

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

# Η συνθυμία στη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) θεωρείται ευρέως ως ένα ετερογενές πολύπλοκο σύνδρομο με πνευμονικές και εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, οι οποίες αθροιστικά ονομάζονται συννοσηρότητες. Τόσο ο επιπολασμός (>300 εκατομμύρια ασθενείς) όσο και η θνητότητα (>3 εκατομμύρια θάνατοι, ετησίως) εμφανίζουν προοδευτική αύξηση, έτσι ώστε έχει ήδη καταλάβει την 3η θέση στην παγκόσμια κατάταξη αιτιών νοσηρότητας και θνητότητας. Στις συχνότερα αναγνωρισμένες συννοσηρότητες συγκαταλέγονται φοβικά σύνδρομα, συμπτώματα κατάθλιψης, ευερεθιστότητας και επεισόδια πανικού, που εν γένει ομαδοποιούνται με τον γενικό όρο συνθυμία. Η συνθυμία επιδεινώνει τη νοσηρότητα και την πρώιμη θνητότητα των ασθενών με ΧΑΠ και επιφέρει σημαντική περαιτέρω έκπτωση της ποιότητας ζωής στους ασθενείς και αύξηση του κοινωνικού και του οικονομικού κόστους.

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2019, 36(2):186-194  
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2019, 36(2):186-194

Α.Γ. Μαθιουδάκης,<sup>1,2</sup>  
Σ.Γ. Αμανετοπούλου,<sup>3</sup>  
Κ. Γιαννακοπούλου,<sup>3</sup>  
Γ.Σ. Αλιμάνη,<sup>1</sup>  
Ε.Ι. Ευαγγελοπούλου,<sup>3</sup>  
Γ.Α. Μαθιουδάκης<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Πνευμονολογικό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα

<sup>2</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Tameside NHS Foundation Trust, Manchester, Ηνωμένο Βασίλειο

<sup>3</sup>Πνευμονολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας «Άγιος Παντελεήμων», Πειραιάς

Mental health in chronic obstructive pulmonary disease

Abstract at the end of the article

### Λέξεις ευρετηρίου

Θεραπεία  
Κατάθλιψη  
Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια  
Ψυχική υγεία

Υποβλήθηκε 31.3.2018  
Εγκρίθηκε 6.4.2018

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ) είναι χρόνια φλεγμονώδης πάθηση των αεραγωγών ή και του πνευμονικού παρεγχύματος, που μπορεί να προληφθεί με απομάκρυνση του υπεύθυνου περιβάλλοντος, κυρίως του καπνίσματος και της έκθεσης σε βιομηχανικούς, αστικούς ή ενδο-οικιακούς ατμοσφαιρικούς ρύπους. Με κατάλληλη φαρμακολογική και μη φαρμακολογική θεραπεία και με μεθόδους αποκατάστασης μπορεί να αναχαιτιστεί, στον βαθμό που θα επέτρεπαν ανελαστικοί προδιαθεσικοί παράγοντες, όπως η ηλικία και το ιστορικό λοιμώξεων. Η ΧΑΠ εμφανίζει μεγάλη επιδημιολογική κινητικότητα και έχει ήδη καταλάβει την 3η θέση στην παγκόσμια κατάταξη νοσηρότητας και θνητότητας.<sup>1</sup> Η ΧΑΠ συνοδεύεται από πληθώρα συννοσηροτήτων, σχεδόν από όλα τα συστήματα, όπως το καρδιαγγειακό, τον μεταβολισμό, το ερειστικό

(οστεοπόρωση, μυοπάθειες) και παθήσεις από την ψυχική σφαίρα<sup>2</sup> (φοβικά σύνδρομα, ευερεθιστότητα, κατάθλιψη, επεισόδια πανικού), που καταχωρούνται στο σύστημα ICD-10 ως «μικτά σύνδρομα κατάθλιψης/ευερεθιστότητας» ή με τον περιεκτικό τίτλο «συνθυμία». Η διάγνωση των πολυποίκιλων αυτών συννοσηροτήτων και ιδιαίτερα των προβλημάτων της ψυχικής υγείας συχνά διαλάθει της προσοχής των ειδικών, που παρεμβαίνουν αποσπασματικά, αγνοώντας την ανάμιξη άλλων οργάνων, όπως επιβάλλει η πολυσυστημικότητα της ΧΑΠ.

