

**ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΡΑΚΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ
«ΚΛΙΝΙΚΗ ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ»**

**Θεραπευτική αγωγή Ιδιοπαθούς
Πνευμονικής ίνωσης. Συνοσηρότητα και
φαρμακευτική της αντιμετώπιση**

ΜΑΡΙΑ ΚΟΥΡΑΤΖΗ

Current Definition of IPF

- Specific form of chronic, progressive fibrosing interstitial pneumonia of
 - ▣ unknown cause
 - ▣ occurring primarily in older adults
 - ▣ limited to the lungs
 - ▣ has typical pathologic and/or imaging pattern**Usual Interstitial Pneumonia (UIP).**



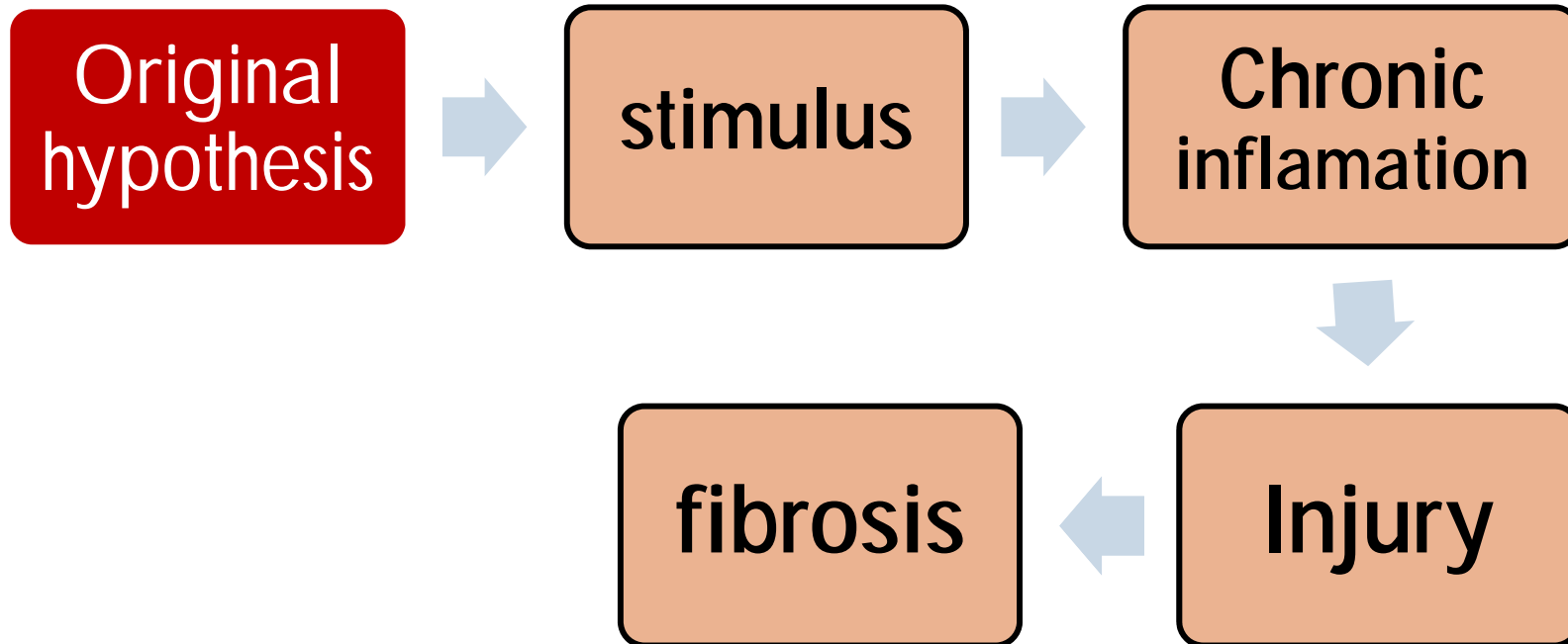
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

- 2 έως 29 περιπτώσεις ανά 100,000 πληθυσμού.
- στις Ηνωμένες Πολιτείες
14,0 και 42,7 ανά 100.000 πληθυσμού
- στην Ελλάδα
19,5% της ετήσιας επίπτωσης όλων των διάμεσων
πνευμονοπαθειών
υπολογίσθηκε σε 4.63 ανά 100.000 κατοίκους.(Karakatsani et al.,
2009).

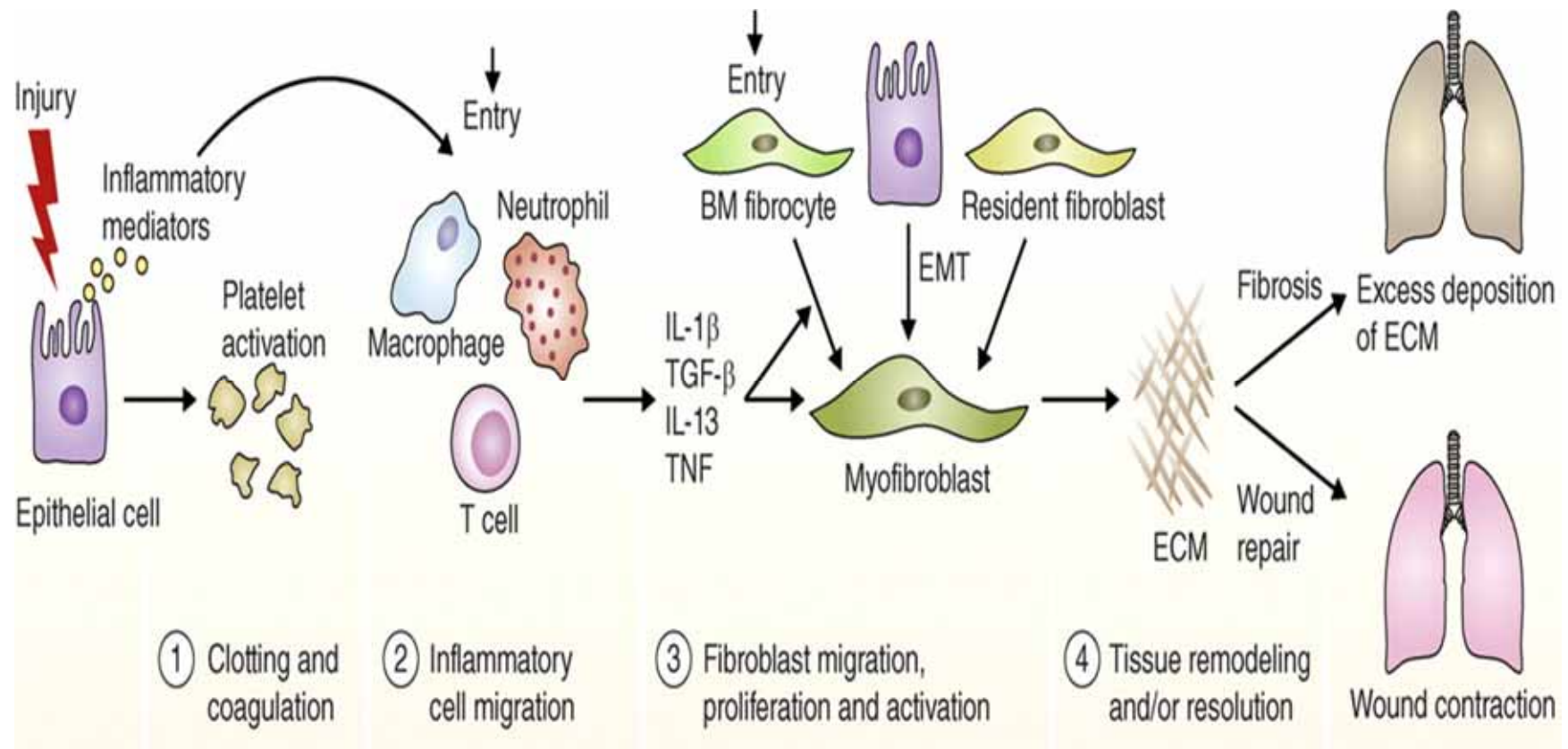
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ

- κάπνισμα (>20 πακέτο/έτη)
- επαγγελματική έκθεση σε ανόργανες σκόνη από μέταλλο - χαλκός, μόλυβδος ή ατσάλι
- οργανικοί διαλύτες(αραιωτικά χρωμάτων, διαλύτες κόλας), έκθεση σε ζώα, φυτικές σκόνη
- μικροβιακοί παράγοντες- Epstein-Barr, και HCV,CMV
- γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση
- οικογενής μορφή 0,5-3,7% (αυτόσωμο επικρατή τρόπο με ποικίλη διείσδυση)- πολυμορφισμός των μεταλλοπρωτεϊνών MMP1, γονίδιο ELMOD2, μετάλλαξη της επιφανειοδραστικής πρωτεΐνης C,γενετικές παραλλαγές της ανάστροφης μεταγραφάσης της τελομεράσης (hTERT)

ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ



ΚΛΙΝΙΚΗ ΕΙΚΟΝΑ

- Άνδρες-6^η -7^η δεκαετία
- Δύσπνοια
- Μη παραγωγικός βήχας
- Τελικά στάδια της νόσου: σταδιακή ακούσια απώλεια βάρους, κόπωση, γενικό αίσθημα αδιαθεσίας, μυϊκή αδυναμία.
- Ακρόαση πνευμόνων- λεπτοί τελοεισπνευστικοί μη μουσικούς ρόγχοι (τύπου Velcro),αμφοτερόπλευρα κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων
- Πληκτοδακτυλία -στο 50% περίπου των ασθενών
- Κυάνωση

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΟΣ-ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

- HRCT Θώρακος(UIP πρότυπο) -ύπαρξη ανομοιομόρφων υποϋπεζωκοτικών δικτυωτών σκιάσεων συνήθως με συνύπαρξη βρογχεκτασιών και βρογχολεκτασιών εξ' έλξεως, ύπαρξη κηρήθρας (honeycombing), υποϋπεζωκοτικά και κυρίως στις βάσεις των πνευμόνων
- FVC,FEV1 ↓
- FVC/FEV1 ↑
- TLC ,VC ↓
- DLCO ↓

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

- Ορολογικός έλεγχος
ANA,RF
- ABG's(arterial blood gases) –υποξυγοναιμία -αναπνευστική ανεπάρκεια ($pO_2 < 60\text{mmHg}$).
- Βιοψία πνεύμονα- VATS ή ανοιχτή θωρακοτομία -από διαφορετικά σημεία-ιστολογικό πρότυπο UIP (κριτήρια διαγνωστικά , συμβατά , πιθανά με UIP) (Raghu et al., 2011)
- Βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα (BAL)
MMP-1,MMP-7

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

- Αποκλεισμός άλλων μορφών διάμεσης πνευμονοπάθειας
- Παρουσία προτύπου UIP σε HRCT σε ασθενείς οι οποίοι δεν έχουν υποβληθεί σε βιοψία πνεύμονα.
- Ειδικοί συνδυασμοί των ευρημάτων της HRCT και του παθολογικού ιστοτεμαχίου σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε βιοψία πνεύμονα.

Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. (2011). An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Κορτικοστεροειδή → ισχυρό όχι
- Κολχικίνη → ισχυρό όχι
- Κυκλοσπορίνη A → ισχυρό όχι
- Ιντερφερόνη – γ 1b → ισχυρό όχι
- Συνδυασμένη θεραπεία κορτικοστεροειδών με ανοσικατασταλτικά (Αζαθειοπρίνη, Κυκλοφωσφαμίδη) → ισχυρό όχι
- N-Ακετυλοκυστεΐνη → ασθενές όχι
- Bosentan → ισχυρό όχι
- Etanercept → ισχυρό όχι
- BIBF 1120 (Nintedanib)- αναστολέας της τυροσίνο-κινάσης
- Πιρφενιδόνη- παράγωγο πυριδόνης, αντι-ινωτική και αντιφλεγμονώδη δράση

ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

- Χρόνια οξυγονοθεραπεία- ισχυρό ναι
- Πνευμονική αποκατάσταση-ασθενές ναι
- Μεταμόσχευση πνεύμονα- αυστηρά κριτήρια (πενταετής επιβίωση 50-56%)
- Αναγεννητική ιατρική-έγχυση βλαστοκυττάρων από το λιπώδη ιστό (Adipose Stem Cells)
(Bouros et al., 2013 Tzouvelekis et al., 2011,2013)

ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΑΣΘΕΝΩΝ

- Άντρες - 128
- Γυναίκες - 38
- Ηλικία - 68,36(40-87)
- Καπνιστές- 32
- Μη καπνιστές- 46
- Πρώην καπνιστές- 88
- LTOT- 62

