ηλικίας κάθε ασθενούς εξάρσεις της νόσου (π.χ. για τα παιδιά οι επισκέψεις να γίνονται Αύγουστο και Δεκέμβριο). Κατά τη διάρκεια αυτών των επισκέψεων ελέγχονται η κλινική κατάσταση του ασθενούς, η αναπνευστική λειτουργία του, τα αποτελέσματα της αγωγής που ακολουθεί, η συμμόρφωσή του με τη θεραπεία και αποφασίζεται, εφόσον κριθεί αναγκαίο, τροποποίηση της αγωγής του ώστε να αποφευχθεί μια καινούρια κρίση στις περιόδους έξαρσης της νόσου του.

Εποχικά Πρότυπα στις Παροξύνσεις Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και Διαφορές από το Βρογχικό Άσθμα

Τα εποχικά πρότυπα των παροξύνσεων ΧΑΠ έχει παρατηρηθεί ότι διαφέρουν από τα αντίστοιχα του ΒΑ. Στο Διάγραμμα 3.2 απεικονίζονται οι ετήσιοι κύκλοι παροξύνσεων ΧΑΠ (COPD) στο Οντάριο του Καναδά (CA) (αριθμός προσελεύσεων στα Τμήματα Επειγόντων [ER] σε ενήλικες άνω των 40 ετών), στη Σουηδία (SW) (αριθμός νοσηλευόμενων ασθενών [IP] άνω των 50 ετών) και στην Αγγλία και την Ουαλία (UK) (αριθμός νοσηλευόμενων ασθενών [IP] άνω των 50 ετών). Για τη σύγκριση απεικονίζεται και ο ετήσιος κύκλος παροξύνσεων ΒΑ (AS) στην Αγγλία και την Ουαλία (αριθμός νοσηλευόμενων ασθενών [IP] άνω των 50 ετών). Τα δεδομένα για τον Καναδά προέρχονται από όλους τους ασθενείς με ΧΑΠ που προσήλθαν στα Τμήματα Επειγόντων στο Οντάριο του Καναδά (πληθυσμός 12.000.000 άτομα) για το χρονικό διάστημα Απρίλιος 2001 – Μάρτιος 2005, ενώ για τις υπόλοιπες χώρες από όλους τους νοσηλευόμενους ασθενείς για τα έτη 1992 – 2001. Έχει γίνει ετήσια αναγωγή με εβδομαδιαίο βήμα και τα δεδομένα του κατακόρυφου άξονα εκφράζονται ως πολλαπλάσια του εβδομαδιαίου μέσου όρου.



Πηγή: Neil W. Johnston. The Similarities and Differences of Epidemic Cycles of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Exacerbations. Proc Am Thorac Soc Vol 4. pp 591-596, 2007

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.2

Ετήσιος κύκλος των παροξύνσεων ΧΑΠ στο Οντάριο του Καναδά, στη Σουηδία και στην Αγγλία και την Ουαλία

Τα εποχικά πρότυπα των παροξύνσεων ΧΑΠ και ΒΑ σε ενήλικες τις ίδιας ηλικίας είναι ουσιαστικά όμοια σε ό,τι αφορά στη μορφή τους. Όπως και στην περίπτωση του άσθματος στους ενήλικες, ένα μεγάλο επιδημικό κύμα εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των Χριστουγέννων, και αυτό έχει παρατηρηθεί σε όλες τις χώρες του Βόρειου ημισφαιρίου όπου έχουν διεξαχθεί αντίστοιχες μελέτες. Η Χριστουγεννιάτικη περίοδος έξαρσης για τη ΧΑΠ και το άσθμα των ενηλίκων στον Καναδά, τη Μεγάλη Βρετανία και τη Σουηδία παρατηρείται σε όλες τις περιπτώσεις κατά την εβδομάδα 52.

Προκαταρκτικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι στη Νέα Ζηλανδία οι παροξύνσεις ΧΑΠ και ΒΑ στους ενήλικες εμφανίζουν ετήσιους κύκλους με κορύφωση μέσα στον Ιούλιο. Το φαινόμενο αυτό εποχιακά είναι ανάλογο με τις εξάρσεις που παρατηρούνται κατά τις περιόδους της εποχικής γρίπης στο Βόρειο ημισφαίριο, αν αναλογιστούμε τη διαφορά στις εποχές σε Βόρειο και Νότιο ημισφαίριο, δεν μπορεί όμως να προσδιορισθεί με ακρίβεια εβδομάδας όπως στην περίπτωση του Βόρειου ημισφαιρίου κατά την περίοδο των Χριστουγέννων. Κορυφές ανάλογες με αυτή της ημέρας των Χριστουγέννων δε φαίνεται να παρατηρούνται στη Νέα Ζηλανδία.

Η παρατηρούμενη εποχικότητα στις παροξύνσεις της ΧΑΠ χρησιμοποιείται ευρέως για την πρόβλεψη παροξύνσεων της νόσου. Μάλιστα, στη Μεγάλη Βρετανία υπάρχει μια ειδική υπηρεσία, που υπάγεται στην Εθνική Μετεωρολογική Υπηρεσία της Βρετανίας (Met Office-www.metoffice.gov.uk/health) και υποστηρίζεται και από το Εθνικό Σύστημα Υγείας (NHS) , η οποία ονομάζεται Healthy Outlook® και η οποία βοηθά τους ασθενείς με ΧΑΠ να αντιμετωπίζουν αποτελεσματικότερα τη νόσο τους προειδοποιώντας τους για περιόδους αυξημένου κινδύνου για παρόξυνση. Το Healthy Outlook® χρησιμοποιεί ένα μοντέλο που αναπτύχθηκε από το Met Office, το οποίο προβλέπει τον κίνδυνο εισαγωγής σε νοσοκομείο λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ βάσει των ακόλουθων παραγόντων:

- Ψυχρός καιρός
- Ικκό φορτίο στην κοινότητα
- Εποχικό πρότυπο.

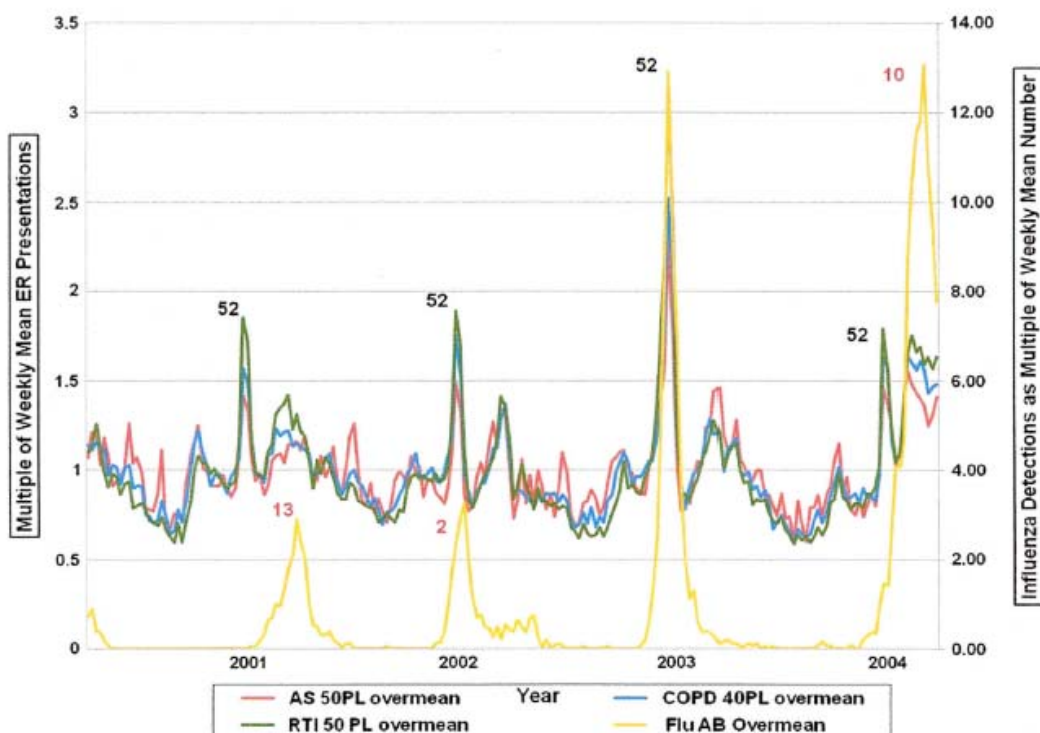
Οι ασθενείς ενημερώνονται για αυτή την υπηρεσία από τους οικογενειακούς γιατρούς, δεν έχουν οικονομική επιβάρυνση και εφόσον συγκατατεθούν να συμμετάσχουν, λαμβάνουν ένα δέμα με οδηγίες και προληπτικά μέτρα που πρέπει να ακολουθήσουν για να διατηρήσουν τη νόσο τους σταθερή. Σε περιόδους υψηλού κινδύνου για παροξύνσεις οι ασθενείς λαμβάνουν επίσης ένα διαδραστικό τηλεφώνημα από τη συγκεκριμένη υπηρεσία, που τους υπενθυμίζει αυτά τα απλά μέτρα και τους κάνει ερωτήσεις για τα συμπτώματα και τα φάρμακά τους. Το Healthy Outlook® ενημερώνει επίσης τους οικογενειακούς γιατρούς για τα αποτελέσματα αυτής της επικοινωνίας. Με αυτή τη διαδικασία επιτυγχάνεται η έγκαιρη αναφορά συμπτωμάτων παρόξυνσης και

εξασφαλίζεται ότι οι ασθενείς έχουν επαρκή φαρμακευτικά μέσα για την αντιμετώπιση της κατάστασής τους. Πρόσφατες μελέτες για την αποτελεσματικότητα του Healthy Outlook® δείχνουν μείωση των εισαγωγών σε νοσοκομεία λόγω παρόξυνσης ΧΑΠ κατά 20% με τη χρήση αυτής της υπηρεσίας.

Εποχικά Πρότυπα στις Λοιμώξεις του Αναπνευστικού και Διαφορές από τη Χρόνια Αποφρακτική Πνευμονοπάθεια και το Βρογχικό Άσθμα

Οι μορφές των ετήσιων κύκλων των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού που απαιτούν προσέλευση στα Τμήματα Επειγόντων είναι παρόμοιες σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Στο Διάγραμμα 3.3 απεικονίζονται όλα τα περιστατικά που προσήλθαν στα Τμήματα Επειγόντων (ER) στο Οντάριο του Καναδά λόγω Αναπνευστικών Λοιμώξεων (RTIs) σε ενήλικες άνω των 50 ετών και λόγω παροξύνσεων ΧΑΠ σε ενήλικες άνω των 40 ετών (COPD), ως πολλαπλάσια του εβδομαδιαίου μέσου όρου, ανά εβδομάδα και ανά έτος για το χρονικό διάστημα Απρίλιος 2001-Μάρτιος 2005 (αριστερός κατακόρυφος άξονας). Επιπλέον, απεικονίζονται τα περιστατικά γρίπης ως πολλαπλάσια του εβδομαδιαίου μέσου όρου για το ίδιο χρονικό διάστημα (δεξιός κατακόρυφος άξονας). Επισημαίνονται επίσης οι εβδομάδες κατά τις οποίες σημειώνεται έξαρση της ΧΑΠ και των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού (και στις δύο περιπτώσεις, η κορύφωση εμφανίζεται στην 52η εβδομάδα), καθώς και της γρίπης. Παρατηρείται ότι το 2003 η έξαρση της γρίπης συμπίπτει με την περίοδο των Χριστουγέννων.

Οι εξάρσεις των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού εμφανίζονται κατά τους χειμερινούς μήνες, συνήθως στα μέσα της χειμερινής περιόδου, αν και η ακριβής περίοδος διαφέρει μεταξύ των διάφορων ηλικιακών ομάδων, και ακολουθεί μια σταδιακή μείωση της συχνότητάς τους κατά την άνοιξη και το καλοκαίρι. Με την επιστροφή των μαθητών στα θρανία στα τέλη Αυγούστου – αρχές Σεπτεμβρίου εμφανίζεται μια μικρή κορύφωση, η οποία ακολουθείται από ένα επιδημικό κύμα που εντοπίζεται στην τελευταία εβδομάδα του έτους. Αυτή η κορυφή διαφέρει σε πλάτος στις διάφορες ηλικιακές ομάδες και μάλιστα σε παιδιά ηλικίας 6 – 18 ετών εμφανίζεται ελαφρώς νωρίτερα. Ακολουθεί μια ταχεία μείωση μέχρι την κορύφωση που επέρχεται στα μέσα του χειμώνα και η οποία πιθανότατα σχετίζεται με τις περιόδους έξαρσης του ιού της γρίπης και άλλων ιών του αναπνευστικού.



Πηγή: Neil W. Johnston. *The Similarities and Differences of Epidemic Cycles of Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma Exacerbations*. Proc Am Thorac Soc Vol 4. pp 591-596, 2007

ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 3.3

Περιστατικά με Αναπνευστικές Λοιμώξεις, παρόξυνση ΧΑΠ και Εποχιακή Γρίπη από τα Τμήματα Επειγόντων του Οντάριο την περίοδο Απρίλιος 2001-Μάρτιος 2005

Συμπερασματικά, οι ετήσιοι κύκλοι των παροξύνσεων ΒΑ, των παροξύνσεων ΧΑΠ και των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού που απαιτούν φροντίδα στα Τμήματα Επειγόντων, είναι σχεδόν όμοιοι σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας. Ωστόσο, οι ετήσιοι κύκλοι των παροξύνσεων ΒΑ σε παιδιά και ενήλικες είναι αρκετά διαφορετικοί, με μία μετάβαση μεταξύ των η οποία φαίνεται να σχετίζεται με τις ηλικιακές ομάδες. Οι ετήσιοι κύκλοι για τις Λοιμώξεις του Αναπνευστικού παρουσιάζουν μεγάλες ομοιότητες στη μορφή τους ανεξαρτήτως ηλικιακής ομάδας. Δεν υπάρχουν έως σήμερα διαθέσιμα δεδομένα από τις χώρες όπου έχουν γίνει σχετικές μελέτες που να εξετάζουν πιθανές διαφορές μεταξύ των φυλετικών ομάδων στο χρόνο ή στη μορφή των ετήσιων κύκλων των παθήσεων του αναπνευστικού.

3.3 Παράγοντες που σχετίζονται με τους κύκλους των παθήσεων του αναπνευστικού

Η αξιοσημείωτη ομοιότητα στους ετήσιους κύκλους των παροξύνσεων ΒΑ, των παροξύνσεων ΧΑΠ και των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού στους ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας χρήζει περαιτέρω διερεύνησης. Μια πιθανή αιτία αποτελεί η πτωχή ικανότητα διαφορικής διάγνωσης μεταξύ των τριών αυτών ασθενειών η οποία παρατηρείται στα καταγεγραμμένα αρχεία των νοσοκομείων, με αποτέλεσμα και οι τρεις αυτές νοσολογικές οντότητες να εμφανίζουν το ίδιο εποχικό πρότυπο. Παρότι δε διεξήχθη καμία μελέτη επιβεβαίωσης των διαγνώσεων ΒΑ και ΧΑΠ σε ό,τι αφορά στα σχετικά στατιστικά στοιχεία του Καναδά, μετα-αναλύσεις αναφορικά με όλες τις ηλικιακές ομάδες διαπίστωσαν, δεδομένης και της υφιστάμενης αλληλοεπικάλυψης ΒΑ και ΧΑΠ, λάθος διάγνωση στο 10,7% των περιπτώσεων (Canadian Institute for Health Information, 2002). Σε ό,τι αφορά στην πνευμονία (RTI), το σφάλμα άγγιξε το 6,9%. Αυτοί οι αριθμοί υποδεικνύουν ότι τα πρότυπα των τριών αυτών ασθενειών δε θα μπορούσαν να εμφανίζουν τόσο μεγάλες ομοιότητες, παρά μόνο στην περίπτωση που συμμετείχαν στην αιτιοπαθογένειά τους κοινοί παράγοντες. Επιπλέον, οι σαφέστατες διαφορές που παρατηρούνται στους ετήσιους κύκλους των παροξύνσεων ΒΑ και των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού στα παιδιά φανερώνουν ότι η σωστή διάγνωση στο νοσοκομειακό περιβάλλον είναι εφικτή. Η πιο προφανής εξήγηση για τις μεγάλες ομοιότητες των ετήσιων κύκλων των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ στους μεγαλύτερους ενήλικες και των ετήσιων κύκλων των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού σε όλες τις ηλικιακές ομάδες είναι η συσχέτισή τους με κοινά γενεσιουργά αίτια. Με την ίδια συλλογιστική, οι διαφορές που παρατηρούνται στους ετήσιους κύκλους των παροξύνσεων ΒΑ στα παιδιά και στους νεότερους ενήλικες και στους ετήσιους κύκλους των παροξύνσεων ΒΑ, των παροξύνσεων ΧΑΠ και των Λοιμώξεων του Αναπνευστικού στους μεγαλύτερους ενήλικες είναι δυνατό να κρύβουν πολύτιμα στοιχεία για την αιτιολογία των παροξύνσεων του ΒΑ και της ΧΑΠ.

Μεμονωμένα Γεγονότα

- Επιστροφή στο σχολείο μετά τις καλοκαιρινές διακοπές.

Στα παιδιά, τόσο στο Βόρειο όσο και στο Νότιο ημισφαίριο, το επιδημικό κύμα παροξύνσεων ΒΑ που παρατηρείται στα τέλη Αυγούστου ταυτίζεται χρονικά με την ημέρα επιστροφής τους στα θρανία μετά το πέρας των καλοκαιρινών διακοπών. Το κύμα αυτό εμφανίζεται δύο ή τρεις εβδομάδες μετά την ημέρα επιστροφής (Lister S et al, 2006. Johnston NW et al, 2006) και το φαινόμενο αυτό παρατηρείται με τον ίδιο ακριβώς τρόπο σε χώρες στις οποίες η ημέρα έναρξης του σχολικού έτους διαφέρει (Johnston NW et al, 2006). Οι χαμηλότερες κορυφές που παρατηρούνται στις παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ

στους ενήλικες μετά το πέρας των καλοκαιρινών διακοπών επίσης ταυτίζονται χρονικά με την ημέρα έναρξης του σχολικού έτους, παρατηρείται όμως μια καθυστέρηση 1 – 2 εβδομάδων σε σχέση με την εμφάνιση του προβλήματος στα παιδιά και το φαινόμενο αυτό φαίνεται να επαναλαμβάνεται σε βάθος χρόνου (Johnston NW et al, 2006). Το επιδημικό κύμα παροξύνσεων ΒΑ μετά το πέρας των καλοκαιρινών διακοπών παρατηρείται τόσο στο Βόρειο όσο και στο Νότιο ημισφαίριο, τόσο σε τροπικές χώρες όπως η Αυστραλία και το Τρινιντάντ όσο και στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης και της Βόρειας Αμερικής.