## 2. ΧΡΟΝΙΑ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗ ΠΝΕΥΜΟΝΟΠΑΘΕΙΑ ΚΑΙ ΣΥΝΝΟΣΗΡΟΤΗΤΕΣ

Η ΧΑΠ ορίζεται ως χρόνια φλεγμονώδης, πολυσυστηματική πάθηση, με χαρακτηριστικές παθολογοανατομικές αλλοιώσεις από τους αεραγωγούς ή και το πνευμονικό

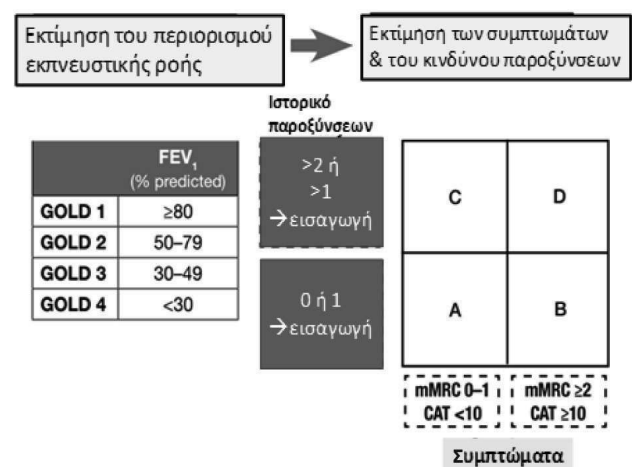
παρέγχυμα. Χαρακτηρίζεται από επίμονο και προοδευτικά εντεινόμενο περιορισμό της εκπνευστικής ροής, μη πλήρως αναστρέψιμο, μετά από χορήγηση κατάλληλων φαρμάκων. Στα κύρια προκλητικά αίτια περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η επαγγελματική έκθεση σε σκόνες, η βιομηχανική, η αστική και η οικιακή ρύπανση της ατμόσφαιρας, ενώ στους παράγοντες κινδύνου η γενετική προδιάθεση, η ηλικίωση και το ιστορικό λοιμώξεων. Σπανιότερα, ενοχοποιούνται γενετικοί παράγοντες, όπως η ανεπάρκεια α<sub>1</sub>-αντιτρυψίνης, οι μεταλλοπρωτεάσες δικτύου κ.ά., η διόρθωση των οποίων είναι –προς το παρόν– ανέφικτη. Για την παθογένεια, τη φυσική ιστορία, τη θεραπεία και τις μεθόδους αποκατάστασης της ΧΑΠ έχουν δημοσιευτεί περισσότερες από 1 εκατομμύριο προοπτικές, ταυτοχρονικές και αναδρομικές μελέτες φαλάγγων,<sup>3</sup> εφαρμοσμένης και βασικής έρευνας, ενώ έχουν αφιερωθεί εκατοντάδες διεθνή και τοπικά ιατρικά συνέδρια, αλλά οι διάφορες απόψεις της εν λόγω πάθησης δεν έχουν φωτιστεί πλήρως, γεγονός που αναδεικνύεται από τις αλληπάλληλες αναδιατάξεις των διαφόρων ορισμών και φαινοτύπων της, στην ιστορική διαδρομή από το Ciba Quest symposium, 1956,<sup>4</sup> μέχρι την τελευταία έκδοση της GOLD.<sup>5</sup> Τα συμπτώματα και η βαρύτητά τους ποικίλλουν από ασθενή σε ασθενή, διαμορφώνοντας ένα ευρύ φάσμα φαινοτύπων από την αμιγή χρόνια βρογχίτιδα έως το αμιγές πνευμονικό εμφύσημα.<sup>6</sup> Τα συχνότερα από αυτά είναι η δύσπνοια,<sup>7</sup> ο χρόνιος βήχας<sup>8</sup> και η παραγωγή πτυέλων, που υποεκτιμώνται από τους ασθενείς, αν και ευθύνονται για τον περιορισμό της καθημερινής φυσικής δραστηριότητας,<sup>9</sup> την περαιτέρω έκπτωση της ποιότητας ζωής και την επιτάχυνση της εξέλιξης της πάθησης. Στον ίδιο ή και σε μεγαλύτερο ακόμη βαθμό υποεκτιμάται η ιδιαίτερα μεγάλη επίπτωση των συννοσηροτήτων και –ειδικότερα– της συνθυμίας (κατάθλιψη-ευερεθιστότητα) μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ, η οποία ουσιωδώς ήταν άγνωστη πριν από την αρχική δημοσίευσή τους.<sup>10</sup>