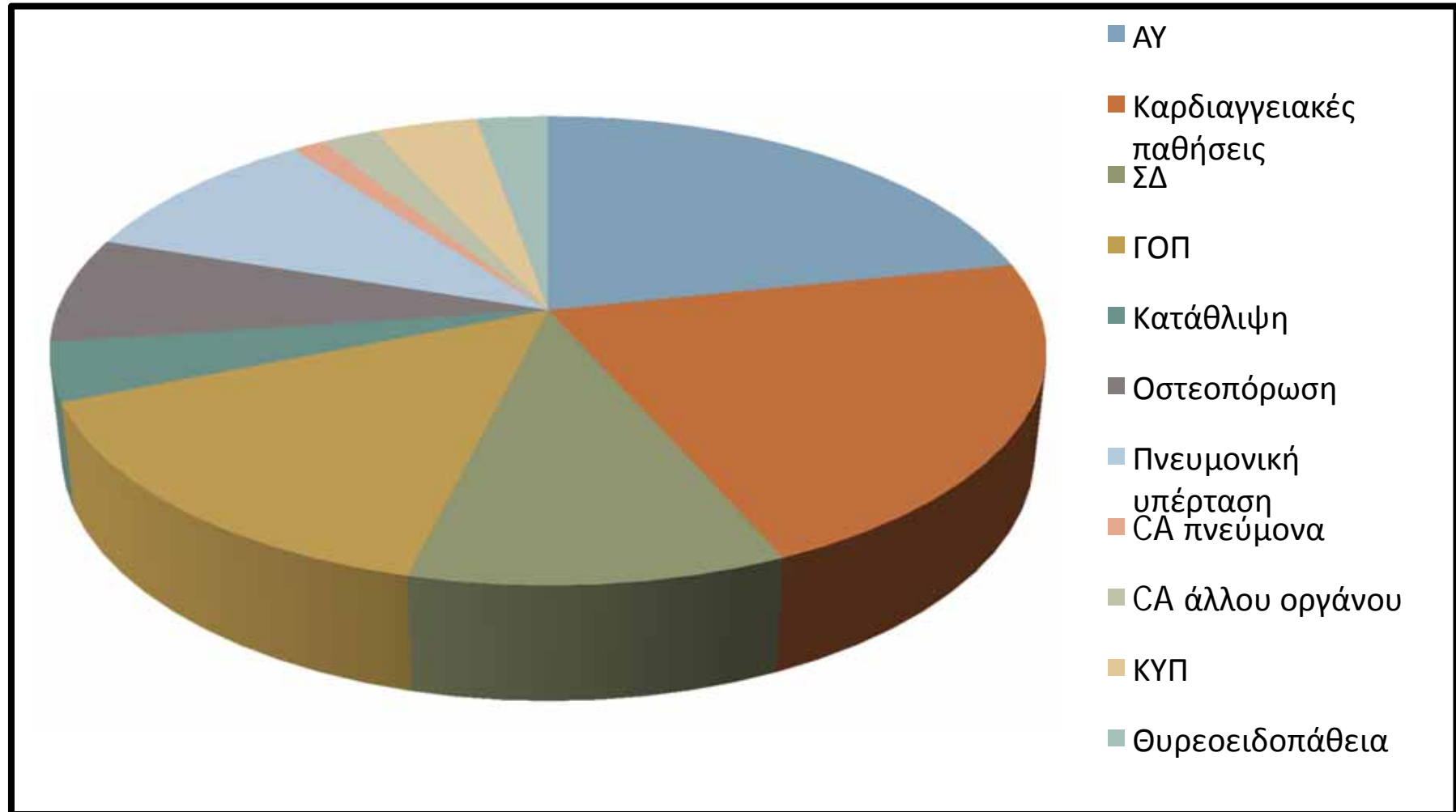
ΣΤΑΔΙΟΠΟΙΗΣΗ-GAP index

	Predictor	Points
Sex	Female	0
	Male	1
Age (years)	≥60	0
	61-65	1
	>65	2
FVC (% predicted)	>75	0
	50-75	1
	< 50	2
DLCO (% predicted)	>55	0
	36-55	1
	≤35	2
	Cannot perform	3

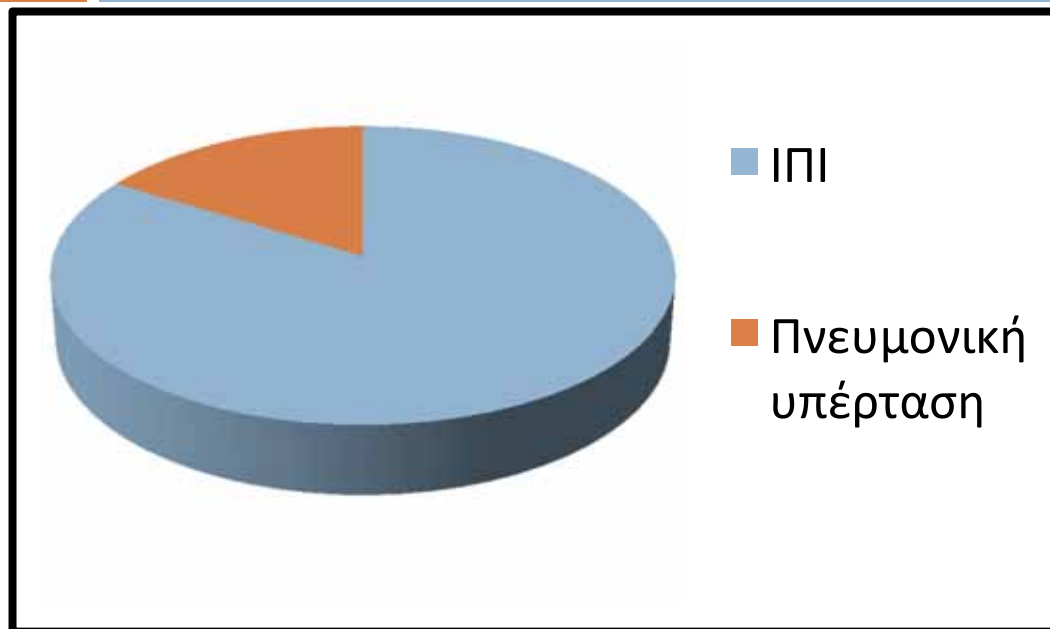
Stage	I	II	III
Points	0-3	4-5	6-8
Mortality			
1-year	5.6	16.2	39.2
2-year	10.9	29.9	62.1
3-year	16.3	42.1	76.8