Με την επιστροφή τους στο σχολείο μετά τις καλοκαιρινές διακοπές, τα παιδιά επανεκτίθενται σε ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού (RVIs), συνήθως σε λοιμώξεις από ρινοϊό (Gwaltney JM et al, 1966. Monto AS, 2002), ενώ έχει μεσολαβήσει μια περίοδος αρκετών εβδομάδων χωρίς έκθεσή τους στους συγκεκριμένους ιούς. Πρέπει επίσης να σημειωθεί ότι το τέλος του καλοκαιριού είναι μια περίοδος με υψηλά επίπεδα αλλεργιογόνων στο περιβάλλον (Dales RE et al, 2004) και αλλεργιογόνα που προκαλούν ευαισθητοποίηση παρατηρούνται συχνά στο σχολικό περιβάλλον (Almqvist C et al, 1999. Tortolero SR et al, 2002). Επιπλέον, η επιστροφή στο σχολείο σηματοδοτεί μια περίοδο αυξημένου στρες, που μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα του άσθματος στα παιδιά (Sandberg S et al, 2000). Τέλος, ο βαθμός χρήσης των φαρμάκων ελέγχου της νόσου πιθανό να βρίσκεται στα χαμηλότερα ετήσια επίπεδα ακριβώς πριν την έναρξη της σχολικής χρονιάς (Johnston NW et al, 2005). Παρότι μια ιογενής λοίμωξη του αναπνευστικού μπορεί να πυροδοτήσει άμεσα μια κρίση άσθματος, είναι πιθανό όλοι οι ανωτέρω παράγοντες να δρουν συνδυαστικά για να προκαλέσουν τη λεγόμενη «επιδημία του Σεπτεμβρίου», της οποίας πολύ ενδιαφέρον στοιχείο αποτελεί η σταθερή συσχέτιση με την ημερομηνία επιστροφής των παιδιών στα σχολεία, πρωτίστως για τα παιδιά και δευτερευόντως για τους ενήλικες. Οι μικρότερες κορυφές που παρατηρούνται στις παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ στους μεγαλύτερους ενήλικες μετά τις καλοκαιρινές διακοπές πιθανό να αντικατοπτρίζει το βαθμό έκθεσης των μεγαλύτερης ηλικίας ασθενών σε παιδιά σχολικής ηλικίας τη συγκεκριμένη περίοδο.

Αν θεωρήσουμε ότι τα τέλη του καλοκαιριού και οι αρχές του φθινοπώρου είναι η περίοδος έξαρσης του ρινοϊού, θα περίμενε κανείς μια ποικιλία στο χρόνο εμφάνισης του επιδημικού κύματος του Σεπτεμβρίου στις παροξύνσεις ΒΑ. Αυτό δε συμβαίνει, παρά μόνο σε χρονική ταύτιση με την ημέρα έναρξης του σχολικού έτους, εγείροντας την πιθανότητα ότι, τουλάχιστο όσον αφορά στη σχέση του με τις παροξύνσεις ΒΑ, η περίοδος έξαρσης του ρινοϊού προκαλείται από την τεράστια δυνατότητα για μαζική μετάδοση του ιού που παρέχουν η έναρξη της σχολικής χρονιάς και η αυξημένη κοινωνικότητα των παιδιών αυτή την περίοδο.

- Χριστούγεννα.

Οι επιδημικές εξάρσεις του άσθματος των ενηλίκων, της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και των αναπνευστικών λοιμώξεων σε όλες τις ηλικιακές ομάδες που

παρατηρούνται κατά την περίοδο των Χριστουγέννων (Διαγράμματα 3.1 και 3.2) εμφανίζουν την ίδια σταθερή συσχέτιση με ένα μεμονωμένο γεγονός όπως η επιδημική έξαρση ΒΑ που παρατηρείται το Σεπτέμβριο. Στη συγκεκριμένη περίπτωση, το μεμονωμένο γεγονός είναι η ημέρα των Χριστουγέννων και από προκαταρκτικά δεδομένα προκύπτει ότι οι εξάρσεις αυτές συμβαίνουν κατά μέσο όρο έξι ημέρες μετά. Εξαιρέση αποτελεί η έξαρση των αναπνευστικών λοιμώξεων σε παιδιά σχολικής ηλικίας, η οποία εμφανίζεται 1 εβδομάδα νωρίτερα.

Προς το παρόν δεν υπάρχουν πληροφορίες για τους τύπους των αναπνευστικών ιών που παρατηρούνται κατά την περίοδο των Χριστουγέννων. Παρόλα αυτά, θα μπορούσε να υποθεθεί ότι, όπως και κατά την επιστροφή στα σχολεία μετά το τέλος των καλοκαιρινών διακοπών, τα παιδιά σχολικής ηλικίας είναι ο κύριοι φορείς μετάδοσης των ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού στα μεγαλύτερης ηλικίας και πιθανότατα πιο ευάλωτα μέλη της οικογένειας. Η απουσία μιας έξαρσης του άσθματος στα παιδιά οιασδήποτε ηλικίας κατά την περίοδο των Χριστουγέννων υποδεικνύει ότι τα συμπτώματα της ασθματικής νόσου στα παιδιά δεν επιδεινώνονται από λοιμώξεις με τους ιούς που παρατηρούνται αυτή την περίοδο ή ότι τα παιδιά, έχοντας μόλις ολοκληρώσει μια σχολική περίοδο, έχουν αναπτύξει ανοσία λόγω πρότερης έκθεσής τους σ' αυτούς τους ιούς.

Η έξαρση που παρατηρείται μέσα στη Χριστουγεννιάτικη περίοδο φαίνεται να είναι ανεξάρτητη από τα επίπεδα ανίχνευσης του ιού της γρίπης, του ιού parainfluenza, του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) και του αδενοϊού, που εμφανίζονται σε άλλοτε άλλο χρόνο (Monto AS, 2002). Οι περίοδοι με την υψηλότερη ανίχνευση του ιού της γρίπης μπορεί να συμπέσουν με την περίοδο των Χριστουγέννων (Διάγραμμα 3.3) και όταν αυτό συμβαίνει, είναι πιθανό η θνητότητα των νοσημάτων του αναπνευστικού να λάβει ακραίες διαστάσεις. Ο ρόλος άλλων ιών που συνήθως ανιχνεύονται σε παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ, όπως για παράδειγμα του ρινοϊού, στην έξαρση που παρατηρείται κατά τη Χριστουγεννιάτικη περίοδο, παραμένει προς το παρόν άγνωστος.

Επίσης, τα ιδιωτικά ιατρεία πιθανό να είναι λιγότερο προσβάσιμα κατά την περίοδο των Χριστουγέννων και αυτό μπορεί να εξηγήσει έως ένα βαθμό την αύξηση του αριθμού των περιστατικών που προσέρχονται στα Επείγοντα (ER) με αναπνευστικά νοσήματα αυτό το διάστημα. Παρόλα αυτά, το ίδιο φαινόμενο παρουσιάζεται και με τους ασθενείς που χρήζουν νοσηλείας (Διάγραμμα 3.2), γεγονός που υποδεικνύει ότι η υπερβολική χρήση των Επειγόντων Περιστατικών ως μια εναλλακτική της επίσκεψης στον οικογενειακό γιατρό δεν αποτελεί ουσιαστικό παράγοντα που συνεισφέρει στην παρατηρούμενη κορύφωση της προσέλευσης στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών.

Ιογενείς Λοιμώξεις του Αναπνευστικού

Ο ρινοϊός έχει δειχθεί ότι είναι ο ιός που συχνότερα συμπίπτει με τις παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ (Johnston SL, 2005). Έχει αναφερθεί ότι η «εποχή» του ρινοϊού είναι στην κορύφωσή της κατά το μήνα Σεπτέμβριο, με μια μικρότερη έξαρση να εμφανίζεται την άνοιξη (Gwaltney JM et al, 1966. Monto AS, 2002). Στον Καναδά, η πλειονότητα των παιδιών που προσέρχονται στα Τμήματα Επειγόντων με άσθμα κατά την περίοδο που ακολουθεί την έναρξη της σχολικής χρονιάς, οπότε και παρατηρείται έξαρση των παροξύνσεων ΒΑ, έχει δειχθεί ότι έχουν ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού, τα δύο τρίτα των οποίων είναι λοιμώξεις από ρινοϊό (Johnston NW et al, 2005). Στην ίδια μελέτη, το 40% των παιδιών που δε χρειάστηκαν επείγουσα ιατρική φροντίδα επίσης βρέθηκε να έχουν κατά κύριο λόγο λοιμώξεις από ρινοϊό κατά τη διάρκεια της έξαρσης του Σεπτεμβρίου.

Η ημέρα της επιστροφής στο σχολείο μετά τις καλοκαιρινές διακοπές ακολουθείται με ακρίβεια 2,5 εβδομάδων αργότερα από επιδημικές εξάρσεις των παροξύνσεων ΒΑ στα παιδιά. Αυτές με τη σειρά τους ακολουθούνται από εξάρσεις των παροξύνσεων ΒΑ των ενηλίκων και ΧΑΠ, που είναι μικρότερες αλλά κλινικά σημαντικές. Είναι πιθανό η «εποχή» του ρινοϊού να μην εμφανίζεται ανεξάρτητα αλλά να πυροδοτείται από συνθήκες ιδιαίτερα ευνοϊκές για τη μετάδοση της λοιμώξεως, ιδίως σε άτομα που δεν έχουν στο παρελθόν εκτεθεί στον ιό ή σε άτομα που ανήκουν στις ευπαθείς ομάδες, μετά την επιστροφή στο σχολείο, καθώς επίσης και από αλλαγές στις καθημερινές οικογενειακές συνήθειες. Αν αυτή η υπόθεση ισχύει, ο ρινοϊός συμπεριφέρεται διαφορετικά από τους αναπνευστικούς ιούς για τους οποίους συνήθως υπάρχει δημόσια υγειονομική επιτήρηση (ιός της γρίπης, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός, αδενοϊός και ιός parainfluenza) και οι οποίοι εμφανίζονται σε υψηλότερα επίπεδα σε διαφορετικές χρονικές στιγμές από χρόνο σε χρόνο (Monto AS, 2002). Προκαταρκτικά δεδομένα δείχνουν ότι υψηλότερα επίπεδα του ιού της γρίπης, του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, του αδενοϊού και του ιού parainfluenza αυξάνουν σημαντικά τον κίνδυνο ιογενών λοιμώξεων του αναπνευστικού σε όλες τις ηλικίες και τον κίνδυνο παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ στους μεγαλύτερους ενήλικες. Ωστόσο, δε σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων ΒΑ στα παιδιά όλων των ηλικιών ή στους νέους ενήλικες.

3.4 Ανακεφαλαίωση

Σ' αυτό το κεφάλαιο παρατέθηκαν δεδομένα για την εποχικότητα των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ. Η πλειοψηφία των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ τόσο στα παιδιά όσο και στους ενήλικες σχετίζονται με ιογενείς λοιμώξεις του αναπνευστικού και εμφανίζουν μια κυκλική διακύμανση. Οι παραλλαγές που παρατηρούνται σε αυτούς τους κύκλους έχουν να κάνουν σε κάποιο βαθμό με το χρόνο εμφάνισης διαφόρων ιών του αναπνευστικού και κυρίως του ιού της γρίπης και του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού. Περισσότερο όμως οι παραλλαγές που παρατηρούνται σε αυτούς τους κύκλους σχετίζονται με μεμονωμένα γεγονότα τα οποία λαμβάνουν χώρα σε συγκεκριμένη κάθε φορά χρονική περίοδο ή των οποίων η εμφάνιση μπορεί να προβλεφθεί χρονικά.

Στα παιδιά οι παροξύνσεις ΒΑ αγγίζουν τα επίπεδα επιδημίας αμέσως μετά το τέλος των καλοκαιρινών διακοπών, με την έναρξη της σχολικής περιόδου, και σχετίζονται κατά κύριο λόγο με λοιμώξεις από ρινοϊό. Στους νεότερους ενήλικες επίσης παρατηρείται μια αύξηση των παροξύνσεων ΒΑ την ίδια περίοδο, αλλά σε μικρότερο βαθμό σε σχέση με τα παιδιά. Οι μεγαλύτεροι ενήλικες με ΒΑ ή ΧΑΠ αντιμετωπίζουν μόνο έναν ελαφρώς αυξημένο κίνδυνο παροξύνσεων αυτή την εποχή και τα περιστατικά πνευμονίας που προσέρχονται στα νοσοκομεία σε όλες τις ηλικίες καταδεικνύουν μόνο οριακή αύξηση το ίδιο χρονικό διάστημα. Οι παροξύνσεις τόσο της ΧΑΠ όσο και του ΒΑ στους ενήλικες εμφανίζουν τα υψηλότερα ετήσια επίπεδά τους τα Χριστούγεννα, με τον κίνδυνο να αυξάνει όσο αυξάνει η ηλικία του ασθενούς. Αυτό το φαινόμενο φαίνεται να είναι ανεξάρτητο από την αντίχωση κατά την περίοδο των Χριστουγέννων του ιού της γρίπης, του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού, του ιού parainfluenza και του αδενοϊού σε επίπεδα άνω του μέσου όρου στον πληθυσμό. Παρόλα αυτά, οι νοσηλείες για λοιμώξεις των αναπνευστικών οδών σε όλες τις ηλικίες αγγίζουν υψηλά επίπεδα ακριβώς την ίδια περίοδο.

Τόσο η επιδημική έξαρση του ΒΑ με την έναρξη της σχολικής χρονιάς όσο και η επιδημική έξαρση της ΧΑΠ, του ΒΑ και της πνευμονίας τα Χριστούγεννα φαίνεται να ταυτίζονται χρονικά με μεμονωμένα γεγονότα, που είναι η μέρα επιστροφής των μαθητών στα θρανία και η μέρα των Χριστουγέννων αντίστοιχα. Η παρατήρηση αυτή επιβεβαιώνεται σε βάθος χρόνου και προσφέρει σημαντικές ευκαιρίες για περαιτέρω μελέτη. Αν η περίοδος των Χριστουγέννων είναι όντως υψηλού κινδύνου για παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ και για αναπνευστικές λοιμώξεις στους ενήλικες και για αναπνευστικές λοιμώξεις στα παιδιά, λόγω του ότι παριστά μια ιδανική ευκαιρία για μετάδοση λοιμώξεων, θα περίμενε κανείς ένα παρόμοιο φαινόμενο και με την Ημέρα των Ευχαριστιών στις ΗΠΑ. Αν κάτι τέτοιο συνέβαινε, θα ήταν πολύ χρήσιμη η σύγκριση των αιτιολογικών παραγόντων.

Τα αποτελέσματα της επιστροφής στα θρανία μετά τις καλοκαιρινές διακοπές στα παιδιά με άσθμα και η συσχέτισή τους πρωτίστως με τις λοιμώξεις από ρινοϊό, οι προοδευτικά ηπιότερες επιδράσεις αυτής της περιόδου όσο αυξάνει η ηλικία και οι

διαφορές της έξαρσης που παρατηρείται το Σεπτέμβριο (διαφορετικού βαθμού σε κάθε ηλικιακή ομάδα) με την έξαρση που παρατηρείται τα Χριστούγεννα ίσως να υποδεικνύουν ότι το ΒΑ και η ΧΑΠ αντιδρούν διαφορετικά στους διάφορους ιούς του αναπνευστικού με την πρόοδο της ηλικίας. Μια τέτοια υπόθεση παρουσιάζει μεγάλο ενδιαφέρον και η περαιτέρω διερεύνησή της μπορεί να συνεισφέρει σημαντικά στη μελέτη της αιτιοπαθογένειας αυτών των δύο νοσολογικών οντοτήτων. Επιπλέον, η γνώση των εποχιακών διακυμάνσεων στις παροξύνσεις ΒΑ και ΧΑΠ προειδοποιεί τόσο τους ασθενείς όσο και τους επαγγελματίες υγείας για περιόδους υψηλού κινδύνου και θέτει το σύστημα υγείας σε ετοιμότητα κατά τη διάρκεια αυτών των περιόδων, ώστε να ληφθούν τα απαραίτητα προληπτικά μέτρα για την ελαχιστοποίηση της νοσηρότητας και της θνητότητας από τα νοσήματα του αναπνευστικού.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΕΠΟΧΙΚΟΤΗΤΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΒΛΕΨΗ ΠΩΛΗΣΕΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΓΙΑ ΤΟ ΒΡΟΓΧΙΚΟ ΑΣΘΜΑ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΜΕ ΤΗ ΜΕΘΟΔΟ ΔΙΑΣΠΑΣΗΣ ΧΡΟΝΟΣΕΙΡΩΝ

4.1 Εισαγωγή

Για τη διαμόρφωση προβλέψεων χρησιμοποιούνται διάφορες μέθοδοι και μία από αυτές είναι και η διάσπαση χρονοσειρών, που προϋποθέτει μεγάλο αριθμό παρατηρήσεων και μπορεί να παράγει ακόμα και μακροπρόθεσμες προβλέψεις. Η ανάλυση των χρονοσειρών με αυτή τη μέθοδο στηρίζεται στη διάσπαση των παρατηρήσεων τους σε τέσσερα συνθετικά στοιχεία, δηλαδή, στην τάση, την εποχικότητα, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα. Σκοπός της διάσπασης χρονοσειρών είναι η απομόνωση των τεσσάρων παραπάνω συνθετικών στοιχείων, ώστε να προσδιορισθεί ο βαθμός που επηρεάζει κάθε ένα από αυτά ξεχωριστά τον τρόπο δημιουργίας των παρατηρήσεων της χρονοσειράς.

Πιο συγκεκριμένα, στο κεφάλαιο αυτό θα παρουσιαστούν κάποια βασικά δεδομένα σε σχέση με τη διάσπαση χρονοσειρών (time series decomposition). Αντικειμενικός σκοπός αυτής της μεθόδου είναι η αναγνώριση των χαρακτηριστικών εκείνου του μηχανισμού σύμφωνα με τον οποίο διαμορφώνονται οι τιμές της χρονοσειράς. Όταν τα χαρακτηριστικά της χρονοσειράς αναγνωρισθούν με επιτυχία, δίδεται η δυνατότητα για σχηματισμό καλύτερων προβλέψεων για τις αναμενόμενες μελλοντικές τιμές της εξεταζόμενης χρονοσειράς, θεωρώντας ότι τα χαρακτηριστικά αυτά δε θα μεταβληθούν σημαντικά στο μέλλον. Στη συνέχεια, θα πραγματοποιηθεί μια εφαρμογή με τη χρήση των χρονοσειρών των πωλήσεων συγκεκριμένων φαρμάκων για το ΒΑ και τη ΧΑΠ, θα διερευνηθεί η εποχικότητα στις πωλήσεις και θα διαμορφωθούν προβλέψεις για τα επόμενα χρόνια.

4.2 Συνθετικά στοιχεία διάσπασης χρονοσειρών

Στη διάσπαση χρονοσειρών γίνεται προσπάθεια να αναγνωριστούν εκείνα τα στοιχεία καθένα από τα οποία συμβάλλει ξεχωριστά στη δημιουργία των τιμών της χρονοσειράς. Τα στοιχεία αυτά ονομάζονται συνθετικά στοιχεία (components) της χρονοσειράς και είναι:

- Η τάση (trend component)
- Η εποχικότητα (seasonality component)
- Η κυκλικότητα (cyclical component)
- Η μη-κανονικότητα (irregular component).

Η καλύτερη γνώση αυτών των τεσσάρων στοιχείων συντελεί στην καλύτερη αντίληψη του τρόπου δημιουργίας των παρατηρήσεων της χρονοσειράς. Αυτό βοηθά στη δυνατότητα διαμόρφωσης περισσότερο τεκμηριωμένων προβλέψεων, που σημαίνει ότι οι προβλεπόμενες τιμές αναμένεται να είναι πιο κοντά στις αντίστοιχες πραγματικές τιμές της χρονοσειράς. Θεωρείται σκόπιμο, πριν γίνει αναφορά στον τρόπο με τον οποίο τα τέσσερα συνθετικά στοιχεία επηρεάζουν τις τιμές της χρονοσειράς, να παρουσιαστούν το καθένα από αυτά και οι παράγοντες που τα δημιουργούν.