Στον τρέχοντα ορισμό της,<sup>5</sup> η ΧΑΠ περιγράφεται με δύο συνιστώσες: Η πνευμονική συνιστώσα εκτιμάται σπιρομετρικά με την ανάδειξη αποφρακτικού τύπου μείωσης της ικανότητας αερισμού, απότοκη φλεγμονής και ιστικής αναδιαμόρφωσης στο βρογχικό δένδρο και στο παρέγχυμα. Η συστηματική συνιστώσα αφορά στην επινέμηση εξωπνευμονικών οργάνων, με αντίστοιχες λειτουργικές και δομικές εκτροπές, γνωστές ως συννοσηρότητες,<sup>11</sup> φλεγμονώδους, επίσης, αιτιολογίας.

Κατά συνήθη πρακτική, η βαρύτητα της ΧΑΠ ελέγχεται με την περιοδική διενέργεια λειτουργικού ελέγχου αναπνοής, συνήθως σπιρομέτρηση με ή χωρίς έλεγχο διαχυτικής ικανότητας στους πνεύμονες. Η σπιρομέτρηση, εν τούτοις, ή κάποια άλλη μέτρηση από την πλειάδα των εξετάσεων λειτουργικού ελέγχου αναπνοής, αν και εκτιμούν αξιόπιστα

τον βαθμό βρογχικής απόφραξης, περιορισμού της εκπνευστικής ροής και έκπτωσης των λειτουργιών ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες, αποτυγχάνουν να προσδιορίσουν την πολυπλοκότητα και την ετερογένεια της πάθησης, αλλά και την ολική κλινική βαρύτητα και τον ρυθμό εξέλιξής της. Δεν μπορούν να συλλάβουν χαρακτήρες που σχετίζονται με την ποιότητα ζωής, την αντοχή στην άσκηση, τη συχνότητα των παροξύνσεων και τη συμμόρφωση στη θεραπεία. Με τη συγκομιζόμενη κλινική και ερευνητική εμπειρία αναγνωρίστηκε ως κλινικά ανεπαρκής η κατά στάδια διάκρισή της και επιβλήθηκε η συμπερίληψη φαινοτυπικών χαρακτήρων, όπως ο αριθμός των ετήσιων παροξύνσεων, της βαρύτητας της δύσπνοιας, καθώς και οι επιδόσεις σε ερωτηματολόγια, όπως το CAT (COPD Assessment Test) (εικ. 1).

Ειδικότερα, από τη μελέτη ECLIPSE<sup>12</sup> φάνηκε ότι σε κάθε κατά GOLD στάδιο της ΧΑΠ, οριοθετημένο αποκλειστικά με σπιρομετρικές τιμές ως FEV<sub>1</sub>/FVC <70% προβλεπόμενης και ανά στάδιο (I: FEV<sub>1</sub> >80%, II: 79–50%, III: 49–30% και IV: <30%), διαπιστώνεται ευρεία μεταβλητότητα των συμπτωμάτων, της ανοχής στην άσκηση, της συχνότητας των παροξύνσεων, καθώς και στην ανάμιξη συννοσηροτήτων, έτσι ώστε σε κάθε στάδιο GOLD εντάσσονται ασθενείς με υψηλή ή χαμηλή εμπλοκή της κλινικής τους εικόνας και κυμαινόμενο βαθμό δύσπνοιας και έκπτωσης της ποιότητας ζωής. Με τη βοήθεια άλλων συντελεστών, όπως τα ερωτηματολόγια ποιότητας ζωής, τη χρήση οπτικών και κατηγορικών κλιμάκων δύσπνοιας, με βάση το πολυδιάστατο σύστημα BODE, στο οποίο περιλαμβάνεται ο βαθμός απόφραξης στους αεραγωγούς (bOde), μια κατηγορική εκτίμηση της δύσπνοιας (boD<sub>E</sub>) και η ανοχή στην άσκηση (bodE), σε συνδυασμό με την καταγραφή των ετήσιων παροξύνσεων,<sup>13</sup> μπορεί να εκτιμηθεί με όρους