ΣΤΑΔΙΟ	ΑΣΘΕΝΕΙΣ	(%)
Στάδιο I	50	30%
Στάδιο II	73	44%
Στάδιο III	43	26%

ΣΥΝΥΠΑΡΧΟΥΣΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ



ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ



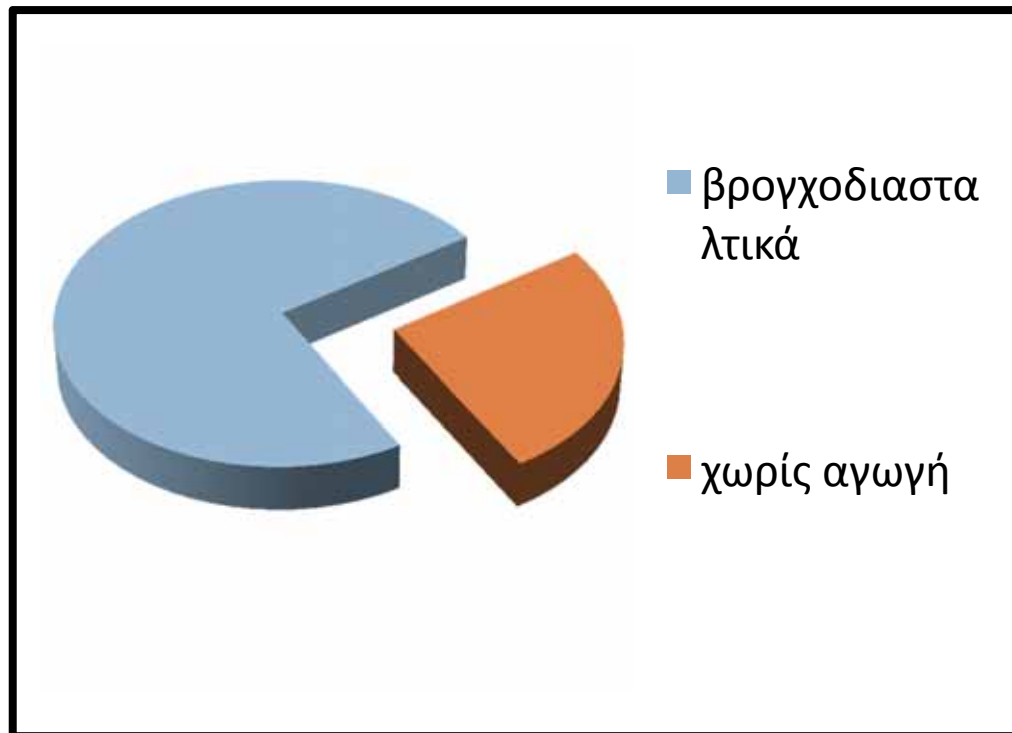
□ 55 υποβλήθηκαν σε έλεγχο με Triplex καρδιάς

□ 32, ποσοστό 58.1%, νοσοούν από πνευμονική υπέρταση (PASP >40)

- 5 υπό αγωγή με σιλденаφίλη, ποσοστό 15.6%,
- 1 με αμβισερτάνη, ποσοστό 3.1%
- 1 με μποσεντάνη, ποσοστό 3.1%.

CPFE

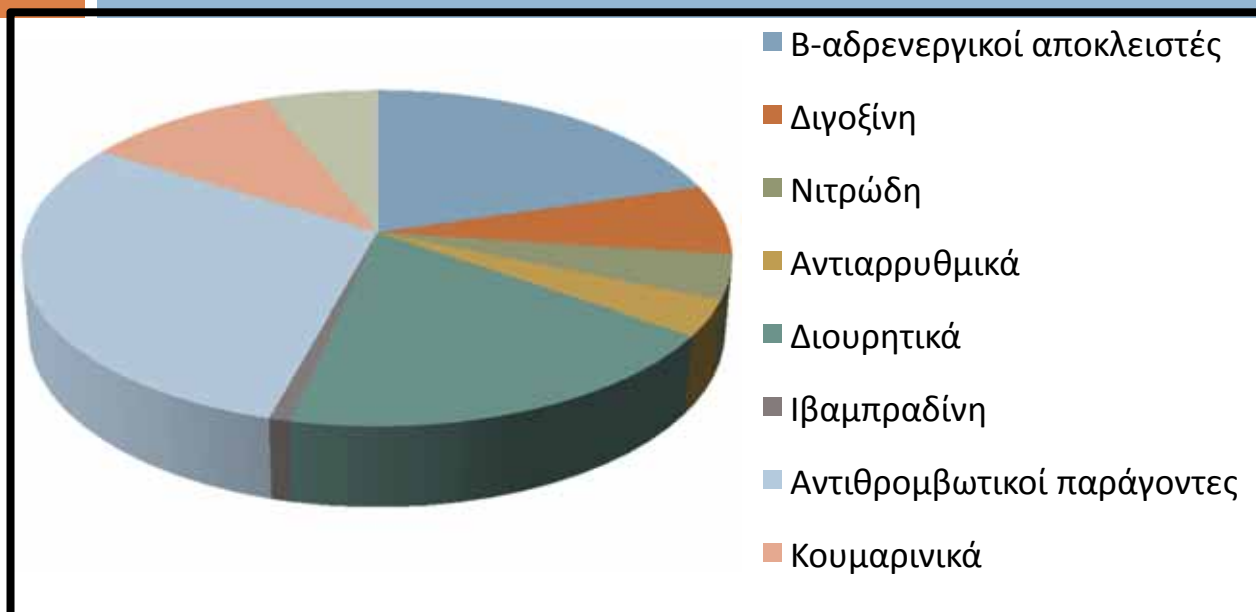
Ασθενείς με ΙΠΙ και συνοδό
εμφύσημα -43 (25.9%)



βρογχοδιασταλτικά:
I-συνδυασμός β2 διεγέρτη και
κορτικοστεροειδών –
LABA+ICS(σαλμετερόλη+φλου
τικασόνη,φορμοτερόλη+βουδ
εσονίδη)

II-αντιχολινεργικά (τιοτρόπιο)

ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΟΥ

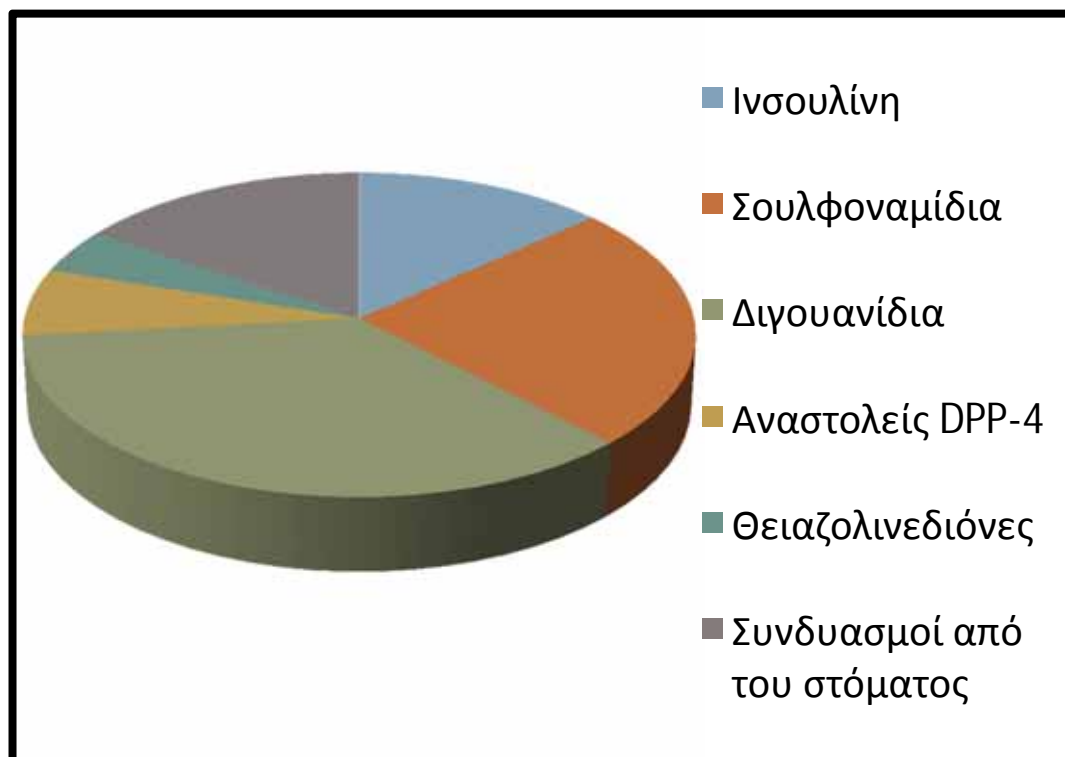


ασθενείς με ΙΠΙ και παθήσεις του καρδιαγγειακού - 71 (42.7%)

- I. β- αδρενεργικούς αποκλειστές 33.8%-(καρβεδιλόλη,νεμπιβολόλη)
- II. διγοξίνη 11.2%
- III . νιτρώδη 7.04% - (δινιτρικός ισοσορβίτης)
- IV. αντιαρρυθμικά 5.6%-(προπαφαινόνη)
- V. αποκλειστές διαύλων ασβεστίου 9.8%(-διλτιαζέμη,βεραπαμίλη)
- VI. διουρητικά 30.9% -(υδροχλωροθειαζίδη)
- VII. αντιθρομβωτικοί παράγοντες(εκτός κουμαρινικών)49.2%
(κλοπιδογρέλη, ακετυλοσαλικυλικό οξύ)
- VIII. κουμαρινικά 16.9% (ασενοκουμαρόλη)

ΣΑΚΧΑΡΩΔΗΣ ΔΙΑΒΗΤΗΣ

Ασθενείς με ΙΠΙ και ΣΔ-34 (20.4%)



I- ινσουλίνη 17.6%

II- σουλφοναμίδια 32.3%
(γλιμεπιρίδη, γλικλαζίδη)

III- διγουανίδια 47.0%
(μετφορμίνη)

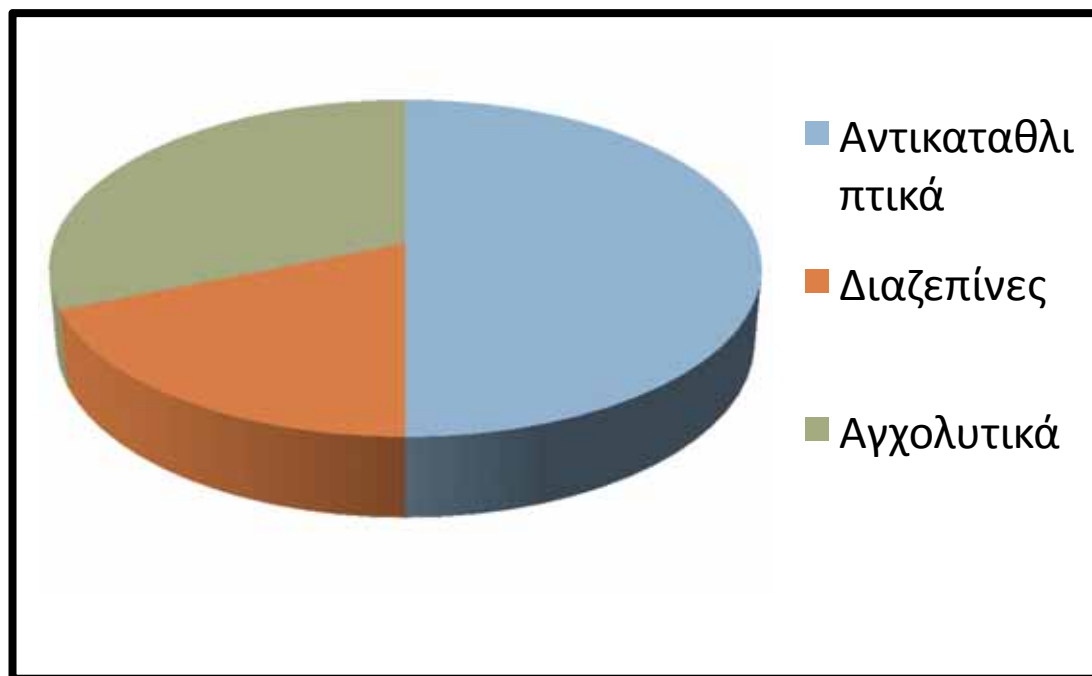
IV- αναστολείς DPP-4 8.8%
(σιταγλιπίνη)

V- θειαζολινεδιόνες 5.8%
(πιογλιταζόνη)

VI- συνδυασμοί από του στόματος 20.5%
(βιλνταγλιπτίνη+μετφορμίνη)

ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ

Ασθενείς με κατάθλιψη -13 (7.8%)