Τάση

Οι τιμές των παρατηρήσεων ορισμένων χρονοσειρών τείνουν σε πολλές περιπτώσεις να αυξάνονται ή να μειώνονται με αρκετά σταθερό ρυθμό για μεγάλα χρονικά διαστήματα. Αυτή η συμπεριφορά εκφράζεται από την τάση, που φανερώνει τη μακροχρόνια εξέλιξη της χρονοσειράς, η οποία μπορεί να είναι ανοδική ή καθοδική. Η τάση οφείλεται συνήθως σε πληθυσμιακές αλλαγές, σε τεχνολογικές αλλαγές, σε οικονομικούς παράγοντες, όπως π.χ. στον πληθωρισμό, την αύξηση της παραγωγικότητας, κ.α.

Εποχικότητα

Σε ορισμένες χρονοσειρές τα δεδομένα των οποίων αναφέρονται σε χρονικές περιόδους μικρότερες του έτους, όπως π.χ. μήνες ή τρίμηνα, είναι δυνατό να παρατηρούνται εποχικές διακυμάνσεις, οι οποίες εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του έτους και επαναλαμβάνονται με την ίδια ή περίπου την ίδια μορφή από έτος σε έτος. Για

παράδειγμα, η μηνιαία κατανάλωση παγωτού είναι μεγαλύτερη κατά την καλοκαιρινή περίοδο και μικρότερη κατά τη χειμερινή, η κατανάλωση θερμαντικών σωμάτων παρουσιάζεται αυξημένη κατά τους χειμερινούς μήνες και αρκετά χαμηλότερη κατά τους θερινούς μήνες, οι αλλεργίες εμφανίζουν έξαρση την άνοιξη λόγω των κυκλοφορούντων εποχικών αλλεργιογόνων, οι ιώσεις κορυφώνονται τη χειμωνιάτικη περίοδο.

Γενικά, το φαινόμενο της εποχικότητας οφείλεται κυρίως σε μεταβολές του καιρού, σε πολιτικές της διοίκησης αναφορικά με περιόδους εκπτώσεων, καθώς και σε άλλους παράγοντες, όπως π.χ. θρησκευτικούς, κοινωνικούς, κ.α. Οι εποχικές διακυμάνσεις, επειδή παρουσιάζονται συνήθως με συστηματικό τρόπο, μπορούν να αναλυθούν και να προσδιορισθούν και κατά συνέπεια να χρησιμοποιηθούν για την πρόβλεψη των μελλοντικών τιμών της χρονοσειράς.

Κυκλικότητα

Αυτό το συνθετικό στοιχείο των χρονοσειρών εμφανίζεται ακανόνιστα με κυματοειδή μορφή και διαρκεί για χρονικό διάστημα πολύ μικρότερο του έτους. Η συμπεριφορά αυτή των τιμών των χρονοσειρών αποδίδεται κυρίως στους οικονομικούς κύκλους, οι οποίοι οφείλονται σε μεταβαλλόμενες οικονομικές, τεχνολογικές και άλλες συνθήκες. Επειδή όμως οι οικονομικοί κύκλοι δεν εμφανίζονται με την ίδια περιοδικότητα ή και την ίδια μορφή, για το λόγο αυτό, το στοιχείο της κυκλικότητας, σε αντίθεση με την τάση και την εποχικότητα, δε θεωρείται ότι συμβάλλει άμεσα στη δημιουργία προβλέψεων. Ωστόσο, η κυκλικότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να προσδιορισθεί η μέχρι τώρα εξέλιξη των τιμών της χρονοσειράς.

Μη-κανονικότητα

Εκτός από τα τρία προαναφερθέντα συνθετικά στοιχεία των χρονοσειρών, υπάρχει και ένα τέταρτο, η μη-κανονικότητα, που επηρεάζει τις τιμές των χρονοσειρών κατά έναν τυχαίο και μη-συστηματικό τρόπο, ο οποίος δεν μπορεί να προσδιορισθεί. Αυτό σημαίνει ότι το στοιχείο της μη-κανονικότητας δεν είναι δυνατό να χρησιμοποιηθεί στη διαμόρφωση προβλέψεων για τις μελλοντικές τιμές των χρονοσειρών. Η μη-κανονικότητα οφείλεται σε όλους εκείνους τους τυχαίους και απρόσμενους παράγοντες που επηρεάζουν τις τιμές των χρονοσειρών και οι οποίοι δεν προσδιορίζονται από την τάση, την εποχικότητα και την κυκλικότητα. Οι παράγοντες αυτοί μπορούν να είναι πόλεμοι, σεισμοί, απρόσμενες καιρικές μεταβολές, πυρκαγιές, απεργίες, διαδόσεις για συγκεκριμένο προϊόν, αιφνίδιες μεταβολές στις προτιμήσεις των καταναλωτών, απρόσμενες αλλαγές στη νομοθεσία, κ.ά.

Πρέπει να αναφερθεί πως δεν είναι απαραίτητο σε μία χρονοσειρά να συνυπάρχουν και τα τέσσερα συνθετικά στοιχεία, αλλά κάποια από αυτά. Για παράδειγμα, σε ετήσια δεδομένα χρονοσειρών δεν εμφανίζεται το στοιχείο της εποχικότητας.

Για την παρούσα ανάλυση θα χρησιμοποιηθούν οι ακόλουθοι συμβολισμοί:

Y_t = Πραγματική τιμή της χρονοσειράς

T_t = Τάση

S_t = Εποχικότητα

C_t = Κυκλικότητα

I_t = Μη-κανονικότητα

για $t = 1, 2, \dots, n$.

Η εξέταση αυτών των στοιχείων γίνεται σύμφωνα με κάποιο μαθηματικό υπόδειγμα που φανερώνει τον τρόπο με τον οποίο οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς προσδιορίζονται από τα συνθετικά της στοιχεία. Τα χρησιμοποιούμενα υποδείγματα είναι το προσθετικό υπόδειγμα (additive model) και το πολλαπλασιαστικό υπόδειγμα (multiplicative model).

Στο προσθετικό υπόδειγμα οι πραγματικές τιμές της χρονοσειράς για κάθε περίοδο θεωρούνται ως άθροισμα των τεσσάρων συνθετικών στοιχείων της και δημιουργούνται με τον ακόλουθο τρόπο :

$$Y_t = T_t + S_t + C_t + I_t \quad (4.1)$$

Από τη σχέση (4.1) προκύπτει ότι όλα τα στοιχεία της χρονοσειράς είναι εκφρασμένα στην ίδια μονάδα μέτρησης με εκείνη των παρατηρήσεων της χρονοσειράς.

Αντίθετα, στο πολλαπλασιαστικό υπόδειγμα οι πραγματικές τιμές της χρονοσειράς προσδιορίζονται από το γινόμενο των τεσσάρων συνθετικών στοιχείων της, δηλαδή, ως ακολούθως:

$$Y_t = T_t * S_t * C_t * I_t \quad (4.2)$$

Στο υπόδειγμα αυτό μόνο η τάση T_t είναι εκφρασμένη στην ίδια μονάδα μέτρησης με εκείνη των παρατηρήσεων της χρονοσειράς Y_t , ενώ τα στοιχεία S_t , C_t , I_t είναι δείκτες ανεξάρτητοι από μονάδες μέτρησης.

Από τα δύο παραπάνω υποδείγματα, το προσθετικό χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά στην πράξη, επειδή είναι δύσκολο στην ανάλυσή του για υπολογιστικούς κυρίως λόγους. Επίσης, βασίζεται στην υπόθεση ότι τα συνθετικά στοιχεία της χρονοσειράς είναι ανεξάρτητα μεταξύ τους, που σημαίνει, για παράδειγμα, ότι η τάση δεν επηρεάζεται από την εποχικότητα στον υπολογισμό των τιμών της χρονοσειράς. Η παραδοχή αυτή μπορεί να είναι σωστή για φυσικά κυρίως φαινόμενα, αλλά σπάνια ισχύει σε επιχειρησιακές και οικονομικές εφαρμογές, στις οποίες συνήθως επηρεάζει μεταξύ των άλλων και τις εποχικές διακυμάνσεις.

4.3 Ανάλυση Εποχικότητας

Η εποχικότητα είναι ένα από τα τέσσερα συνθετικά στοιχεία των χρονοσειρών που πρέπει να μελετηθεί, όταν στις παρατηρήσεις τους εμφανίζεται κάποιο εποχικό πρότυπο. Η εποχικότητα μετριέται με τους δείκτες εποχικότητας (seasonal indices), σκοπός των οποίων είναι η ανίχνευση του τρόπου συμπεριφοράς των παρατηρήσεων της χρονοσειράς που προκαλείται από αυτό το εποχικό φαινόμενο. Ο προσδιορισμός αυτών των δεικτών συμβάλλει στην απαλλαγή των τιμών της χρονοσειράς από το στοιχείο της εποχικότητας, ώστε να δημιουργηθούν πιο αξιόπιστες βραχυπρόθεσμες και μεσοπρόθεσμες προβλέψεις.

Οι δείκτες εποχικότητας προσδιορίζονται με την εφαρμογή της μεθόδου του κεντρικού κινητού μέσου (centered moving average) στις παρατηρήσεις της χρονοσειράς. Με αυτή τη μέθοδο επιδιώκεται να απομονωθεί η εποχικότητα από τα άλλα τρία συνθετικά στοιχεία της χρονοσειράς, δηλαδή, από την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα. Η εφαρμογή της μεθόδου προϋποθέτει ότι η συνολική συμπεριφορά των τριών άλλων συνθετικών στοιχείων μπορεί να εκφρασθεί αντιπροσωπευτικά από κάποιο κινητό μέσο, ο οποίος χρησιμοποιείται για την εξομάλυνση της χρονοσειράς και όχι για τη δημιουργία προβλέψεων.

Στην περίπτωση του πολλαπλασιαστικού υποδείγματος (4.2), ο δείκτης εποχικότητας S_t της περιόδου t , για $t = 1, 2, \dots, n$, καθορίζεται από την ακόλουθη σχέση:

$$S_t = Y_t / CA_t = S_t * T_t * C_t * I_t / T_t * C_t * I_t \quad (4.3)$$

όπου CA_t είναι η εξομαλυνθείσα τιμή της χρονοσειράς που προέρχεται από τη μέθοδο του κεντρικού κινητού μέσου που χρησιμοποιήθηκε. Σύμφωνα με τη σχέση (4.3), η εποχικότητα προσδιορίζεται από το λόγο των πραγματικών τιμών Y_t της χρονοσειράς

προς τις εξομαλυνθείσες τιμές CA_t , θεωρώντας ότι οι εξομαλυνθείσες τιμές εκφράζουν ικανοποιητικά την ταυτόχρονη συμπεριφορά τάσης, κυκλικότητας και μη-κανονικότητας. Στη συνέχεια, από τους εποχικούς δείκτες, για να προκύψουν αντιπροσωπευτικές τιμές τους για τα τέσσερα τρίμηνα που θα ανταποκρίνονται στην εποχική συμπεριφορά του συγκεκριμένου δείγματος της χρονοσειράς, υπολογίζονται οι μέσοι δείκτες για κάθε τρίμηνο, υποθέτοντας ότι υπάρχει ένα σταθερό εποχικό πρότυπο. Οι μέσοι δείκτες προσαρμόζονται σύμφωνα με την προϋπόθεση του πολλαπλασιαστικού υποδείγματος που θέλει το άθροισμα των εποχικών δεικτών να είναι ίσο με τον αριθμό των περιόδων και προκύπτουν έτσι οι προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες (adjusted seasonal indices) SA_i . Μετά τον υπολογισμό των προσαρμοσμένων εποχικών δεικτών, μπορεί να απαλειφθεί η εποχικότητα, διαιρώντας κάθε τιμή της χρονοσειράς Y_t με τον προσαρμοσμένο δείκτη SA_i του αντίστοιχου τριμήνου, δηλαδή, ως εξής:

$$SAY_t = Y_t / SA_i \quad (4.4)$$

όπου SAY_t είναι οι απαλλαγμένες από εποχικότητα (seasonally adjusted) τιμές της χρονοσειράς της περιόδου t . Αυτές οι τιμές περιέχουν την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα.

Στη συνέχεια, διερευνάται η ύπαρξη ή όχι εποχικότητας στις χρονοσειρές των πωλήσεων τριών φαρμάκων του αναπνευστικού συστήματος. Πρόκειται για φάρμακα που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία του Βρογχικού Άσθματος και της Χρόνιας Αποφρακτικής Πνευμονοπάθειας και είναι:

- το Aerolin (σαλβουταμόλη), που ανήκει στους εισπνεόμενους β_2 -διεγέρτες
- το Spiriva (βρωμιούχο τιοτρόπιο), που ανήκει στα εισπνεόμενα αντιχολινεργικά και
- το Pulmicort (βουδεσονίδη), που ανήκει στα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή.

Θα χρησιμοποιηθούν δεδομένα από το μηνιαίο παρατηρητήριο της κυκλοφορίας φαρμάκων της ιδιωτικής αγοράς (IMS) που αναφέρονται στις τριμηνιαίες πωλήσεις τεμαχίων από τα τρία αυτά φάρμακα για τα τελευταία 6 χρόνια. Στον Πίνακα 4.1 καταγράφονται οι πωλήσεις που αφορούν το φαρμακευτικό σκεύασμα Aerolin.

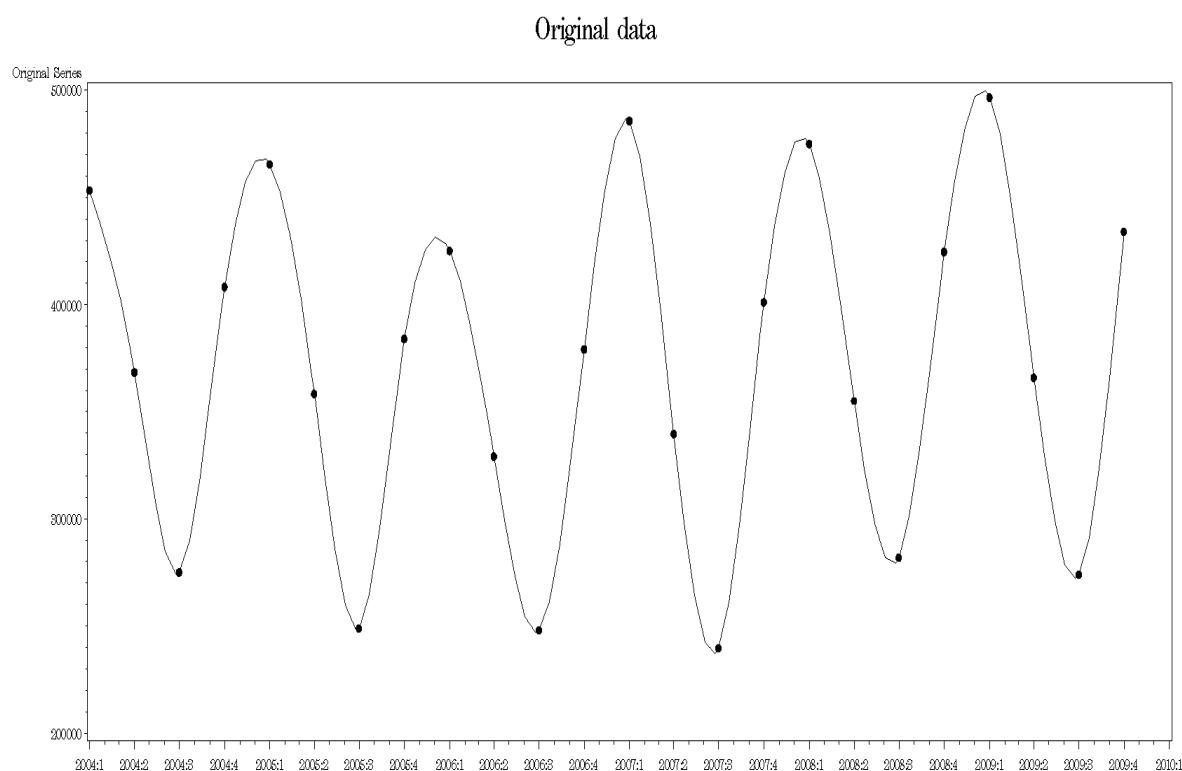
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.1

Τριμηνιαίες πωλήσεις του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

Περίοδος t	Πωλήσεις σε αριθμό τεμαχίων Y_t
1 ^ο τρίμηνο 2004 (1/1-31/3)	453356
2 ^ο τρίμηνο 2004 (1/4-30/6)	368642
3 ^ο τρίμηνο 2004 (1/7-30/9)	275034
4 ^ο τρίμηνο 2004 (1/10-31/12)	408377
1 ^ο τρίμηνο 2005	465393
2 ^ο τρίμηνο 2005	358613
3 ^ο τρίμηνο 2005	249011
4 ^ο τρίμηνο 2005	384253
1 ^ο τρίμηνο 2006	425152
2 ^ο τρίμηνο 2006	328989
3 ^ο τρίμηνο 2006	248103
4 ^ο τρίμηνο 2006	379393
1 ^ο τρίμηνο 2007	485623
2 ^ο τρίμηνο 2007	339502
3 ^ο τρίμηνο 2007	239747
4 ^ο τρίμηνο 2007	401218
1 ^ο τρίμηνο 2008	474918
2 ^ο τρίμηνο 2008	355019
3 ^ο τρίμηνο 2008	281877
4 ^ο τρίμηνο 2008	424697
1 ^ο τρίμηνο 2009	496559
2 ^ο τρίμηνο 2009	366153
3 ^ο τρίμηνο 2009	274059
4 ^ο τρίμηνο 2009	434064

Πηγή: IMS

Οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς των πωλήσεων του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας απεικονίζονται στο Διάγραμμα 4.1, που ακολουθεί, από το οποίο διαπιστώνουμε ότι υπάρχει έντονη εποχικότητα. Οι πωλήσεις εμφανίζονται υψηλές κατά το πρώτο τρίμηνο κάθε έτους και χαμηλές κατά το τρίτο τρίμηνο. Με εύρος 250 με 450 χιλιάδες και σαφέστατη περιοδικότητα, το Aerolin ξεκινά από τη μέγιστη τιμή του στο πρώτο τρίμηνο κάθε έτους (Ιανουάριος-Μάρτιος), εμφανίζει την ελάχιστη τιμή του στο τρίτο τρίμηνο (Ιούλιος-Σεπτέμβριος), οι πωλήσεις του έχουν δε ανοδική τάση, εμφανέστερη από το 2008 και μετά.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.1

Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

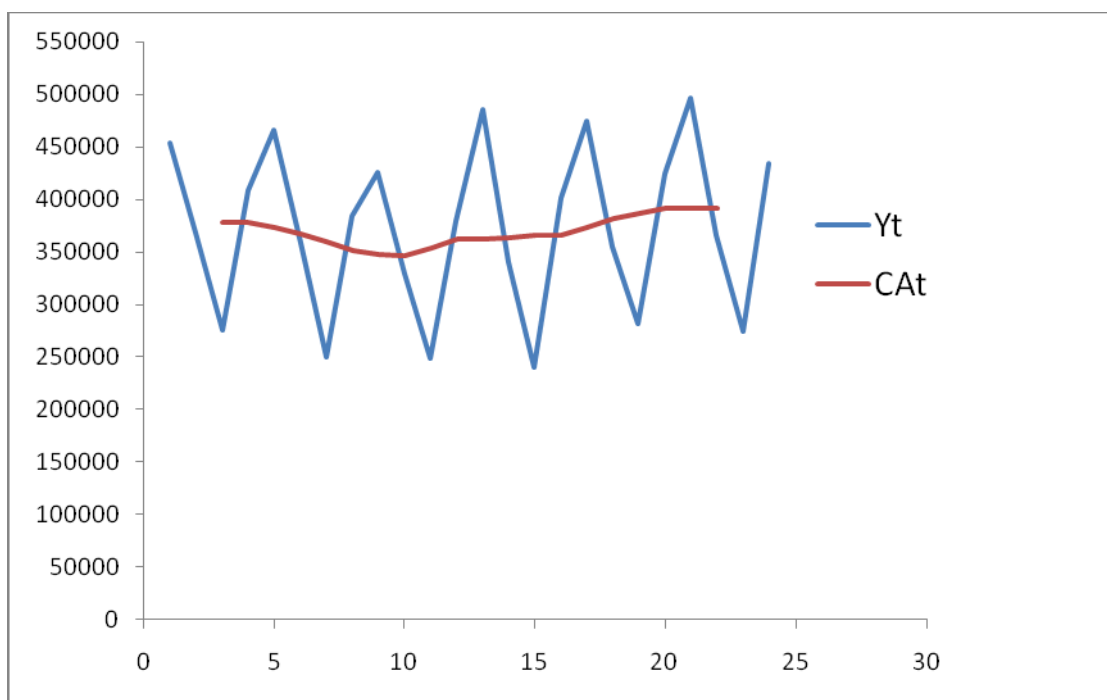
Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του κεντρικού κινητού μέσου, εξομαλύνονται οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς και μπορεί να απομονωθεί το στοιχείο της εποχικότητας.