**Εικόνα 1.** Η ABCD ταξινόμηση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας κατά GOLD 2017. FEV<sub>1</sub>: Βίαια εκπνεόμενος όγκος στο 1ο sec, CAT: Ερωτηματολόγιο COPD, mMRC: Κλίμακα δύσπνοιας.

επακριβέστερης Ιατρικής (precision medicine) το μέτρο της αναπηρίας των ασθενών με ΧΑΠ και όχι μόνο η έκπτωση της αναπνευστικής τους λειτουργίας. Εμείς, πρόσφατα, σε μια μελέτη παρατήρησης διαπιστώσαμε ότι για κάθε 1% μείωση του FEV<sub>1</sub> οι ασθενείς με ΧΑΠ στερούνται 7 m ελεύθερης, ασυμπτωματικής βάρδιας<sup>14,15</sup> και ότι η απόκλιση του δείκτη FEV<sub>1</sub>% προβλεπόμενης από τη βασική του τιμή συνεπάγεται εκθετική μείωση της διανυόμενης απόστασης στην 6-λεπτη δοκιμασία βάρδιας (6ΛΔΒ). Με ακριβέστερες προσεγγίσεις, διαπιστώνεται ότι οι ασθενείς με ήπια προς μέτρια ΧΑΠ επιβαρύνονται περισσότερο από τις εξωπνευμονικές συννοσηρότητες, σε αντίθεση με τους ασθενείς με σοβαρή προς πολύ σοβαρή ΧΑΠ, στους οποίους η έκπτωση της ποιότητας ζωής αποδίδεται κυρίως στα αναπνευστικά συμπτώματα, στη δύσπνοια, στον βήχα και στην απόχρεμψη.<sup>16</sup>

Η βασική παθογενετική εξέλιξη της ΧΑΠ διέρχεται μέσα από μακροχρόνια έκθεση στην εισπνοή ερεθιστικών και τοξικών σωματιδίων και αερίων και απολήγει μέσω μηχανισμών φλεγμονής και ιστικής επιδιόρθωσης<sup>17</sup> των μικρών αεραγωγών ή και του παρεγχύματος. Οι φλεγμονώδεις εξελίξεις καταλήγουν στην παραγωγή και στην ελεύθερη κυκλοφορία μεγάλης σειράς ενεργοποιημένων κυττάρων, μεσολαβητών της φλεγμονής και οξειδωτικών παραγόντων, που ευθύνονται για τα παθολογοανατομικά και τα παθοφυσιολογικά χαρακτηριστικά της πάθησης. Τα κύτταρα και οι μεσολαβητές της φλεγμονής, καθώς και οι οξειδωτικοί παράγοντες, μπορεί να διαχέονται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος σε διάφορα εξωπνευμονικά όργανα, προκαλώντας την ανάπτυξη μεγάλου αριθμού συννοσηροτήτων<sup>18</sup> με κοινή παθοβιολογική καταγωγή, όπως η καρδιαγγειακή ανεπάρκεια, η θρομβοεμβολική νόσος, η αρτηριακή υπέρταση (συστηματική και πνευμονική), ο καρκίνος του πνεύμονα, η στεφανιαία ανεπάρκεια, η υπερχοληστεριναιμία, οι αναιμίες, οι παθήσεις της ψυχικής σφαίρας και του μεταβολισμού (μεταβολικό σύνδρομο, σακχαρώδης διαβήτης,<sup>19</sup> οστεοπόρωση,<sup>20</sup> διαταραχές στο σύστημα ισορροπίας<sup>21</sup>). Εναλλακτικά, ετερόχθονοι μεσολαβητές και ενεργοποιημένα κύτταρα από εξωπνευμονικές παθήσεις που διατηρούν χαμηλού επιπέδου χρόνια συστηματική φλεγμονή, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, η ηλικίωση, επιφέρουν ιστικές βλάβες στους πνεύμονες<sup>22</sup> και εισφέρουν στις κλινικές εκδηλώσεις και στη φυσική ιστορία της νόσου.