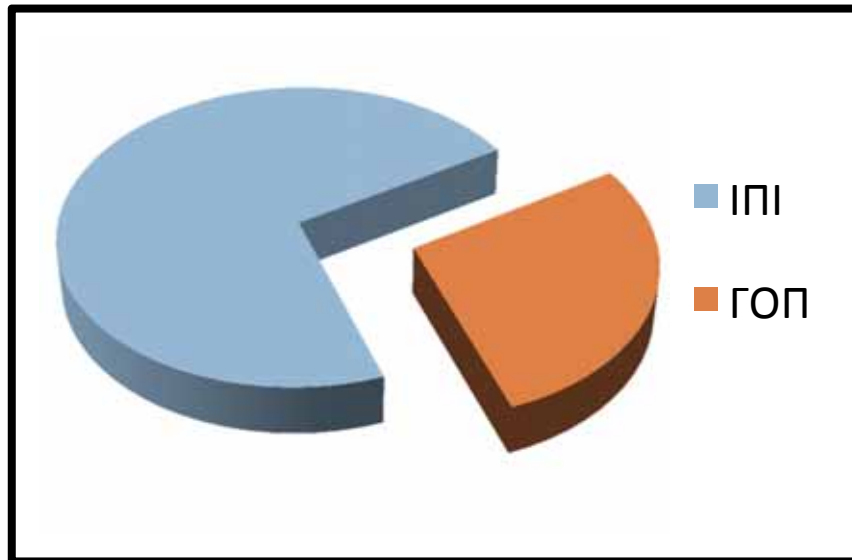


i- αντικαταθλιπτικά 61.5%
(σιταλοπράμη, παροξετίνη)

ii- διαζεπίνες 23%
(κουετιαπίνη, ολανζαπίνη)

iii- αγχολυτικά 38.4%
(αλπραζολάμη, λοραζεπάμη)

ΓΑΣΤΡΟΟΙΣΟΦΑΓΙΚΗ ΠΑΛΙΝΔΡΟΜΗΣΗ

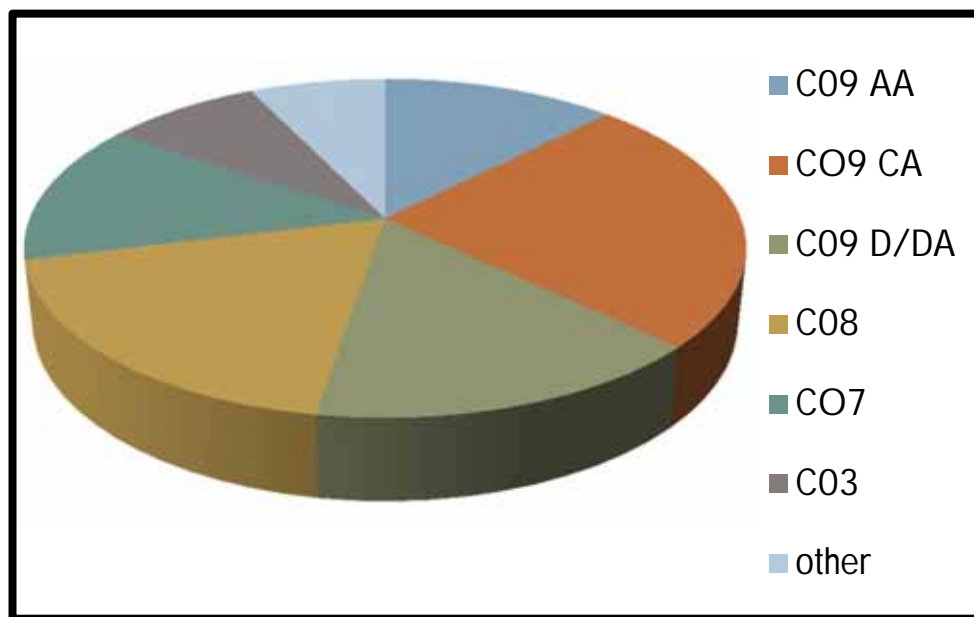


- συνολικά 100 ασθενείς λαμβάνουν αγωγή με PPI (πάσχοντες από ΓΟΠ και μη πάσχοντες), ποσοστό 60.2% των ασθενών με ΙΠΙ.

- 49 άτομα-29,5% πάσχουν από ΓΟΠ
- 39-79.5% λαμβάνουν αγωγή με αναστολείς της αντλίας πρωτονίων (PPI), ομεπραζόλη, εσομεπραζόλη

ΑΡΤΗΡΙΑΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ

Ασθενείς με ΙΠΙ και αρτηριακή υπέρταση-71 (42.7%)



C09 AA-Αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης 13% (ραμπρίλη,κίναπρίλη)

C09 CA-Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης II -27% (τελμισαρτάνη,ιρβεσαρτάνη)

C09 D/DA- Ανταγωνιστές υποδοχέων αγγειοτενσίνης συνδυασμοί (διουρητικά)-17% (ολμεσαρτάνη+υδροχλωροθειαζίδη)

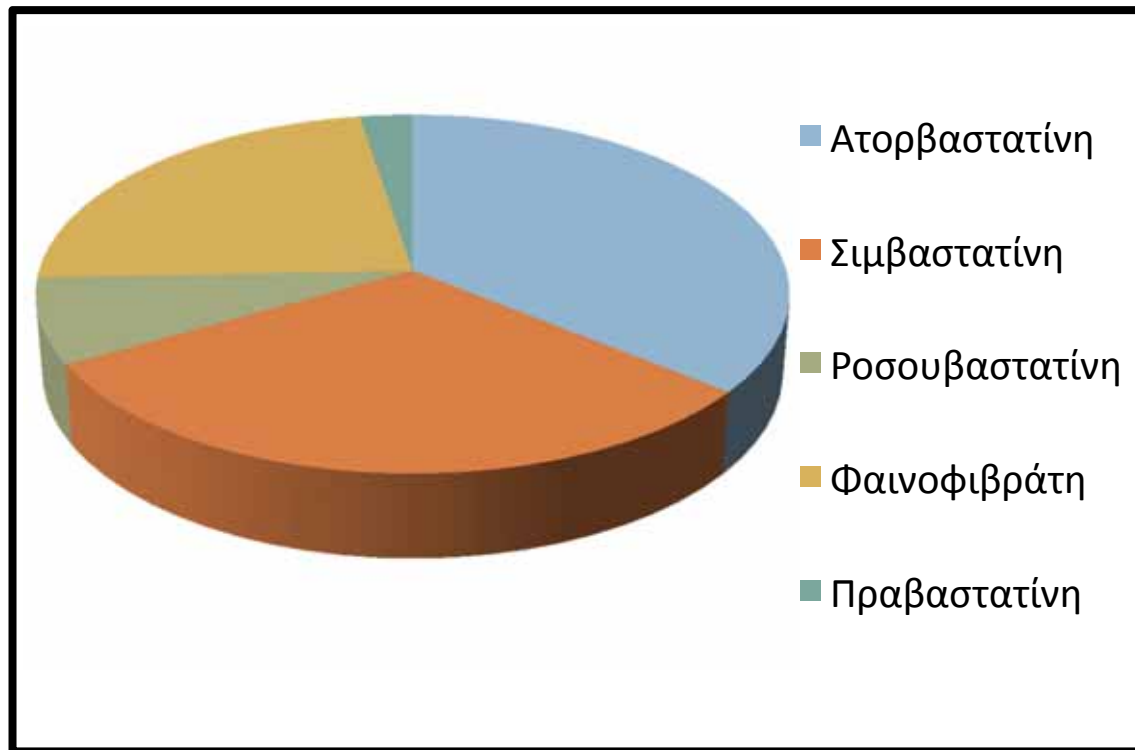
C08-Αποκλειστές διαύλων ασβεστίου -20% (αμλοδιπίνη,λερκανιδιπίνη)