Στον Πίνακα 4.2, που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι πραγματικές (Y_t) και οι εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA $_t$) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Aerolin και υπολογίζονται οι δείκτες εποχικότητας (S_t) για κάθε τρίμηνο. Στο Διάγραμμα 4.2 απεικονίζονται οι πραγματικές και οι εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA $_t$) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Aerolin.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.2

Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Aerolin

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y_t	Κινητός Μέσος MA	Κεντρικός Κινητός Μέσος CA $_t$	Δείκτης Εποχικότητας S_t
2004	1ο	1	453356			
	2ο	2	368642			
	3ο	3	275034	376352,25	377856,875	0,727878777
	4ο	4	408377	379361,5	378107,875	1,080054204
2005	1ο	5	465393	376854,25	373601,375	1,245694023
	2ο	6	358613	370348,5	367333	0,976261321
	3ο	7	249011	364317,5	359287,375	0,693069162
	4ο	8	384253	354257,25	350554,25	1,096129914
2006	1ο	9	425152	346851,25	346737,75	1,226148581
	2ο	10	328989	346624,25	346016,75	0,950789232
	3ο	11	248103	345409,25	352968,125	0,70290483
	4ο	12	379393	360527	361841,125	1,048507131
2007	1ο	13	485623	363155,25	362110,75	1,341089708
	2ο	14	339502	361066,25	363794,375	0,933224985
	3ο	15	239747	366522,5	365184,375	0,656509469
	4ο	16	401218	363846,25	365785,875	1,096865755
2008	1ο	17	474918	367725,5	372991,75	1,273266768
	2ο	18	355019	378258	381192,875	0,931336925
	3ο	19	281877	384127,75	386832,875	0,728679019
	4ο	20	424697	389538	390929,75	1,086376772
2009	1ο	21	496559	392321,5	391344,25	1,268854723
	2ο	22	366153	390367	391537,875	0,935166234
	3ο	23	274059	392708,75		
	4ο	24	434064			



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.2

Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin

Στη συνέχεια, υπολογίζονται στον Πίνακα 4.3, που ακολουθεί, οι προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες (SA) για τη χρονοσειρά των πωλήσεων του Aerolin. Αυτοί οι δείκτες αποτελούν αντιπροσωπευτικές τιμές των δεικτών εποχικότητας για τα τέσσερα τρίμηνα, που ανταποκρίνονται στην εποχική συμπεριφορά της συγκεκριμένης χρονοσειράς και καταδεικνύουν την ύπαρξη ή όχι εποχικότητας.

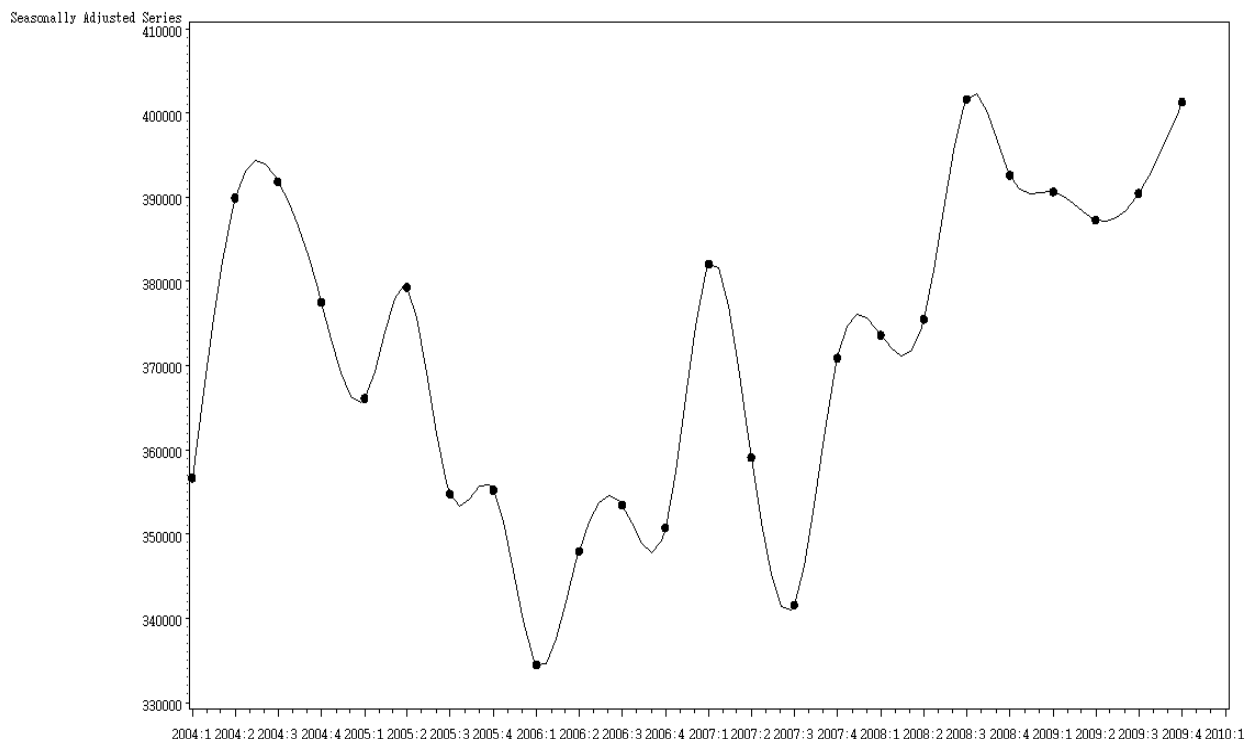
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.3

Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Aerolin

Έτος	1ο Τρίμηνο	2ο Τρίμηνο	3ο Τρίμηνο	4ο Τρίμηνο	Άθροισμα
2004	-	-	0,727878777	1,080054204	-
2005	1,245694023	0,976261321	0,693069162	1,096129914	-
2006	1,226148581	0,950789232	0,70290483	1,048507131	-
2007	1,341089708	0,933224985	0,656509469	1,096865755	-
2008	1,273266768	0,931336925	0,728679019	1,086376772	-
2009	1,268854723	0,935166234	-	-	-
Άθροισμα	6,355053803	4,726778697	3,509041257	5,407933777	-
Μέσοι Δείκτες S	1,271010761	0,945355739	0,701808251	1,081586755	3,999761507
Προσαρμοσμένοι Δείκτες SA	1,271086547	0,945412108	0,701850098	1,081651247	4

Από τους Προσαρμοσμένους Δείκτες SA του Πίνακα 4.3 προκύπτει μια έντονη εποχικότητα, που εμφανίζεται με αυξημένες πωλήσεις του φαρμάκου στο πρώτο τρίμηνο κάθε έτους (είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες κατά 27,1% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων) και μειωμένες πωλήσεις στο τρίτο τρίμηνο (είναι κατά μέσο όρο μικρότερες κατά 29,9% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με την παρατηρούμενη σε διάφορες μελέτες επιδημική έξαρση του άσθματος, της ΧΑΠ και των αναπνευστικών λοιμώξεων το χειμώνα και πιο συγκεκριμένα γύρω από την περίοδο των Χριστουγέννων και την ομοίως παρατηρούμενη ύφεση των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ μέσα στο καλοκαίρι

Με τη βοήθεια των προσαρμοσμένων εποχικών δεικτών υπολογίζονται οι απαλλαγμένες από εποχικότητα (seasonality adjusted) (SAYt) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Aerolin. Αυτές οι τιμές περιέχουν την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα, για δε τη συγκεκριμένη χρονοσειρά απεικονίζονται στο ακόλουθο Διάγραμμα 4.3.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.3

Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Aerolin

Από τα δεδομένα του μηνιαίου παρατηρητήριου της κυκλοφορίας φαρμάκων της ιδιωτικής αγοράς (IMS) που αναφέρονται στις τριμηνιαίες πωλήσεις τεμαχίων, οι πωλήσεις που αφορούν το φαρμακευτικό σκεύασμα Spirina τα τελευταία 6 χρόνια καταγράφονται στον Πίνακα 4.4.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.4

Τριμηνιαίες πωλήσεις του Spirina στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

Περίοδος t	Πωλήσεις σε αριθμό τεμαχίων Y_t
1 ^ο τρίμηνο 2004 (1/1-31/3)	92415
2 ^ο τρίμηνο 2004 (1/4-30/6)	101765
3 ^ο τρίμηνο 2004 (1/7-30/9)	90967
4 ^ο τρίμηνο 2004 (1/10-31/12)	108577
1 ^ο τρίμηνο 2005	128724
2 ^ο τρίμηνο 2005	128883
3 ^ο τρίμηνο 2005	109800
4 ^ο τρίμηνο 2005	131901
1 ^ο τρίμηνο 2006	142747
2 ^ο τρίμηνο 2006	144924
3 ^ο τρίμηνο 2006	129423
4 ^ο τρίμηνο 2006	156538
1 ^ο τρίμηνο 2007	171077
2 ^ο τρίμηνο 2007	158869
3 ^ο τρίμηνο 2007	145498
4 ^ο τρίμηνο 2007	167792
1 ^ο τρίμηνο 2008	183307
2 ^ο τρίμηνο 2008	186101
3 ^ο τρίμηνο 2008	165327
4 ^ο τρίμηνο 2008	176860
1 ^ο τρίμηνο 2009	197850
2 ^ο τρίμηνο 2009	186309
3 ^ο τρίμηνο 2009	175822
4 ^ο τρίμηνο 2009	202253

Πηγή: IMS

Οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς των πωλήσεων του Spiriva στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας απεικονίζονται στο Διάγραμμα 4.4, που ακολουθεί. Με σταθερό εύρος διακύμανσης και σαφή περιοδικότητα, οι πωλήσεις του Spiriva φαίνεται να παρουσιάζουν μέγιστο το Μάρτιο και ελάχιστο το Σεπτέμβριο, έχουν δε εμφανείς ανοδικές τάσεις με την πρόοδο των ετών. Αυτή η σαφώς ανοδική τάση οφείλεται πιθανόν στο ότι πρόκειται για ένα σχετικά καινούριο φάρμακο (κυκλοφορεί στην Ελλάδα από το 2002), με αποτέλεσμα να προκύπτει με την πάροδο του χρόνου μεγαλύτερη εξοικείωση με τη χρήση του τόσο από τους επαγγελματίες υγείας όσο και από τους ασθενείς.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.4

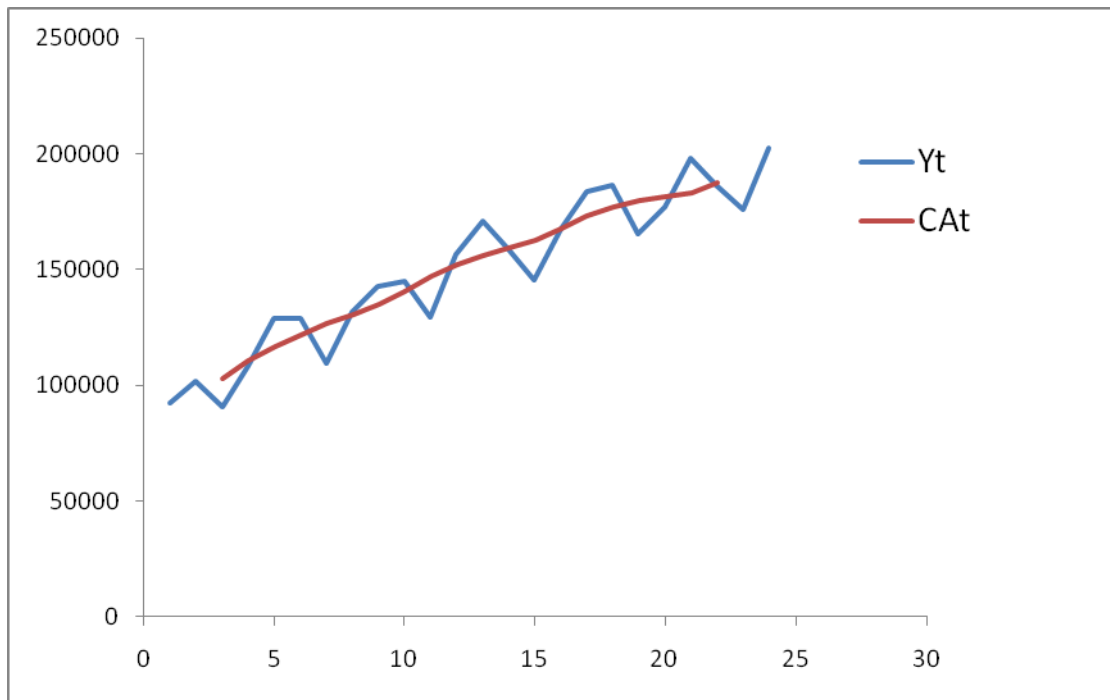
Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Spiriva στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του κεντρικού κινητού μέσου, εξομαλύνονται οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς και μπορεί να απομονωθεί το στοιχείο της εποχικότητας. Στον Πίνακα 4.5, που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι πραγματικές (Y_t) και οι εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA t) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Spiriva και υπολογίζονται οι δείκτες εποχικότητας (St) για κάθε τρίμηνο. Στο Διάγραμμα 4.5 απεικονίζονται οι πραγματικές και οι εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA t) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Spiriva.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.5

Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Spiriva

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y_t	Κινητός Μέσος MA	Κεντρικός Κινητός Μέσος CA_t	Δείκτης Εποχικότητας S_t
2004	1ο	1	92415			
	2ο	2	101765			
	3ο	3	90967	98431	102969,625	0,883435285
	4ο	4	108577	107508,25	110898	0,979070858
2005	1ο	5	128724	114287,75	116641,875	1,103583083
	2ο	6	128883	118996	121911,5	1,057184925
	3ο	7	109800	124827	126579,875	0,86743647
	4ο	8	131901	128332,75	130337,875	1,011992869
2006	1ο	9	142747	132343	134795,875	1,058986412
	2ο	10	144924	137248,75	140328,375	1,032749079
	3ο	11	129423	143408	146949,25	0,880732634
	4ο	12	156538	150490,5	152233,625	1,028274798
2007	1ο	13	171077	153976,75	155986,125	1,096744983
	2ο	14	158869	157995,5	159402,25	0,99665469
	3ο	15	145498	160809	162337,75	0,896267196
	4ο	16	167792	163866,5	167270,5	1,003117705
2008	1ο	17	183307	170674,5	173153,125	1,058641015
	2ο	18	186101	175631,75	176765,25	1,052814396
	3ο	19	165327	177898,75	179716,625	0,919931587
	4ο	20	176860	181534,5	181560,5	0,974110558
2009	1ο	21	197850	181586,5	182898,375	1,081748266
	2ο	22	186309	184210,25	187384,375	0,994261128
	3ο	23	175822	190558,5		
	4ο	24	202253			



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.5

Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva

Στη συνέχεια, υπολογίζονται στον Πίνακα 4.6, που ακολουθεί, οι προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες (SA) για τη χρονοσειρά των πωλήσεων του Spiriva. Αυτοί οι δείκτες αποτελούν αντιπροσωπευτικές τιμές των δεικτών εποχικότητας για τα τέσσερα τρίμηνα, που ανταποκρίνονται στην εποχική συμπεριφορά της συγκεκριμένης χρονοσειράς και καταδεικνύουν την ύπαρξη ή όχι εποχικότητας.

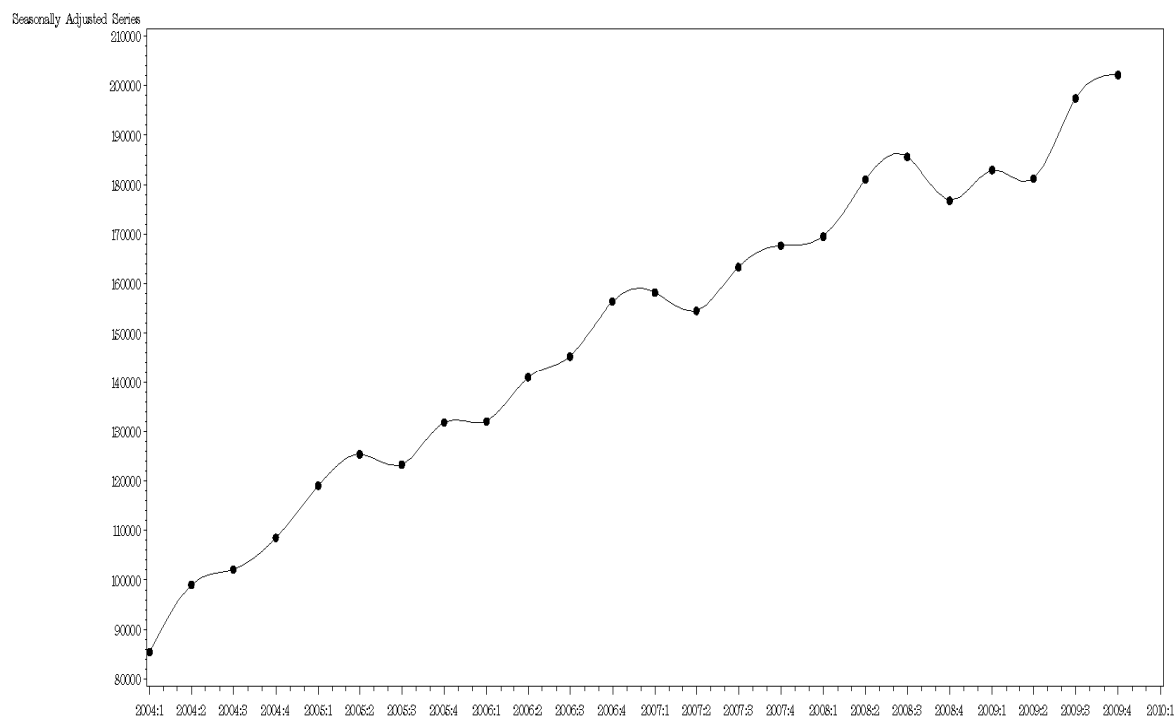
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.6

Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Spiriva

Έτος	1ο Τρίμηνο	2ο Τρίμηνο	3ο Τρίμηνο	4ο Τρίμηνο	Άθροισμα
2004	-	-	0,883435285	0,979070858	-
2005	1,103583083	1,057184925	0,86743647	1,011992869	-
2006	1,058986412	1,032749079	0,880732634	1,028274798	-
2007	1,096744983	0,99665469	0,896267196	1,003117705	-
2008	1,058641015	1,052814396	0,919931587	0,9741110558	-
2009	1,081748266	0,994261128	-	-	-
Άθροισμα	5,399703759	5,133664218	4,447803172	4,996566787	-
Μέσοι Δείκτες S	1,079940752	1,026732844	0,889560634	0,999313357	3,995547587
Προσαρμοσμένοι Δείκτες SA	1,081144177	1,027876977	0,890551911	1,000426936	4

Από τους Προσαρμοσμένους Δείκτες SA του Πίνακα 4.6 προκύπτει μια ήπια εποχικότητα, που εμφανίζεται με αυξημένες πωλήσεις του φαρμάκου στο πρώτο τρίμηνο κάθε έτους (είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες κατά 8,1% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων) και μειωμένες πωλήσεις στο τρίτο τρίμηνο (είναι κατά μέσο όρο μικρότερες κατά 11% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με την παρατηρούμενη σε διάφορες μελέτες επιδημική έξαρση του άσθματος, της ΧΑΠ και των αναπνευστικών λοιμώξεων το χειμώνα και πιο συγκεκριμένα γύρω από την περίοδο των Χριστουγέννων και την ομοίως παρατηρούμενη ύφεση των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ μέσα στο καλοκαίρι.