### 3. Η ΣΥΝΘΥΜΙΑ (ΕΥΕΡΕΘΙΣΤΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΚΑΤΑΘΛΙΨΗ)

Παθολογικές καταστάσεις που υποστρέφουν την ψυχική υγεία αποτελούν κύρια αίτια αύξησης της αναπηρίας και μείωσης της ποιότητας της ζωής. Οι ψυχοκοινωνικοί

παράγοντες σπάνια λαμβάνονται υπ' όψη στην καθημερινή κλινική πράξη ή στις επιδημιολογικές μελέτες, στις οποίες αναζητείται η πρόγνωση ασθενών με χρόνιες παθήσεις, όπως η καρδιακή ανεπάρκεια<sup>23</sup> και άλλες. Σε μια αναλογία ασθενών με κατάθλιψη παρατηρούνται επίσης συμπτώματα ευερεθιστότητας, όπως φόβος, αποφυγή, εξάντληση, ανησυχία, διαταραχές του ύπνου, μειωμένη συγκέντρωση και μνήμη και μυϊκοί σπασμοί – μια συνύπαρξη γνωστή ως συνθυμία.<sup>24</sup> Η συνθυμία είναι σύνθετος πρόβλημα ψυχικής υγείας, που έχει αναγνωριστεί σχετικά πρόσφατα και έχει ενταχθεί ξεχωριστά στον ICD-10, ως ιδιότυπος συνδυασμός κατάθλιψης-ευερεθιστότητας, ενώ συνοδεύεται από υψηλού βαθμού συναισθηματική δυσφορία, απώλεια ενδιαφέροντος ή ευαρέσκειας στις καθημερινές δραστηριότητες, εύκολη κόπωση, απώλεια ενέργειας, σημαντικές αλλαγές στο σωματικό βάρος, στην όρεξη και στον ύπνο, αίσθημα ενοχής/αναξιότητας, έλλειμμα αυτοεκτίμησης, δυσκολία συγκέντρωσης, απαισιοδοξία για το μέλλον και αυτοκτονικό ιδεασμό.<sup>25</sup> Διαπιστώθηκε ότι το 2010 οι μείζονες καταθλιπτικές καταστάσεις ήταν υπεύθυνες για το 8,2% του περιορισμού του προσδόκιμου επιβίωσης προσαρμοσμένου κατά την ποιότητα ζωής (quality adjusted life years), ανάγοντας έτσι την κατάθλιψη στην κορυφή των αιτιών νοσηρότητας, σε παγκόσμιο επίπεδο.<sup>26</sup> Η επίπτωση της συνθυμίας και του άγχους είναι διπλάσια ή τριπλάσια σε ασθενείς με χρόνιες παθήσεις συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό<sup>27</sup> και ιδίως η σχέση της κατάθλιψης με καταστάσεις συστηματικής χρόνιας φλεγμονής αναγνωρίζεται σε μεσήλικες υγιείς,<sup>28</sup> καθώς και σε ασθενείς με στεφανιαία νόσο,<sup>29</sup> λοιμώδη νοσήματα, όπως λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό, απλό έρπητα, Epstein-Barr<sup>30</sup> ή χρόνιες φλεγμονώδεις μεταβολικές παθήσεις, όπως η οστεοπόρωση.<sup>3</sup>