C07-Αποκλειστές β-αδρενεργικών υποδοχέων-14% (νεπιβολόλη,πινδολόλη)

C03-Διουρητικά-9% (υδροχλωροθειαζίδη,φουροζεμίδη+αμιλορίδη)

ΥΠΕΡΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Ασθενείς με υπερλιπιδαιμία-39 (23.4%)



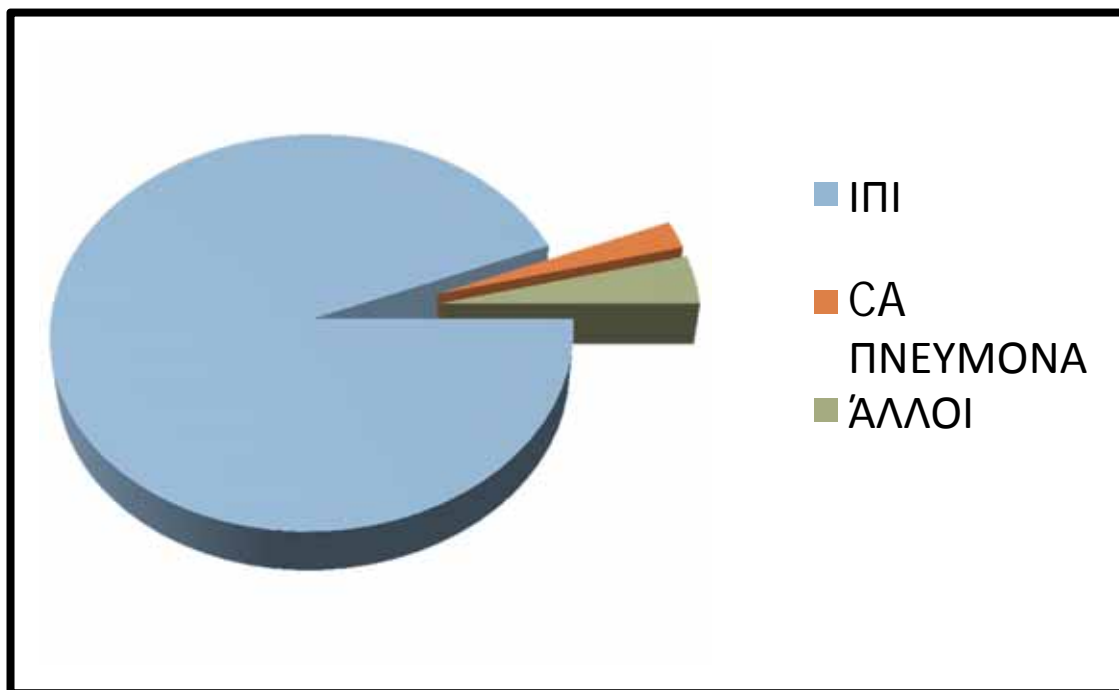
I- ατορβαστατίνη 35.8%

II- σιμβαστατίνη 30.7%

III-ροσουβαστατίνη 7.6%

IV- πραβαστατίνη 2,5%

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΝΕΥΜΟΝΑ

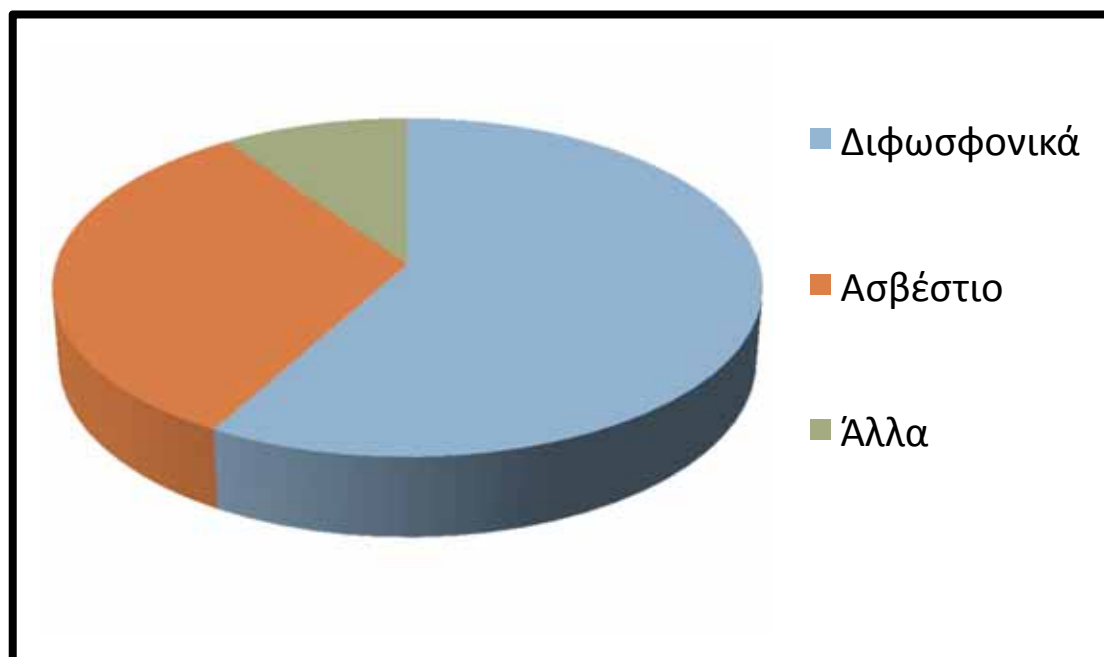


□ καρκίνος του πνεύμονα – 4 (2.4%)

□ άλλοι- 7 (4.2%)
Προστάτη, στομάχου

ΟΣΤΕΟΠΩΡΩΣΗ

Ασθενείς με οστεοπόρωση-24 (14.4%)