Με τη βοήθεια των προσαρμοσμένων εποχικών δεικτών υπολογίζονται οι απαλλαγμένες από εποχικότητα (seasonality adjusted) (SAYt) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Spiriva. Αυτές οι τιμές περιέχουν την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα, για δε τη συγκεκριμένη χρονοσειρά απεικονίζονται στο ακόλουθο διάγραμμα (Διάγραμμα 4.6).



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.6

Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Spiriva

Από τα δεδομένα του μηνιαίου παρατηρητήριου της κυκλοφορίας φαρμάκων της ιδιωτικής αγοράς (IMS) που αναφέρονται στις τριμηνιαίες πωλήσεις τεμαχίων, οι πωλήσεις που αφορούν το φαρμακευτικό σκεύασμα Pulmicort τα τελευταία 6 χρόνια καταγράφονται στον Πίνακα 4.7.

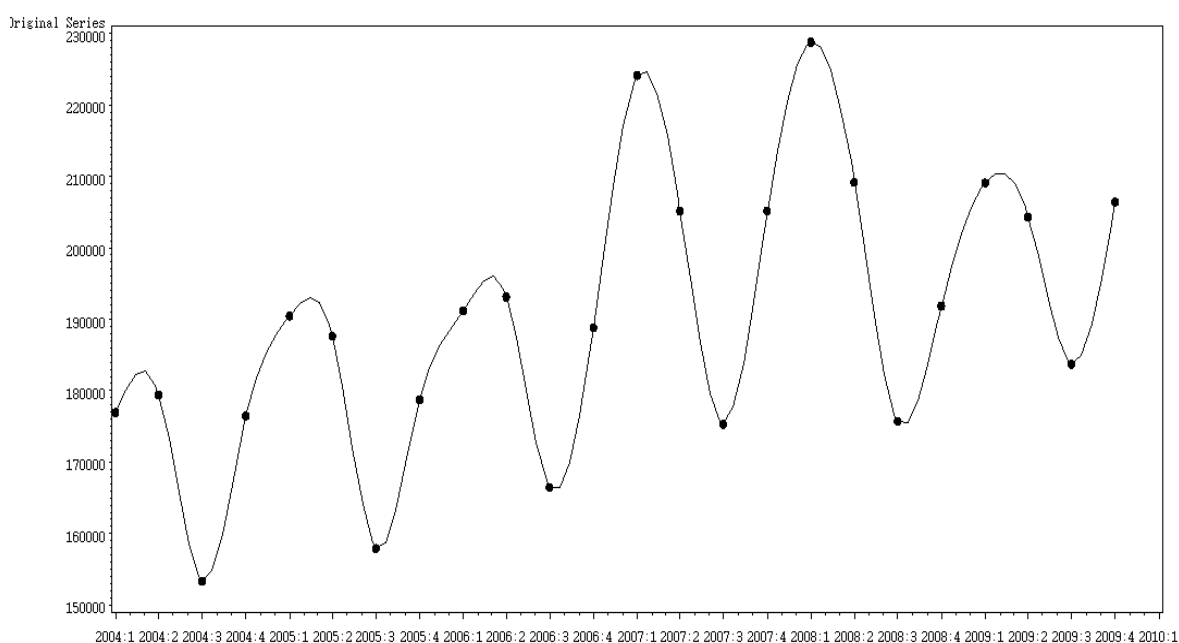
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.7

Τριμηνιαίες πωλήσεις του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

Περίοδος t	Πωλήσεις σε αριθμό τεμαχίων Y_t
1 ^ο τρίμηνο 2004 (1/1-31/3)	176975
2 ^ο τρίμηνο 2004 (1/4-30/6)	179441
3 ^ο τρίμηνο 2004 (1/7-30/9)	153397
4 ^ο τρίμηνο 2004 (1/10-31/12)	176489
1 ^ο τρίμηνο 2005	190479
2 ^ο τρίμηνο 2005	187666
3 ^ο τρίμηνο 2005	157958
4 ^ο τρίμηνο 2005	178734
1 ^ο τρίμηνο 2006	191234
2 ^ο τρίμηνο 2006	193163
3 ^ο τρίμηνο 2006	166505
4 ^ο τρίμηνο 2006	188836
1 ^ο τρίμηνο 2007	224142
2 ^ο τρίμηνο 2007	205180
3 ^ο τρίμηνο 2007	175316
4 ^ο τρίμηνο 2007	205194
1 ^ο τρίμηνο 2008	228799
2 ^ο τρίμηνο 2008	209177
3 ^ο τρίμηνο 2008	175765
4 ^ο τρίμηνο 2008	191882
1 ^ο τρίμηνο 2009	209109
2 ^ο τρίμηνο 2009	204348
3 ^ο τρίμηνο 2009	183738
4 ^ο τρίμηνο 2009	206418

Πηγή: IMS

Οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς των πωλήσεων του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας απεικονίζονται στο Διάγραμμα 4.7, που ακολουθεί, από το οποίο διαπιστώνουμε ότι υπάρχει σαφής εποχικότητα. Οι πωλήσεις του Pulmicort παρουσιάζουν μέγιστο το πρώτο τρίμηνο του έτους και ελάχιστο το τρίτο τρίμηνο, με τις τρεις αρχικές περιόδους (2004-2006) με χαμηλές τιμές, τις δύο επόμενες περιόδους (2007-2008) με υψηλότερες τιμές και μεγαλύτερη διακύμανση και τις δύο τελευταίες περιόδους (2009-2010) με ενδιάμεσες-σταθεροποιημένες τιμές (σε σχέση με τα προηγούμενα έτη) και περιορισμένη διακύμανση.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.7

Διαγραμματική απεικόνιση των πωλήσεων του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας

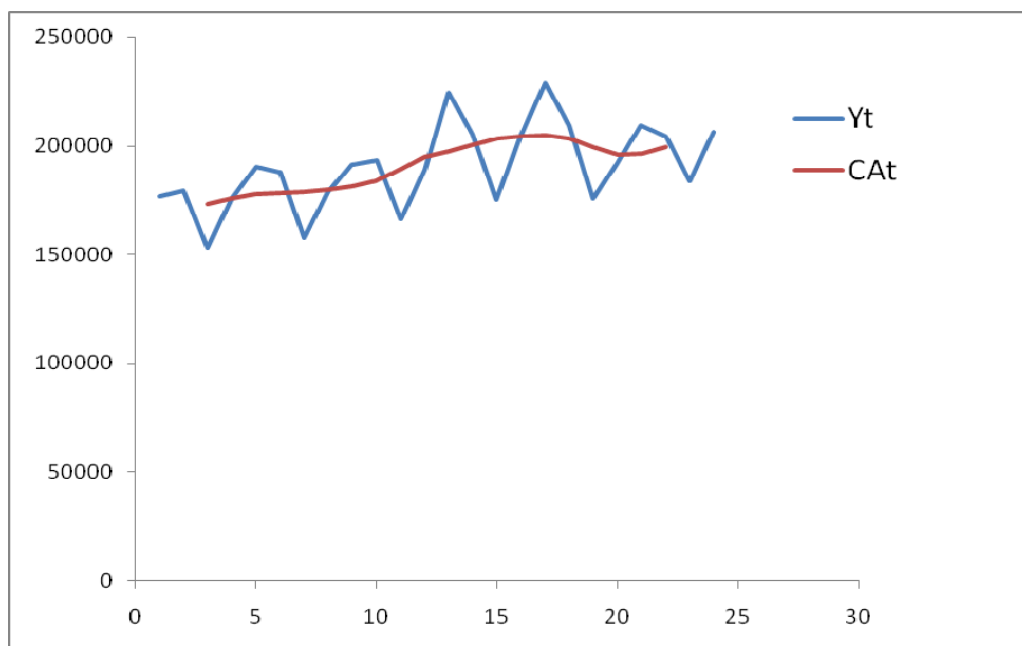
Χρησιμοποιώντας τη μέθοδο του κεντρικού κινητού μέσου, εξομαλύνονται οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς και μπορεί να απομονωθεί το στοιχείο της εποχικότητας. Στον Πίνακα 4.8, που ακολουθεί, παρουσιάζονται οι πραγματικές (Y_t) και οι

εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA_t) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Pulmicort και υπολογίζονται οι δείκτες εποχικότητας (St) για κάθε τρίμηνο. Στο Διάγραμμα 4.8 απεικονίζονται οι πραγματικές και οι εξομαλυνθείσες με κεντρικό κινητό μέσο (CA_t) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Pulmicort.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.8

Πραγματικές τιμές, εξομαλυνθείσες τιμές και δείκτες εποχικότητας για τις πωλήσεις του Pulmicort

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y _t	Κινητός Μέσος MA	Κεντρικός Κινητός Μέσος CA _t	Δείκτης Εποχικότητας Y _t
2004	1ο	1	176975			
	2ο	2	179441			
	3ο	3	153397	171575,5	173263,5	0,885339382
	4ο	4	176489	174951,5	175979,625	1,002894511
2005	1ο	5	190479	177007,75	177577,875	1,07265052
	2ο	6	187666	178148	178428,625	1,051770701
	3ο	7	157958	178709,25	178803,625	0,883416094
	4ο	8	178734	178898	179585,125	0,995260604
2006	1ο	9	191234	180272,25	181340,625	1,05455686
	2ο	10	193163	182409	183671,75	1,051675067
	3ο	11	166505	184934,5	189048	0,880755152
	4ο	12	188836	193161,5	194663,625	0,970063102
2007	1ο	13	224142	196165,75	197267,125	1,136235954
	2ο	14	205180	198368,5	200413,25	1,023784605
	3ο	15	175316	202458	203040,125	0,863454945
	4ο	16	205194	203622,25	204121,875	1,005252377
2008	1ο	17	228799	204621,5	204677,625	1,117850571
	2ο	18	209177	204733,75	203069,75	1,030074642
	3ο	19	175765	201405,75	198944,5	0,883487606
	4ο	20	191882	196483,25	195879,625	0,97959142
2009	1ο	21	209109	195276	196272,625	1,06540074
	2ο	22	204348	197269,25	199086,25	1,0264295
	3ο	23	183738	200903,25		
	4ο	24	206418			



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.8

Πραγματικές και εξομαλυνθείσες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort

Στη συνέχεια, υπολογίζονται στον Πίνακα 4.9, που ακολουθεί, οι προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες (SA) για τη χρονοσειρά των πωλήσεων του Pulmicort. Αυτοί οι δείκτες αποτελούν αντιπροσωπευτικές τιμές των δεικτών εποχικότητας για τα τέσσερα τρίμηνα, που ανταποκρίνονται στην εποχική συμπεριφορά της συγκεκριμένης χρονοσειράς και καταδεικνύουν την ύπαρξη ή όχι εποχικότητας.

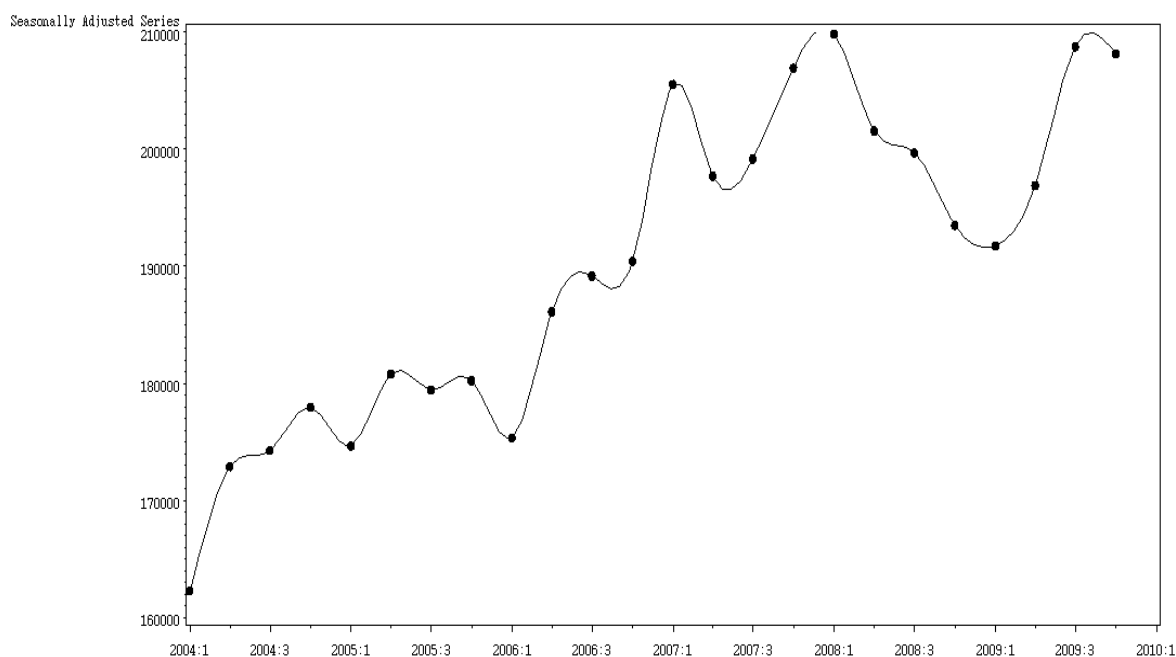
ΠΙΝΑΚΑΣ 4.9

Προσαρμοσμένοι εποχικοί δείκτες για τις πωλήσεις του Pulmicort

Έτος	1ο Τρίμηνο	2ο Τρίμηνο	3ο Τρίμηνο	4ο Τρίμηνο	Άθροισμα
2004	-	-	0,885339382	1,002894511	-
2005	1,07265052	1,051770701	0,883416094	0,995260604	-
2006	1,05455686	1,051675067	0,880755152	0,970063102	-
2007	1,136235954	1,023784605	0,863454945	1,005252377	-
2008	1,117850571	1,030074642	0,883487606	0,97959142	-
2009	1,06540074	1,0264295	-	-	-
Άθροισμα	5,446694645	5,183734515	4,396453179	4,953062015	-
Μέσοι Δείκτες S	1,089338929	1,036746903	0,879290636	0,990612403	3,995988871
Προσαρμοσμένοι Δείκτες SA	1,090432395	1,037787578	0,880173258	0,991606769	4

Από τους Προσαρμοσμένους Δείκτες SA του Πίνακα 4.9 προκύπτει μια ήπια εποχικότητα, που εμφανίζεται με αυξημένες πωλήσεις του φαρμάκου το πρώτο τρίμηνο κάθε έτους (είναι κατά μέσο όρο μεγαλύτερες κατά 9% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων) και μειωμένες πωλήσεις το τρίτο τρίμηνο(είναι κατά μέσο όρο μικρότερες κατά 12% των μέσων τριμηνιαίων πωλήσεων). Αυτό το εύρημα είναι σύμφωνο με την παρατηρούμενη σε διάφορες μελέτες επιδημική έξαρση του άσθματος, της ΧΑΠ και των αναπνευστικών λοιμώξεων το χειμώνα και την ομοίως παρατηρούμενη καλοκαιρινή μείωση των παροξύνσεων ΒΑ και ΧΑΠ.

Με τη βοήθεια των προσαρμοσμένων εποχικών δεικτών υπολογίζονται οι απαλλαγμένες από εποχικότητα (seasonality adjusted) (SAYt) τιμές της χρονοσειράς των πωλήσεων του Pulmicort. Αυτές οι τιμές περιέχουν την τάση, την κυκλικότητα και τη μη κανονικότητα, για δε τη συγκεκριμένη χρονοσειρά απεικονίζονται στο Διάγραμμα 4.9.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.9

Απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές για τις πωλήσεις του Pulmicort

4.4 Ανάλυση Μακροχρόνιας Τάσης

Για να πραγματοποιηθεί η ανάλυση της τάσης, πρέπει να χρησιμοποιηθούν τιμές της χρονοσειράς που είναι απαλλαγμένες από την εποχικότητα, ο υπολογισμός των οποίων παρουσιάστηκε στην προηγούμενη ενότητα με τη βοήθεια των εποχικών δεικτών. Η τάση φανερώνει τη μακροχρόνια εξέλιξη των τιμών της χρονοσειράς (ανοδική ή πτωτική), η οποία οφείλεται σε δημογραφικούς, τεχνολογικούς, οικονομικούς και άλλους παράγοντες. Για τον προσδιορισμό της γίνεται η υπόθεση ότι μπορεί να εκφρασθεί ικανοποιητικά από ένα γραμμικό υπόδειγμα, στο οποίο ως ανεξάρτητη μεταβλητή θα είναι ο χρόνος.

Έστω ότι η τάση δίνεται από το ακόλουθο γραμμικό υπόδειγμα:

$$Y_t = \alpha + \beta t + \varepsilon_t \quad (4.5)$$

όπου Y_t είναι οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς, t η ανεξάρτητη μεταβλητή του χρόνου, που λαμβάνει τιμές 1, 2, ..., n και ε_t το τυχαίο σφάλμα της παλινδρόμησης. Οι εκτιμήσεις των συντελεστών του υποδείγματος (4.5) προσδιορίζονται με τη μέθοδο των ελαχίστων τετραγώνων OLS ως εξής:

$$\hat{\beta} = \frac{n \sum_{t=1}^n t Y_t - (\sum_{t=1}^n t)(\sum_{t=1}^n Y_t)}{n \sum_{t=1}^n t^2 - (\sum_{t=1}^n t)^2} \quad (4.6)$$

και

$$\hat{\alpha} = \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n Y_t - \hat{\beta} \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n t \quad (4.7)$$

Η τιμή του $\hat{\alpha}$ είναι η σταθερά της γραμμικής τάσης, δηλαδή, η τιμή της τάσης όταν $t=0$. Αντίθετα, η τιμή του $\hat{\beta}$ είναι η κλίση της γραμμικής τάσης και δηλώνει το πόσο θα μεταβληθεί η τιμή της χρονοσειράς όταν ο χρόνος t μεταβληθεί κατά μία μονάδα. Έτσι, όταν η τιμή του $\hat{\beta}$ είναι θετική, η μακροχρόνια τάση είναι ανοδική, ενώ όταν η τιμή του είναι αρνητική, η μακροχρόνια τάση είναι πτωτική.

Η τάση είναι το μόνο συνθετικό στοιχείο της χρονοσειράς που μπορεί να καθορισθεί ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι εποχικότητας στις τιμές της χρονοσειράς. Όταν δεν υπάρχει εποχικότητα, οι συντελεστές του υποδείγματος (4.5) προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή τις πραγματικές τιμές Y_t της χρονοσειράς. Αντίθετα, όταν υπάρχει εποχικότητα, η εξαρτημένη μεταβλητή Y_t του υποδείγματος (4.5) είναι η SAY_t , δηλαδή, οι απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές της χρονοσειράς. Στην περίπτωση αυτή, οι παρατηρήσεις της χρονοσειράς περιέχουν την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα, δηλαδή, οι τιμές SAY_t προσδιορίζονται ως εξής:

$$SAY_t = T_t * C_t * I_t \quad (4.8)$$

Αυτές οι τιμές χρησιμοποιούνται στη συνέχεια για την εκτίμηση του υποδείγματος (4.6),

$$T_t = \hat{\alpha} + \hat{\beta}t \quad (4.9)$$

από το οποίο μπορούμε να προσδιορίσουμε την εκτιμηθείσα γραμμική τάση ως εξής:

για όλες τις τιμές του χρόνου t , δηλαδή, $t = 1, 2, \dots, n$.

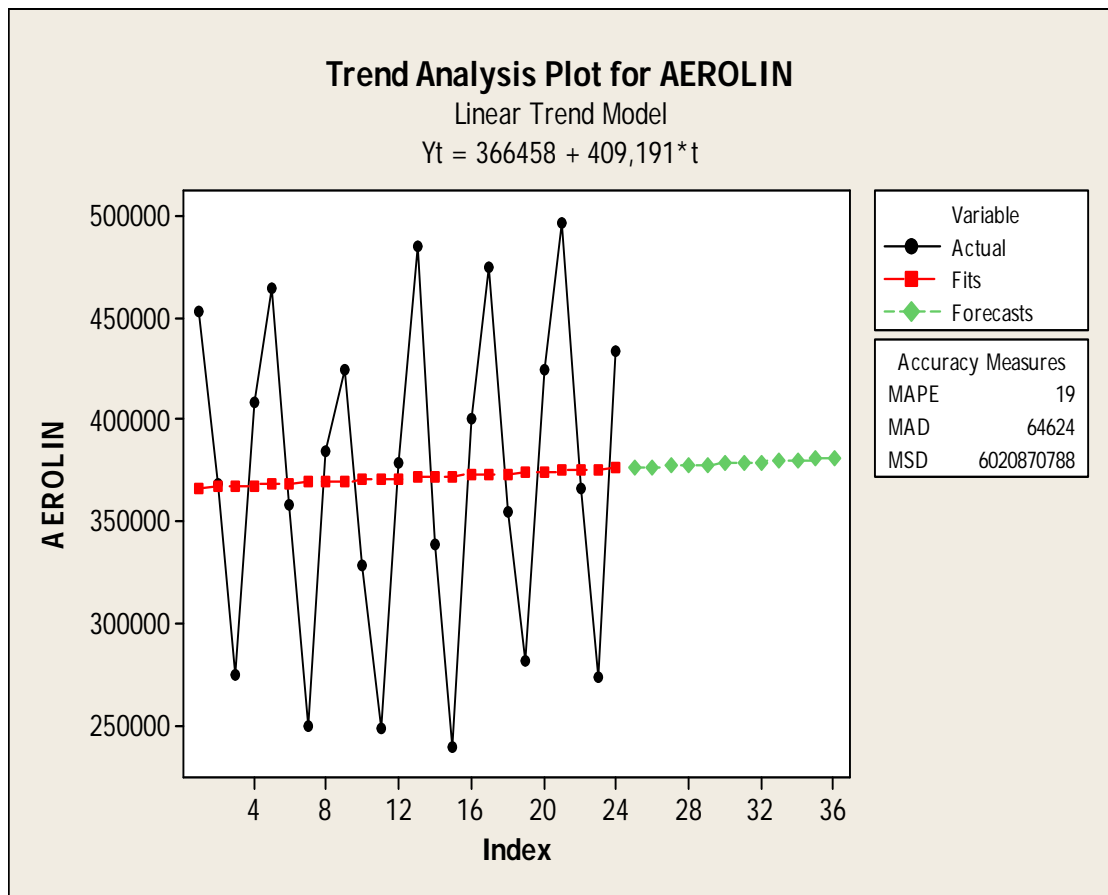
Εφαρμόζοντας την ανωτέρω περιγραφείσα μεθοδολογία για την ανάλυση της μακροχρόνιας τάσης στις χρονοσειρές των πωλήσεων του Aerolin, του Spiriva και του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας, προκύπτουν οι ακόλουθοι πίνακες και τα ακόλουθα διαγράμματα με τα αντίστοιχα γραμμικά υποδείγματα για τη μακροχρόνια τάση (trend component). Σ' αυτά τα διαγράμματα απεικονίζονται οι πραγματικές τιμές (actual) και οι αντίστοιχες τιμές τάσης (fits), ενώ γίνεται πρόβλεψη βάσει του γραμμικού υποδείγματος της τάσης και για τις μελλοντικές τιμές (forecasts) της χρονοσειράς. Παρατηρείται ότι η μακροχρόνια τάση είναι ανοδική και στις τρεις μελετώμενες χρονοσειρές.

Στον Πίνακα 4.10 γίνονται οι απαραίτητοι υπολογισμοί για τον προσδιορισμό των συντελεστών της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και στη συνέχεια του γραμμικού υποδείγματος της τάσης. Στο Διάγραμμα 4.10 απεικονίζεται η μακροχρόνια τάση στη χρονοσειρά των πωλήσεων του Aerolin, η οποία έχει γενικά αυξητικό χαρακτήρα.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.10

Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του Aerolin

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y_t	$t \cdot Y_t$	Απαλλαγμένη από εποχικότητα τιμή SAY_t	t^2	$t \cdot SAY_t$	Τάση T_t
2004	1ο	1	453356	453356	356668,0814	1	356668,0814	366867,191
	2ο	2	368642	737284	389927,3099	4	779854,6198	367276,382
	3ο	3	275034	825102	391870,0029	9	1175610,009	367685,573
	4ο	4	408377	1633508	377549,604	16	1510198,416	368094,764
2005	1ο	5	465393	2326965	366137,9322	25	1830689,661	368503,955
	2ο	6	358613	2151678	379319,2376	36	2275915,426	368913,146
	3ο	7	249011	1743077	354792,285	49	2483545,995	369322,337
	4ο	8	384253	3074024	355246,6667	64	2841973,333	369731,528
2006	1ο	9	425152	3826368	334479,1911	81	3010312,72	370140,719
	2ο	10	328989	3289890	347984,7542	100	3479847,542	370549,91
	3ο	11	248103	2729133	353498,5614	121	3888484,176	370959,101
	4ο	12	379393	4552716	350753,5364	144	4209042,436	371368,292
2007	1ο	13	485623	6313099	382053,4496	169	4966694,845	371777,483
	2ο	14	339502	4753028	359104,7726	196	5027466,816	372186,674
	3ο	15	239747	3596205	341592,8852	225	5123893,278	372595,865
	4ο	16	401218	6419488	370931,0197	256	5934896,315	373005,056
2008	1ο	17	474918	8073606	373631,5211	289	6351735,859	373414,247
	2ο	18	355019	6390342	375517,7208	324	6759318,975	373823,438
	3ο	19	281877	5355663	401619,9482	361	7630779,015	374232,629
	4ο	20	424697	8493940	392637,6465	400	7852752,931	374641,82
2009	1ο	21	496559	10427739	390657,1124	441	8203799,36	375051,011
	2ο	22	366153	8055366	387294,5956	484	8520481,103	375460,202
	3ο	23	274059	6303357	390480,8174	529	8981058,801	375869,393
	4ο	24	434064	10417536	401297,5543	576	9631141,302	376278,584
Άθροισμα		300	8917752	111942470	8925046,206	4900	112826161	



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.10

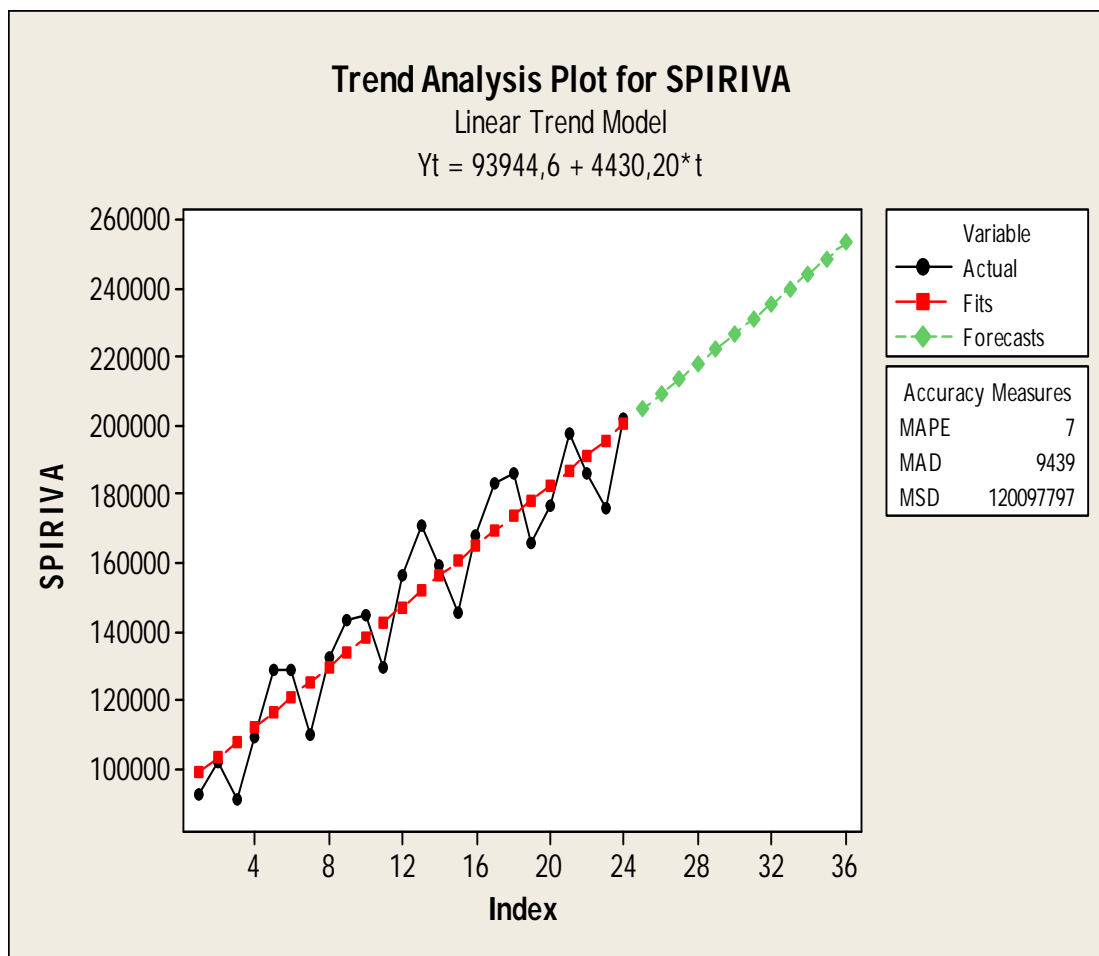
Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin

Στον Πίνακα 4.11 γίνονται οι απαραίτητοι υπολογισμοί για τον προσδιορισμό των συντελεστών της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και στη συνέχεια του γραμμικού υποδείγματος της τάσης. Στο Διάγραμμα 4.11 απεικονίζεται η μακροχρόνια τάση στη χρονοσειρά των πωλήσεων του Spiritina, η οποία έχει σημαντική αυξητική πορεία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.11

Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του *Spirina*

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y_t	$t \cdot Y_t$	Απαλλαγμένη από εποχικότητα τιμή SAY_t	t^2	$t \cdot SAY_t$	Τάση Tt
2004	1ο	1	92415	92415	85478,88615	1	85478,88615	98374,8
	2ο	2	101765	203530	99005,03884	4	198010,0777	102805
	3ο	3	90967	272901	102146,7687	9	306440,306	107235,2
	4ο	4	108577	434308	108530,6644	16	434122,6575	111665,4
2005	1ο	5	128724	643620	119062,7511	25	595313,7554	116095,6
	2ο	6	128883	773298	125387,5735	36	752325,4412	120525,8
	3ο	7	109800	768600	123294,3287	49	863060,301	124956
	4ο	8	131901	1055208	131844,7108	64	1054757,686	129386,2
2006	1ο	9	142747	1284723	132033,2691	81	1188299,422	133816,4
	2ο	10	144924	1449240	140993,5267	100	1409935,267	138246,6
	3ο	11	129423	1423653	145328,9791	121	1598618,77	142676,8
	4ο	12	156538	1878456	156471,1968	144	1877654,362	147107
2007	1ο	13	171077	2224001	158236,9897	169	2057080,867	151537,2
	2ο	14	158869	2224166	154560,3254	196	2163844,556	155967,4
	3ο	15	145498	2182470	163379,5832	225	2450693,748	160397,6
	4ο	16	167792	2684672	167720,3941	256	2683526,306	164827,8
2008	1ο	17	183307	3116219	169549,0795	289	2882334,352	169258
	2ο	18	186101	3349818	181053,7683	324	3258967,83	173688,2
	3ο	19	165327	3141213	185645,5508	361	3527265,466	178118,4
	4ο	20	176860	3537200	176784,5243	400	3535690,487	182548,6
2009	1ο	21	197850	4154850	183000,5694	441	3843011,958	186978,8
	2ο	22	186309	4098798	181256,1272	484	3987634,798	191409
	3ο	23	175822	4043906	197430,3776	529	4540898,685	195839,2
	4ο	24	202253	4854072	202166,6878	576	4852000,507	200269,4
Άθροισμα		300	3583729	49891337	3590361,671	4900	50146966,49	



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.11

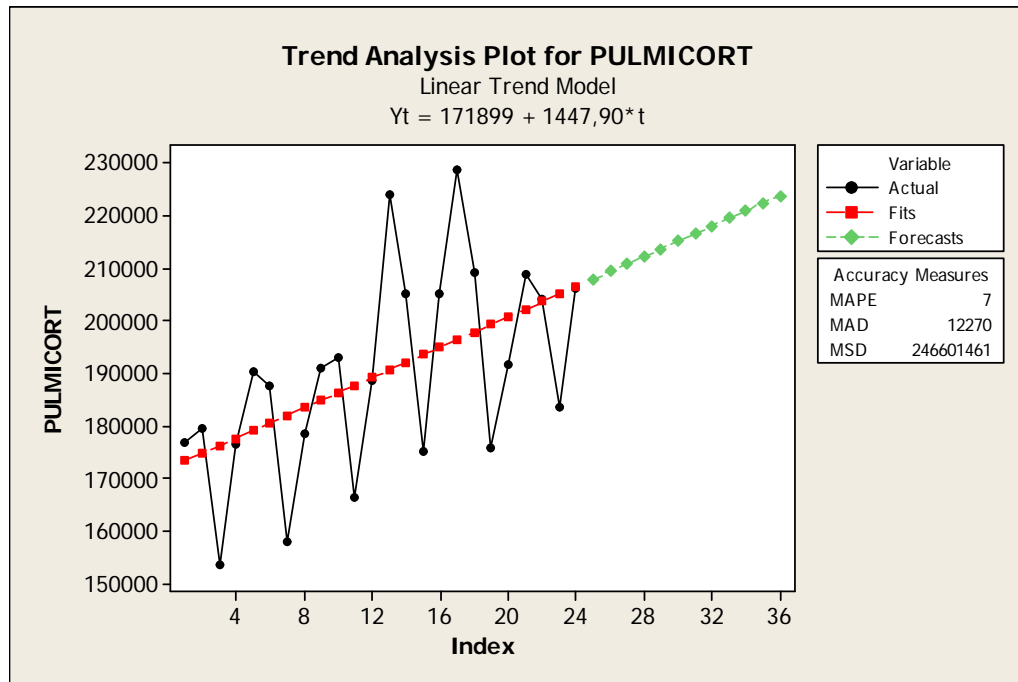
Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva

Στον Πίνακα 4.12 γίνονται οι απαραίτητοι υπολογισμοί για τον προσδιορισμό των συντελεστών της απλής γραμμικής παλινδρόμησης και στη συνέχεια του γραμμικού υποδείγματος της τάσης. Στο Διάγραμμα 4.12 απεικονίζεται η μακροχρόνια τάση στη χρονοσειρά των πωλήσεων του Pulmicort, η οποία έχει σημαντική αυξητική πορεία με την πάροδο του χρόνου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.12

Υπολογισμός μακροχρόνιας τάσης για τις πωλήσεις του *Pulmicort*

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις (τεμ.) Y_t	$t \cdot Y_t$	Απαλλαγμένη από εποχικότητα τιμή SAY_t	t^2	$t \cdot SAY_t$	Τάση T_t
2004	1ο	1	176975	176975	162298,0028	1	162298,0028	173346,9
	2ο	2	179441	358882	172907,2537	4	345814,5073	174794,8
	3ο	3	153397	460191	174280,4597	9	522841,379	176242,7
	4ο	4	176489	705956	177982,8512	16	711931,405	177690,6
2005	1ο	5	190479	952395	174682,081	25	873410,4049	179138,5
	2ο	6	187666	1125996	180832,7677	36	1084996,606	180586,4
	3ο	7	157958	1105706	179462,394	49	1256236,758	182034,3
	4ο	8	178734	1429872	180246,8535	64	1441974,828	183482,2
2006	1ο	9	191234	1721106	175374,4669	81	1578370,202	184930,1
	2ο	10	193163	1931630	186129,6127	100	1861296,127	186378
	3ο	11	166505	1831555	189172,9821	121	2080902,803	187825,9
	4ο	12	188836	2266032	190434,3596	144	2285212,316	189273,8
2007	1ο	13	224142	2913846	205553,3208	169	2672193,171	190721,7
	2ο	14	205180	2872520	197709,0537	196	2767926,752	192169,6
	3ο	15	175316	2629740	199183,5112	225	2987752,668	193617,5
	4ο	16	205194	3283104	206930,8182	256	3310893,092	195065,4
2008	1ο	17	228799	3889583	209824,1037	289	3567009,763	196513,3
	2ο	18	209177	3765186	201560,5163	324	3628089,293	197961,2
	3ο	19	175765	3339535	199693,638	361	3794179,123	199409,1
	4ο	20	191882	3837640	193506,1418	400	3870122,836	200857
2009	1ο	21	209109	4391289	191767,0466	441	4027107,979	202304,9
	2ο	22	204348	4495656	196907,3482	484	4331961,661	203752,8
	3ο	23	183738	4225974	208752,0819	529	4801297,883	205200,7
	4ο	24	206418	4954032	208165,1785	576	4995964,284	206648,6
Άθροισμα		300	4559945	58664401	4563356,844	4900	58959783,84	



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.12

Πραγματικές τιμές, μακροχρόνια τάση και προβλέψεις σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort

4.5 Κυκλικότητα και Μη-κανονικότητα

Για να γίνει η μελέτη της κυκλικότητας και της μη-κανονικότητας, πρέπει αυτά τα δύο στοιχεία να απομονωθούν από τα άλλα δύο συνθετικά στοιχεία της χρονοσειράς. Η απομόνωση γίνεται με την απαλλαγή της τάσης από τις ήδη απαλλαγμένες από εποχικότητα τιμές της χρονοσειράς. Διαιρώντας τη σχέση (4.8) με τη σχέση (4.9), προκύπτει για το πολλαπλασιαστικό υπόδειγμα η ακόλουθη σχέση:

$$TAY_t = SAY_t / T_t = CtIt \quad (4.10)$$

όπου TAY_t είναι οι τιμές της χρονοσειράς οι απαλλαγμένες και από την τάση (trend adjusted), δηλαδή, οι τιμές αυτές περιέχουν μόνο την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα.

Από τη σχέση (4.10) είναι φανερό ότι η κυκλικότητα και η μη-κανονικότητα εκφράζονται ως ποσοστά της τάσης και είναι δείκτες ανεξάρτητοι από τη μονάδα μέτρησης των παρατηρήσεων της χρονοσειράς, όπως και οι εποχικοί δείκτες. Αν ο λόγος SAY_t / T_t είναι ίσος με τη μονάδα για όλες τις παρατηρήσεις της χρονοσειράς, τότε τα στοιχεία της κυκλικότητας και της μη-κανονικότητας δεν εμφανίζονται στις παρατηρήσεις της χρονοσειράς. Διαγραμματικά, αυτό σημαίνει ότι όλες οι απαλλαγμένες

από εποχικότητα τιμές της χρονοσειράς βρίσκονται στην εκτιμηθείσα γραμμή της τάσης. Αντίθετα, αν ο λόγος SA_{Yt} / T_t δεν ισούται με τη μονάδα, που είναι και η πλέον συνηθισμένη περίπτωση, τότε στις παρατηρήσεις της χρονοσειράς υπάρχουν κυκλικότητα και μη-κανονικότητα, που προσδιορίζονται από το λόγο αυτό.

Κύριο χαρακτηριστικό της κυκλικότητας είναι ότι η περιοδικότητά της δεν μπορεί να προσδιορισθεί επακριβώς, ώστε να χρησιμοποιηθεί αυτό το συνθετικό στοιχείο για την πρόβλεψη των μελλοντικών τιμών της χρονοσειράς. Πιο συγκεκριμένα, η διάρκεια του κύκλου, καθώς και το εύρος των κυκλικών διακυμάνσεων, ακολουθούν σε όλες σχεδόν τις χρονοσειρές έναν ακαθόριστο τρόπο συμπεριφοράς, που κατά κανόνα δεν είναι προβλέψιμος, ακόμα και όταν ο αριθμός των παρατηρήσεων είναι σχετικά μεγάλος. Αυτός ο κύκλος οφείλεται σε μεταβαλλόμενες οικονομικές, τεχνολογικές και άλλες συνθήκες και εμφανίζεται διαγραμματικά με κυματοειδή μορφή, δηλαδή, με συνεχόμενες τιμές του SA_{Yt} μεγαλύτερες (μικρότερες) του T_t και κατόπιν συνεχόμενες τιμές του SA_{Yt} μικρότερες (μεγαλύτερες) του T_t . Για το λόγο αυτό, το στοιχείο της κυκλικότητας εξετάζεται συνήθως μαζί με το στοιχείο της μη- κανονικότητας.

Για να απομονωθεί η κυκλικότητα από τη μη-κανονικότητα, εφαρμόζεται η μέθοδος του σταθμικού κεντρικού κινητού μέσου (weighted centered moving average) στα απαλλαγμένα από εποχικότητα και τάση δεδομένα της χρονοσειράς. Ο σταθμικός κεντρικός κινητός μέσος δίνει μεγαλύτερη βαρύτητα στην κεντρική παρατήρηση και μικρότερη όσο απομακρυνόμαστε χρονικά από αυτή. Οι συντελεστές βαρύτητας ορίζονται από τον ερευνητή, ανάλογα με το είδος των δεδομένων (μηνιαία, διμηνιαία, κ.λπ.), ενώ το άθροισμά τους πρέπει να είναι ίσο με τη μονάδα.

Για παράδειγμα, ένας σταθμικός κεντρικός κινητός μέσος WA_t για τριμηνιαία δεδομένα θα μπορούσε να ήταν:

$$WA_t = \frac{Y_{t-1} + 2Y_t + Y_{t+1}}{4} = 0,25Y_{t-1} + 0,5Y_t + 0,25Y_{t+1} \quad (4.11)$$

όπου $t=1,2,\dots,n-1$ και Y_t είναι τα απαλλαγμένα από εποχικότητα και τάση δεδομένα της χρονοσειράς. Από τη σχέση (4.11) είναι φανερό ότι το άθροισμα των συντελεστών βαρύτητας ισούται με τη μονάδα και ότι ο συντελεστής του κεντρικού τριμήνου έχει διπλάσια βαρύτητα από τους συντελεστές του προηγούμενου και του επόμενου τριμήνου.

Με τη μέθοδο του σταθμικού κεντρικού κινητού μέσου εξομαλύνονται τα απαλλαγμένα από εποχικότητα και τάση δεδομένα της χρονοσειράς. Οι εξομαλυνθείσες τιμές που προκύπτουν είναι δείκτες, οι τιμές των οποίων είναι μικρότερες, ίσες ή μεγαλύτερες της μονάδας και φανερώνουν την ποσοστιαία μεταβολή της τιμής της χρονοσειράς που οφείλεται στην κυκλικότητα για κάθε χρονική περίοδο.

Στη συνέχεια, μπορεί να απομονωθεί η μη-κανονικότητα, εάν απομακρυνθεί η κυκλικότητα από τα απαλλαγμένα από εποχικότητα και τάση δεδομένα της χρονοσειράς.

Αυτό επιτυγχάνεται διαιρώντας τη σχέση (4.10) με κάποιο σταθμικό κεντρικό κινητό μέσο, δηλαδή:

$$CAY_t = TAY_t / WAt = It \quad (4.12)$$

όπου CAY_t είναι οι τιμές της χρονοσειράς οι απαλλαγμένες και από την κυκλικότητα (cyclical adjusted). Έτσι, αυτές οι τιμές περιέχουν μόνο το στοιχείο της μη-κανονικότητας. Στην περίπτωση που πρέπει να μελετηθεί ξεχωριστά η μη-κανονικότητα, εφαρμόζεται κάποια μέθοδος κινητού μέσου για να εξομαλυνθεί αυτό το στοιχείο από τα δεδομένα της χρονοσειράς.

Καταλήγοντας, μπορεί να ειπωθεί ότι η κυκλικότητα και μη-κανονικότητα μπορούν να αναλυθούν με εξομάλυνση των τιμών της χρονοσειράς με τη βοήθεια του σταθμικού κεντρικού κινητού μέσου. Ωστόσο, για τον προσδιορισμό της κυκλικότητας, που εξαρτάται κυρίως από τους οικονομικούς κύκλους, και της μη-κανονικότητας είναι επιθυμητός μεγάλος αριθμός παρατηρήσεων. Στην παρούσα εργασία, λόγω του σχετικά μικρού αριθμού παρατηρήσεων για τις πωλήσεις των τριών φαρμάκων στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας, δεν προσδιορίζονται η κυκλικότητα και η μη-κανονικότητα.

4.6 Διαμόρφωση προβλέψεων

Παρουσιάστηκε στις προηγούμενες ενότητες η διάσπαση των χρονοσειρών που αφορά στη μελέτη των συνθετικών στοιχείων τους, δηλαδή, την εποχικότητα, την τάση, την κυκλικότητα και τη μη-κανονικότητα. Σκοπός αυτής της ανάλυσης είναι η καλύτερη δυνατή αναγνώριση του τρόπου δημιουργίας των παρατηρήσεων μιας χρονοσειράς, ώστε να αποκαλυφθεί η επιρροή κάθε συνθετικού στοιχείου στις τιμές της. Στην ενότητα αυτή θα εξετασθεί η διαδικασία διαμόρφωσης προβλέψεων, θεωρώντας ότι θα εξακολουθεί να συμβαίνει στο μέλλον ακριβώς ό,τι συνέβαινε και στο παρελθόν.

Από τα παραπάνω γίνεται φανερό ότι η διαμόρφωση προβλέψεων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τη διαδικασία αναγνώρισης των συνθετικών στοιχείων της χρονοσειράς. Όσο καλύτερη είναι η αναγνώριση των στοιχείων αυτών, τόσο καλύτερη αναμένεται να είναι και η πρόβλεψη των τιμών της χρονοσειράς. Ειδικότερα, η πρόβλεψη \hat{Y}_{t+h} της h μελλοντικής περιόδου προσδιορίζεται με βάση το πολλαπλασιαστικό υπόδειγμα (4.2) ως εξής:

$$\hat{Y}_{t+h} = T_{t+h} * S_{t+h} * C_{t+h} * I_{t+h} \quad (4.13)$$

Η τιμή του I_{t+h} , δηλαδή, η συμβολή της μη-κανονικότητας για την h μελλοντική περίοδο, δεν μπορεί να καθορισθεί, αφού όπως αναφέρθηκε εξαρτάται από τυχαίους και

απρόσμενους παράγοντες. Για το λόγο αυτό, η μη-κανονικότητα δεν περιλαμβάνεται στη διαμόρφωση των προβλέψεων και έτσι η τιμή του I_{t+h} τίθεται ίση με τη μονάδα, δηλαδή:

$$I_{t+h}=1 \quad (4.14)$$

Όσον αφορά στην κυκλικότητα, παρατηρείται ότι αν και μπορεί να αναλυθεί με βάση τις διαθέσιμες παρατηρήσεις της χρονοσειράς, ωστόσο, είναι δύσκολο να προσδιορισθούν επακριβώς το μέγεθος αλλά και η κατεύθυνσή της για την h μελλοντική περίοδο, δηλαδή, να καθορισθεί η τιμή του CA_{Yt} . Για το λόγο αυτό, ο προσδιορισμός της τιμής του C_{t+h} αφήνεται αποκλειστικά στην κρίση του ερευνητή και εξαρτάται από το μέγεθος της κυκλικής συμπεριφοράς που έχει παρατηρηθεί. Αν, για παράδειγμα, οι κυκλικές διακυμάνσεις είναι μικρές, τότε το C_{t+h} δεν περιλαμβάνεται στη διαμόρφωση των προβλέψεων και θεωρείται ότι η τιμή του είναι ίση με τη μονάδα, δηλαδή:

$$C_{t+h}=1 \quad (4.16)$$

Στην περίπτωση όμως που οι κυκλικές διακυμάνσεις είναι μεγάλες, τότε ο ερευνητής αποφασίζει αν θα τις συμπεριλάβει στην πρόβλεψη, δεδομένου ότι ο επακριβής προσδιορισμός του στοιχείου της κυκλικότητας είναι δύσκολος λόγω της ακανόνιστης κυματοειδούς συμπεριφοράς του.

Για την τιμή S_{t+h} , δηλαδή, για την τιμή του δείκτη εποχικότητας της h μελλοντικής περιόδου, χρησιμοποιείται η τιμή του προσαρμοσμένου δείκτη εποχικότητας SA της περιόδου εντός του έτους στην οποία αναφέρεται η h μελλοντική περίοδος, δηλαδή:

$$S_{t+h}=SA_i \quad (4.16)$$

για $i=1,2,\dots,L$, όπου L είναι η περιοδικότητα της εποχικότητας, π.χ. $L=4$ για τριμηνιαία δεδομένα. Η χρήση της σχέσης (4.16) για τη διαμόρφωση των προβλέψεων βασίζεται στην υπόθεση του σταθερού εποχικού προτύπου που θεωρείται ότι διέπει τις τιμές της χρονοσειράς.

Τέλος, η τιμή του T_{t+h} , δηλαδή, η τιμή της τάσης της h μελλοντικής περιόδου, προκύπτει από τη σχέση (4.9) ως εξής:

$$T_{t+h}=\hat{\alpha} + \hat{\beta}*(t+h) \quad (4.17)$$

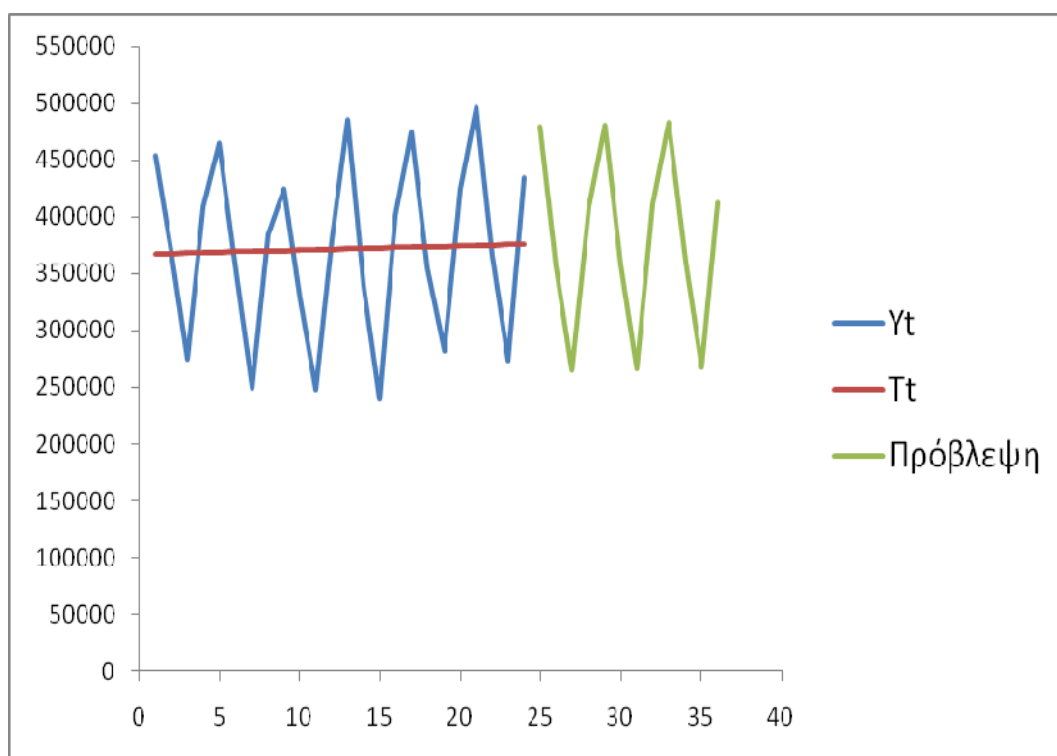
όπου $\hat{\alpha}$ και $\hat{\beta}$ προσδιορίζονται σύμφωνα με τις σχέσεις (4.7) και (4.6) αντίστοιχα.

Επομένως, αντικαθιστώντας τις σχέσεις (4.14) έως (4.17) στη σχέση (4.13), οι προβλέψεις για την h μελλοντική περίοδο δημιουργούνται από την ακόλουθη σχέση:

$$\hat{Y}_{t+h} = [\hat{\alpha} + \hat{\beta}*(t+h)]*SA \quad (4.18)$$

Δηλαδή, για τη διενέργεια των προβλέψεων λαμβάνονται υπόψη μόνο η τάση και η εποχικότητα.

Εφαρμόζοντας την ανωτέρω περιγραφείσα μεθοδολογία για τη διαμόρφωση προβλέψεων, γίνονται προβλέψεις των πωλήσεων του Aerolin στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας για τα τρίμηνα των επόμενων τριών ετών (2010, 2011 και 2012). Οι πωλήσεις, η τάση και οι τριμηνιαίες προβλέψεις για τα επόμενα τρία έτη της χρονοσειράς των πωλήσεων του Aerolin δίδονται στον Πίνακα 4.13 και απεικονίζονται διαγραμματικά στο Διάγραμμα 4.13. Στον Πίνακα 4.14 υπολογίζονται τα ποσοστά μεταβολής των πωλήσεων ανά έτος-συμπεριλαμβάνονται και τα έτη 2010, 2011 και 2012 με τις αντίστοιχες τιμές των προβλέψεων στρογγυλοποιημένες στο πλησιέστερο ακέραιο. Από τις προβλέψεις προκύπτει ότι οι πωλήσεις του Aerolin αναμένεται να έχουν γενικά μια σταθερή πορεία τα επόμενα τρία έτη.