#### 3.1. Η συνθυμία ως συννοσηρότητα σε χρόνια αναπνευστική ανεπάρκεια

Αποτελεί σχεδόν κοινή διαπίστωση ότι οι συχνότερες από τις χρόνιες παθήσεις σχεδόν συνυπάρχουν σε κάθε ασθενή που «έτυχε» να προσβληθεί από μια εξ αυτών, ώστε το φαινόμενο των συννοσηροτήτων δεν χαρακτηρίζει αποκλειστικά τη ΧΑΠ. Ενδέχεται, όμως, από τη συστηματική μελέτη των συννοσηροτήτων επί ΧΑΠ να διαφωτιστεί το «μυστήριο» της πολυσυννοσηρότητας. Από τη μελέτη μεγάλης κλίμακας επιδημιολογικών μελετών<sup>31</sup> συμπεραίνεται ότι συχνά πολλές χρόνιες παθήσεις εισβάλλουν ταυτόχρονα και ότι η σταδιακή έκπτωση των σπιρομετρικών τιμών αποτελεί ικανό δείκτη γενικής νοσηρότητας και έκπτωσης της ποιότητας ζωής. Αλλά και, αντίθετα, ασθενείς με ψυχοσωματικές εκτροπές της υγείας απειλούνται με υψηλότερο κίνδυνο, κατά 2–5 φορές, ανάπτυξης ΧΑΠ με ή χωρίς καρδιαγγειακές παθήσεις,<sup>32</sup> όπως έχει δειχθεί σε

μελέτες με μικρά<sup>33</sup> ή μεγάλα<sup>4</sup> δείγματα ασθενών με ΧΑΠ, ανεξαρτήτως σταδίου GOLD. Είναι, επίσης, γνωστό ότι η θνητότητα μεταξύ νοσηλευόμενων με παρόξυνση ΧΑΠ είναι υψηλότερη παρουσία συμπτωμάτων συνδεόμενων με κατάθλιψη/ευερεθιστότητα.<sup>34,35</sup> Οι αποφρακτικοί ασθενείς με κατάθλιψη, γενικά, εμφανίζουν υψηλότερους δείκτες δύσπνοιας και χειρότερες επιδόσεις στα σχετικά ερωτηματολόγια, αλλά δεν παρουσιάζουν διαφορές με τους ασθενείς χωρίς κατάθλιψη σε δείκτες όπως η καπνισματική συνήθεια, ο δείκτης μάζας σώματος (BMI), το ιστορικό νοσηλειών κατά το τελευταίο έτος, ο FEV<sub>1</sub>, ο δείκτης BODE. Εν τούτοις, έχει δειχθεί πρόσφατα ότι η παρουσία συμπτωμάτων κατάθλιψης σε ασθενείς με ΧΑΠ συνεπάγεται δυσμενείς επιπτώσεις στη φυσική (αντοχή στην άσκηση) και στην κοινωνική υγεία (αίσθημα κόπωσης και απαρέσκειας), στη χρήση υπηρεσιών υγείας (λόγω αυξημένης νοσηρότητας) και στην πρώιμη θνητότητα. Ωστόσο, ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός παραμένει ασαφής, αν και το κάπνισμα, ως κύριος προκλητικός παράγοντας για τη ΧΑΠ, εμφανίζει επίσης υψηλό επιπολασμό μεταξύ ασθενών με ποικίλης έντασης και ποιότητας ψυχολογικές διαταραχές. Οι εν λόγω διαταραχές, επιπρόσθετα, δρουν ανασταλτικά στις προσπάθειες διακοπής του με φαρμακευτικά μόνο μέσα χωρίς ταυτόχρονη ψυχολογική ή ψυχιατρική υποστήριξη<sup>36</sup> και με χαμηλό βαθμό συμμόρφωσης στη θεραπεία των συννοσηροτήτων.<sup>37</sup> Η συνθυμία σχετίζεται, επίσης, με το φλεγμονώδες υπόστρωμα άλλων χρόνιων παθήσεων, όπως ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2,<sup>38</sup> η καρδιακή ανεπάρκεια,<sup>39</sup> η αθηρωμάτωση, το μεταβολικό σύνδρομο, η οστεοπόρωση και η ηλικίωση. Μεγάλη αναλογία από τους ασθενείς με μία από τις προαναφερόμενες παθήσεις εμφανίζουν, επίσης, άλλοτε άλλου βαθμού, τύπου και βαρύτητας ΧΑΠ.<sup>40</sup>