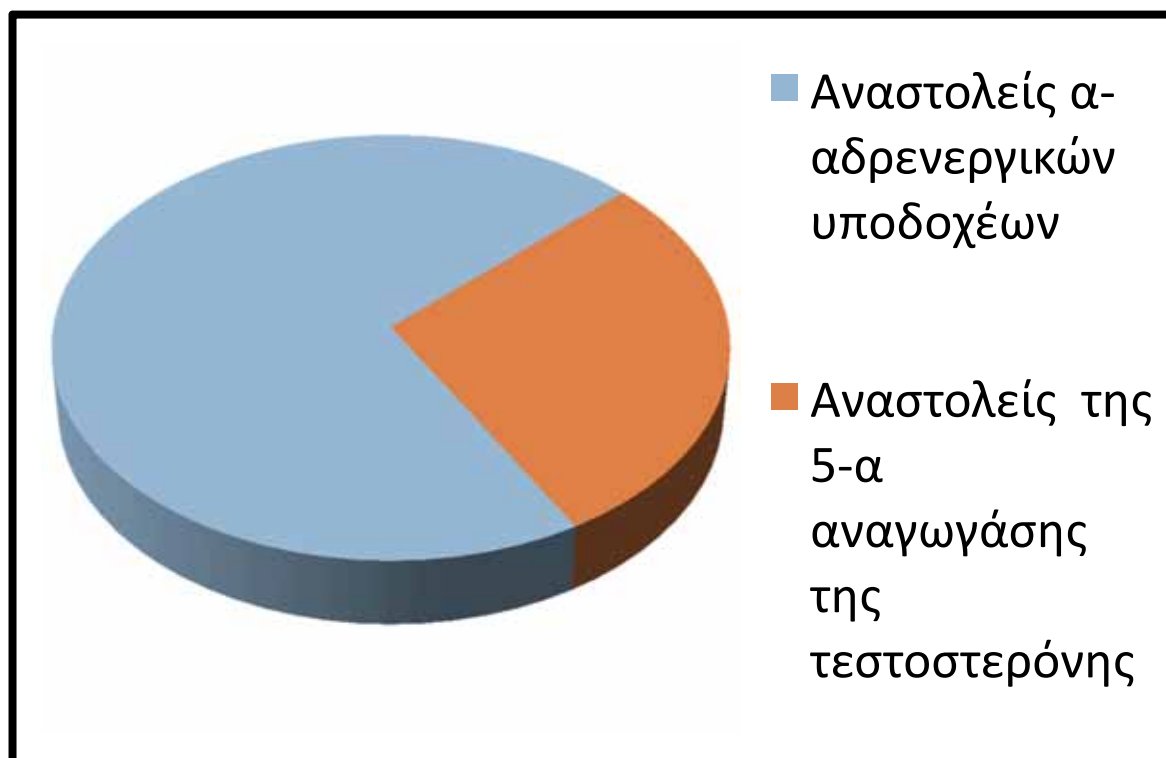
I- διφωσφονικά 75%
(αλενδρονικό οξύ, ρισεδρονικό οξύ)

II- ασβέστιο 41.6%

III- άλλα 12.5%
(αλφακαλσιδόλη)

ΚΑΛΟΗΘΗ ΥΠΕΡΠΛΑΣΙΑ ΠΡΟΣΤΑΤΗ

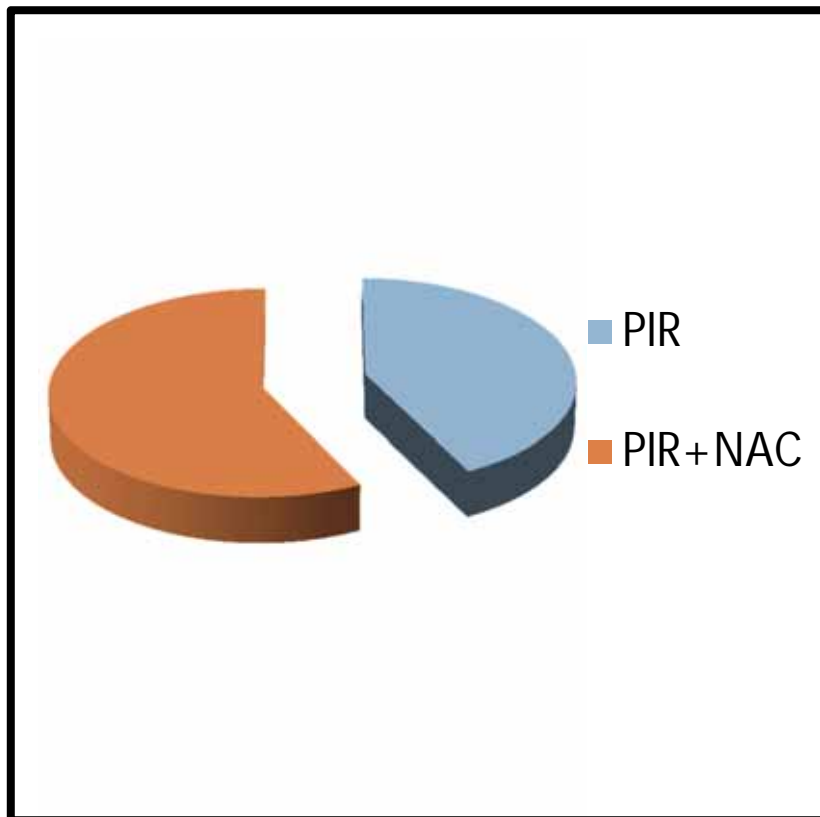
Ασθενείς με ΙΠΙ και ΚΥΠ-13 (7.8%)



I-Αναστολείς α-αδρενεργικών υποδοχέων -76.9% (ταμσουλοζίνη, αλφουζοσίνη)

II-Αναστολείς της 5-α αναγωγής της τεστοστερόνης -30.7% (φιναστερίδη, δουταστερίδη)

ΠΙΡΦΕΝΙΔΟΝΗ



- ασθενείς με ΙΠΙ οι οποίοι λαμβάνουν αγωγή με πिरφενιδόνη- 101 ποσοστό 60.8%.
- 58 ασθενείς λαμβάνουν αγωγή με διπλό σχήμα (NAC+PIR), ποσοστό 57.4%
- 43 ασθενείς λαμβάνουν αγωγή μόνο με πिरφενιδόνη, ποσοστό 42.57%.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ



- Χρόνια, επεδεινούμενη και τελικά θανατηφόρος νόσος
- Πιρφενιδόνη-Μοναδική θεραπευτική αγωγή εγκεκριμένη από τον ΕΟΦ
- Καταγραφή και μελέτη των συνοσυροτήτων

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ