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.13

Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Aerolin

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.13

Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Aerolin

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις Y_t (τεμ.)	Τάση T_t	Πρόβλεψη
2004	1ο	1	453356	366867,191	
	2ο	2	368642	367276,382	
	3ο	3	275034	367685,573	
	4ο	4	408377	368094,764	
2005	1ο	5	465393	368503,955	
	2ο	6	358613	368913,146	
	3ο	7	249011	369322,337	
	4ο	8	384253	369731,528	
2006	1ο	9	425152	370140,719	
	2ο	10	328989	370549,91	
	3ο	11	248103	370959,101	
	4ο	12	379393	371368,292	
2007	1ο	13	485623	371777,483	
	2ο	14	339502	372186,674	
	3ο	15	239747	372595,865	
	4ο	16	401218	373005,056	
2008	1ο	17	474918	373414,247	
	2ο	18	355019	373823,438	
	3ο	19	281877	374232,629	
	4ο	20	424697	374641,82	
2009	1ο	21	496559	375051,011	
	2ο	22	366153	375460,202	
	3ο	23	274059	375869,393	
	4ο	24	434064	376278,584	
2010	1ο	25			478802,7632
	2ο	26			356512,0375
	3ο	27			264952,7333
	4ο	28			408772,6074
2011	1ο	29			480883,2319
	2ο	30			358059,454
	3ο	31			266101,4963
	4ο	32			410543,0153
2012	1ο	33			482963,7006
	2ο	34			359606,8705
	3ο	35			267250,2593
	4ο	36			412313,4231

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.14

Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Aerolin

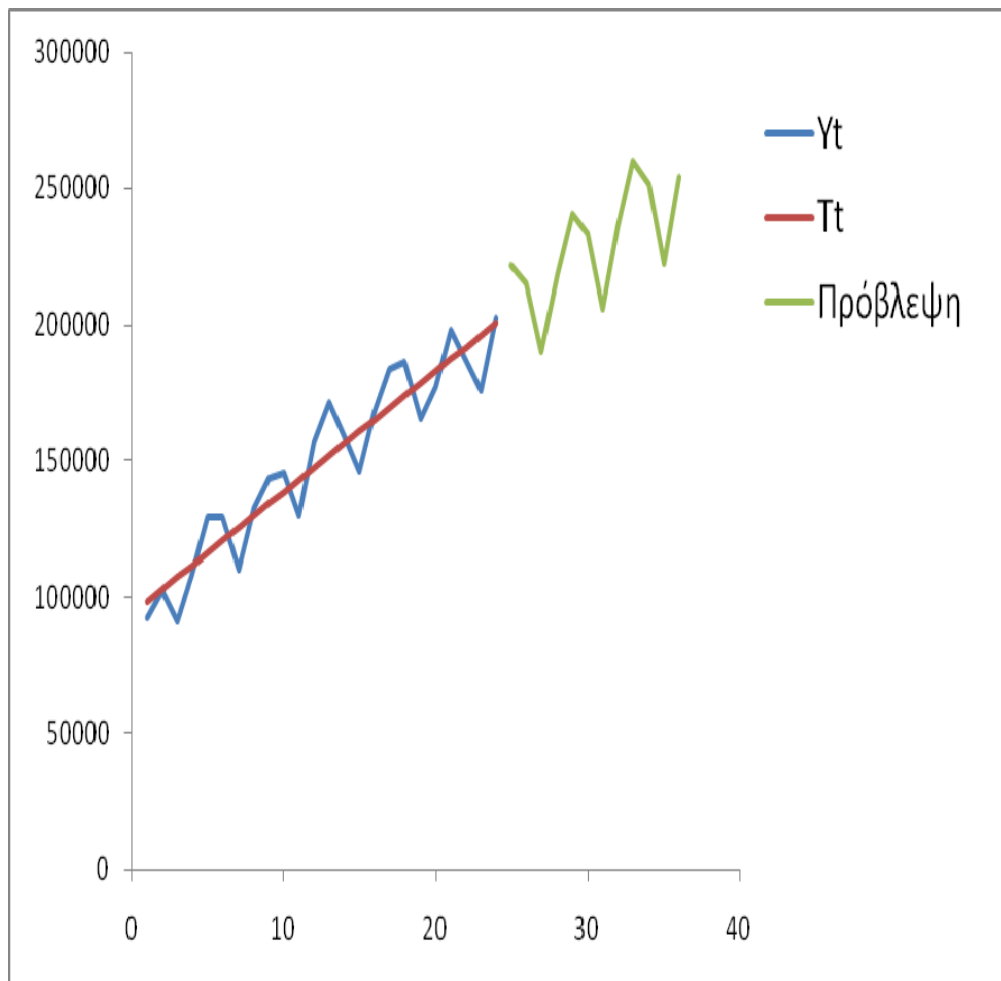
Έτος	Πωλήσεις Y_t (τεμ.)	Ποσοστό Μεταβολής
2004	1505409	
2005	1457270	-3,20%
2006	1381637	-5,19%
2007	1466090	6,11%
2008	1536511	4,80%
2009	1570835	2,23%
2010	1509040	-3,93%
2011	1515587	0,43%
2012	1522134	0,43%

Με την ίδια διαδικασία γίνονται προβλέψεις των πωλήσεων του Spiriva στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας για τα τρίμηνα των επόμενων τριών ετών (2010, 2011 και 2012). Οι πωλήσεις, η τάση και οι τριμηνιαίες προβλέψεις για τα επόμενα τρία έτη της χρονοσειράς των πωλήσεων του Spiriva δίδονται στον Πίνακα 4.15 και απεικονίζονται διαγραμματικά στο Διάγραμμα 4.14. Στον Πίνακα 4.16 υπολογίζονται τα ποσοστά μεταβολής των πωλήσεων ανά έτος-συμπεριλαμβάνονται και τα έτη 2010, 2011 και 2012 με τις αντίστοιχες τιμές των προβλέψεων στρογγυλοποιημένες στο πλησιέστερο ακέραιο. Από τις προβλέψεις προκύπτει ότι οι πωλήσεις του Spiriva αναμένεται να έχουν γενικά μια ανοδική πορεία τα επόμενα τρία έτη

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.15

Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Spiriva

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις Y _t (τεμ.)	Τάση T _t	Πρόβλεψη
2004	1ο	1	92415	98374,8	
	2ο	2	101765	102805	
	3ο	3	90967	107235,2	
	4ο	4	108577	111665,4	
2005	1ο	5	128724	116095,6	
	2ο	6	128883	120525,8	
	3ο	7	109800	124956	
	4ο	8	131901	129386,2	
2006	1ο	9	142747	133816,4	
	2ο	10	144924	138246,6	
	3ο	11	129423	142676,8	
	4ο	12	156538	147107	
2007	1ο	13	171077	151537,2	
	2ο	14	158869	155967,4	
	3ο	15	145498	160397,6	
	4ο	16	167792	164827,8	
2008	1ο	17	183307	169258	
	2ο	18	186101	173688,2	
	3ο	19	165327	178118,4	
	4ο	20	176860	182548,6	
2009	1ο	21	197850	186978,8	
	2ο	22	186309	191409	
	3ο	23	175822	195839,2	
	4ο	24	202253	200269,4	
2010	1ο	25			221309,7805
	2ο	26			214959,7066
	3ο	27			190186,266
	4ο	28			218083,2678
2011	1ο	29			240468,5203
	2ο	30			233174,5089
	3ο	31			205967,5583
	4ο	32			235811,6335
2012	1ο	33			259627,26
	2ο	34			251389,3112
	3ο	35			221748,8506
	4ο	36			253539,9991



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.14

Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Spiriva

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.16

Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Spiriva

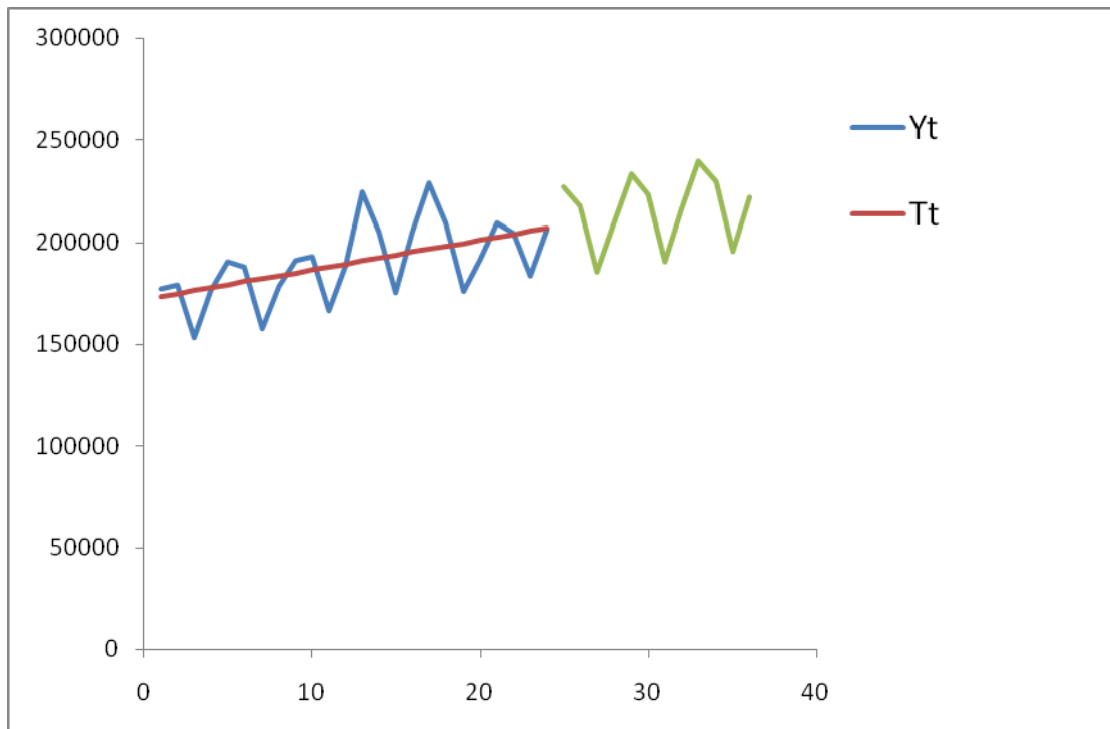
Έτος	Πωλήσεις Y_t (τεμ.)	Ποσοστό Μεταβολής
2004	393724	
2005	499308	26,82%
2006	573632	14,89%
2007	643236	12,13%
2008	711595	10,63%
2009	762234	7,12%
2010	844539	10,80%
2011	915422	8,39%
2012	986305	7,74%

Με την ίδια διαδικασία γίνονται προβλέψεις των πωλήσεων του Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας για τα τρίμηνα των επόμενων τριών ετών (2010, 2011 και 2012). Οι πωλήσεις, η τάση και οι τριμηνιαίες προβλέψεις για τα επόμενα τρία έτη της χρονοσειράς των πωλήσεων του Pulmicort δίδονται στον Πίνακα 4.17 και απεικονίζονται διαγραμματικά στο Διάγραμμα 4.15. Στον Πίνακα 4.18 υπολογίζονται τα ποσοστά μεταβολής των πωλήσεων ανά έτος-συμπεριλαμβάνονται και τα έτη 2010, 2011 και 2012 με τις αντίστοιχες τιμές των προβλέψεων στρογγυλοποιημένες στο πλησιέστερο ακέραιο. Από τις προβλέψεις προκύπτει ότι οι πωλήσεις του Pulmicort αναμένεται να έχουν γενικά μια ανοδική πορεία τα επόμενα τρία έτη.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.17

Υπολογισμός προβλέψεων για τις πωλήσεις του Pulmicort

Έτος	Τρίμηνο	Περίοδος t	Πωλήσεις Y_t (τεμ.)	Τάση T_t	Πρόβλεψη
2004	1ο	1	176975	173346,9	
	2ο	2	179441	174794,8	
	3ο	3	153397	176242,7	
	4ο	4	176489	177690,6	
2005	1ο	5	190479	179138,5	
	2ο	6	187666	180586,4	
	3ο	7	157958	182034,3	
	4ο	8	178734	183482,2	
2006	1ο	9	191234	184930,1	
	2ο	10	193163	186378	
	3ο	11	166505	187825,9	
	4ο	12	188836	189273,8	
2007	1ο	13	224142	190721,7	
	2ο	14	205180	192169,6	
	3ο	15	175316	193617,5	
	4ο	16	205194	195065,4	
2008	1ο	17	228799	196513,3	
	2ο	18	209177	197961,2	
	3ο	19	175765	199409,1	
	4ο	20	191882	200857	
2009	1ο	21	209109	202304,9	
	2ο	22	204348	203752,8	
	3ο	23	183738	205200,7	
	4ο	24	206418	206648,6	
2010	1ο	25			226915,165
	2ο	26			217462,5754
	3ο	27			185709,7801
	4ο	28			210657,1403
2011	1ο	29			233230,5132
	2ο	30			223473,0259
	3ο	31			190807,3915
	4ο	32			216400,13
2012	1ο	33			239545,8615
	2ο	34			229483,4764
	3ο	35			195905,003
	4ο	36			222143,1198



ΔΙΑΓΡΑΜΜΑ 4.15

Πραγματικές τιμές, τάση και προβλεπόμενες τιμές σε συνάρτηση με το χρόνο (τρίμηνα) για τις πωλήσεις του Pulmicort

ΠΙΝΑΚΑΣ 4.18

Ποσοστά μεταβολής ανά έτος για τις πωλήσεις του Pulmicort

Έτος	Πωλήσεις Y_t (τεμ.)	Ποσοστό Μεταβολής
2004	686302	
2005	714837	4,16%
2006	739738	3,48%
2007	809832	9,48%
2008	805623	-0,52%
2009	803613	-0,25%
2010	840745	4,62%
2011	863911	2,76%
2012	887077	2,68%

Πρέπει να σημειωθεί ότι η ανάλυση προβλέψεων γίνεται πάντα με δεδομένο το στοιχείο ότι δε θα αλλάξει κάποιος παράγοντας φυσικός, κοινωνικός, πολιτικός, οικονομικός, περιβαλλοντικός, κ.λπ. που θα επιφέρει έντονη αυξητική ή μειωτική διαφορά στα δεδομένα των χρονοσειρών των πωλήσεων των τριών μελετώμενων φαρμάκων του αναπνευστικού. Έτσι, από τη δημιουργία προβλέψεων, μέσω της διάσπασης χρονοσειρών, προκύπτει ότι οι πωλήσεις στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας θα παραμείνουν περίπου σταθερές για το Aerolin και θα αυξηθούν για το Spiriva και για το Pulmicort, διατηρώντας τη μεγαλύτερη τιμή τους στο πρώτο τρίμηνο κάθε έτους.

4.7 Ανακεφαλαίωση

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε σε αυτό το κεφάλαιο για τη μελέτη των χρονοσειρών των πωλήσεων των φαρμάκων Aerolin, Spiriva και Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας είναι η διάσπαση χρονοσειρών. Η χρονοσειρά αποτελείται από τέσσερα συνθετικά στοιχεία: α)εποχικότητα, β)τάση, γ)κυκλικότητα και δ)μη-κανονικότητα. Κάθε ένα από αυτά τα συνθετικά στοιχεία έχει και το δικό του χαρακτηριστικό γνώρισμα.

Η εποχικότητα περιλαμβάνει τις βραχυχρόνιες εποχικές διακυμάνσεις των παρατηρήσεων της χρονοσειράς που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του έτους και οι οποίες οφείλονται σε καιρικά φαινόμενα, καθώς και σε θρησκευτικούς, κοινωνικούς και άλλους παράγοντες. Αφού απαλειφθεί η εποχικότητα, εφαρμόζεται απλή γραμμική παλινδρόμηση στα απαλλαγμένα από εποχικότητα δεδομένα, για να προσδιορισθεί η τάση της χρονοσειράς, δηλαδή, η μακροχρόνια εξέλιξη των τιμών της. Όταν προσδιορισθούν οι τιμές των δύο συντελεστών της παλινδρόμησης, απαλλάσσονται τα δεδομένα και από την τάση και ακολουθούν η απομόνωση της κυκλικότητας και της μη-κανονικότητας.

Η κυκλικότητα αναφέρεται στις κυκλικές διακυμάνσεις των παρατηρήσεων της χρονοσειράς, οι οποίες διαρκούν για χρονικό διάστημα αρκετά μεγαλύτερο του έτους. Για να απαλειφθεί η κυκλικότητα από τις παρατηρήσεις, εφαρμόζεται η μέθοδος του σταθμικού κεντρικού κινητού μέσου και αυτό που απομένει είναι το στοιχείο της μη-κανονικότητας, στο οποίο περιέχονται όλες οι τυχαίες και απρόσμενες διακυμάνσεις των τιμών της χρονοσειράς. Βασικό μειονέκτημα της κυκλικότητας είναι ότι δεν μπορεί να προβλεφθεί η μελλοντική εξέλιξη των κυκλικών κινήσεων, διότι η περιοδικότητά τους δεν έχει προκαθορισμένη συμπεριφορά. Για το λόγο αυτό, η κυκλικότητα και η μη-κανονικότητα δεν συμπεριλαμβάνονται στη διαμόρφωση των προβλέψεων.

Καταλήγοντας, οι χρονοσειρές που μελετήθηκαν σ' αυτό το κεφάλαιο αναφορικά με τις πωλήσεις των φαρμάκων Aerolin, Spiriva και Pulmicort στην ιδιωτική αγορά της Ελλάδας, με τριμηνιαία δεδομένα από το 2004 μέχρι και το 2009, αποτέλεσαν μια πρακτική εφαρμογή της μεθόδου της διάσπασης χρονοσειρών. Μέσα από τους πίνακες και τα διαγράμματα μπορούν να μελετηθούν τα δεδομένα και από την ανάλυση γίνεται κατανοητός ο τρόπος με τον οποίο απομονώνονται τα συνθετικά στοιχεία των συγκεκριμένων χρονοσειρών και διαμορφώνονται οι προβλέψεις. Έτσι, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα της δημιουργίας προβλέψεων για τις τρεις χρονοσειρές, που καταδεικνύουν γενικά σταθερή τάση για τις πωλήσεις του Aerolin και ανοδική τάση για τις πωλήσεις του Spiriva και του Pulmicort, αν όλοι οι υπόλοιποι παράγοντες που τις επηρεάζουν παραμείνουν σταθεροί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- «Παθολογία από το ΔΕΠ του Τομέα Παθολογίας», Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών-Ιατρική Σχολή, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2002
- «Κλινική Πνευμονολογία», Δ. Πολυζωγόπουλος-Βλ. Πολυχρονόπουλος, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2005
- «Κλινική Πνευμονολογία», Richard Alberts-Stephen Spiro-James Jett, Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης, Αθήνα 2004
- «Μέθοδοι Πρόβλεψης και Ανάλυσης Αποφάσεων», Χρήστος Ν. Αγιακλόγλου-Γεώργιος Σ. Οικονόμου, Ιατρικές Εκδόσεις Γ. Μπένου, Αθήνα 2004

ΞΕΝΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Lacasse Y, Wong E, Guyatt GH, King D, Cook DJ, Goldstein RS. Meta-analysis of respiratory rehabilitation in chronic obstructive pulmonary disease [see comments]. *Lancet*. 1996;348:1115-19
- Muntner S. The Medical Writings of Moses Maimonides: treatise on asthma. Philadelphia: J. B. Lippincott: 1963. pp 1-2.
- Floyer JA. A treatise of the asthma, 2nd ed. London: R. Wilkin and W. Innys; 1717.
- Gwaltney JM, Hendley JO, Simon G, Jordan WS. Rhinovirus infections in an industrial pollution. 1. The occurrence of illness. *N Engl J Med* 1966; 275: 1261-1268.
- Johnston SL. Overview of virus-induced airway disease. *Proc Am Thor Soc* 2005; 2: 150-156.
- Johnston NW, Sears MR. The epidemiology of asthma exacerbations. *Thorax* 2006; 61: 722-728.
- Johnston SW, Johnston SL, Duncan JM, Greene JM, Keadze T, Keith PK, Roy M, Wasserman S, Sears MR. The September epidemic of asthma exacerbations in children: a search for etiology. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 112: 132-138.
- Canadian Institute for Health Information. Discharge abstract database data quality re-abstraction study. Combined findings for fiscal years 1999/2000 and 2000/2001. Ottawa: Canadian Institute for Health Information; 2002.
- Lister S, Sheppard V, Morgan J, et al. Childhood asthma and return to school in Sydney, Australia. *Public Health* 2006; 120: 854-862.

- Johnston SW, Johnston SL, Dai J, Norman GR, Sears MR. The September epidemic of asthma exacerbations: school children as disease vectors. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117: 557-562.
- Johnston NW, Sears MR. Seasonal patterns of asthma exacerbations. In: Johnston SL and O' Byrne P, editors. *Exacerbations of asthma*. London: Taylor and Francis; 2006. pp. 57-76.
- Monto AS. Epidemiology of viral respiratory infections. *Am J Med* 2002; 112: 4S-12S.
- Dales RE, Cakmak S, Judek S, et al. Influence of outdoor aeroallergens on hospitalization for asthma in Canada. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 303-306.
- Almqvist C, Larsson PH, Egmar A-C, Hedren M, Malmberg P, Wickman M. School as a risk environment for children allergic to cats and a site for transfer of cat allergen to homes. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 1012-1017.
- Tortolero SR, Bartholomew LK, Tyrell S, et al. Environmental allergens and irritants in schools: a focus on asthma. *J Sch Health* 2002; 72: 33-38.
- Sandberg S, Paton JY, Ahola S, et al. The role of acute and chronic stress in asthma attacks in children. *Lancet* 2000; 356: 982-987.
- *Wavelet Methods for Time Series Analysis*, Donald B. Percival & Andrew T. Walden, Cambridge Series in Statistical and Probabilistic Mathematics

ΔΙΑΔΙΚΤΥΟ

- www.ginasthma.org, Global Initiative for Asthma Management and Prevention, Updated 2009
- www.goldcopd.com, Global Strategy for the Diagnosis, Management and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease, Updated 2009
- www.metoffice.gov.uk/health