Σε όλες τις παραλλαγές της ΧΑΠ, η δύσπνοια<sup>9</sup> είναι συνοδό σύμπτωμα, ως δυσάρεστη συνειδητοποίηση της αναπνοής,<sup>41</sup> ενώ το μέτρο της επηρεάζεται από χαρακτηριστικά προσωπικότητας του ασθενούς, που άλλωστε καθορίζουν την επιρρέπειά του στις βλαπτικές επιδράσεις της κατάθλιψης. Η εξάντληση, από κοινού με αισθήματα απελπισίας και εγκατάλειψης, διαβρώνουν τη συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία και στην ικανότητά του να προσηλωθεί στο πρόγραμμα αποκατάστασης, ενώ ο ασθενής παγιδεύεται σε έναν φαύλο κύκλο μεταξύ δύσπνοιας και συμπτωμάτων συνθυμίας. Δεν είναι γνωστός ο μηχανισμός διολίσθησης σε αυτόν τον φαύλο κύκλο, αλλά είναι προφανές ότι η απομάκρυνση από τη συνήθη κοινωνική και φυσική κινητικότητα και η εξ αυτής ανάδυση αυτοστιγματισμού των ασθενών<sup>38</sup> μπορεί να εμπλέκεται στην παθογένεια της συνθυμίας σε ΧΑΠ.<sup>38</sup> Η εφαρμογή κατάλληλων μέτρων αποκατάστασης της φυσιολογικής, αλλά και της ψυχοκοινωνικής λειτουργίας

επί ΧΑΠ, απολήγει σε βελτίωση της κλινικής εικόνας και της ποιότητας ζωής, ακόμη και εάν δεν αναγνωρίζεται ανάλογη βελτίωση των σπυρομετρικών ή των άλλων τιμών από τον λειτουργικό έλεγχο της αναπνοής.<sup>42</sup>

Οι κοινωνικές, οι συναισθηματικές και οι επαγγελματικές αντιξοότητες μπορεί, μέσω ψυχοσωματικών παθολογικών μηχανισμών, να προκαλέσουν χρόνιο υπεραερισμό και μόνη υποκαπνία,<sup>43</sup> που συνεπάγεται διαταραχές, συνήθως υπερδιέγερση, αναστρέψιμη για μεγάλο χρονικό διάστημα, αλλά η κατάσταση περιπλέκεται επί προσβολής νόσων ή παθήσεων οι οποίες, επίσης, προκαλούν υπεραερισμό και υποκαπνία, όπως π.χ. οι πνευμονίες. Η χρόνια υπερκαπνία,<sup>44</sup> αντίθετα, διατρέχει μάλλον σιωπηρά, αλλά είναι το ίδιο καταστροφική, λόγω μεταβολικών απορρυθμίσεων. Πολλοί συγγραφείς προσπαθούν να εντοπίσουν σχέσεις μεταξύ των νέων ανακαλύψεων της μοριακής βιολογίας και των παλαιών θεωριών, αλλά η χρόνια υποκαπνία ή η υπερκαπνία δεν μπορούν να θεωρηθούν ακίνδυνες για την ομαλή ψυχική λειτουργία. Θεωρούμε ότι οι συστηματικές παθολογικές εκτροπές της ανταλλαγής αερίων στους πνεύμονες αποτελούν το υπόστρωμα του συνδυασμού κατάθλιψης-ευερεθιστότητας, αν και δεν αποκλείεται η συνθυμία να είναι απότοκη της κατάθλιψης που προκαλεί η μείωση της φυσικής και της κοινωνικής κινητικότητας των πασχόντων, ενώ η ευερεθιστότητα αποτέλεσμα ανεπιθύμητων ενεργειών της θεραπείας (όπως με β<sub>2</sub>-διεγέρτες, θεοφυλλίνη ή ροφλουμιλάση).

### 3.2. Επιδημιολογικές συσχετίσεις

Προοδευτικά, συγκεντρώνεται όγκος βιβλιογραφικών πληροφοριών, από τις οποίες προκύπτει ότι η ΧΑΠ συνδέεται με τη συνθυμία με σχέση συγκοινωνούντων δοχείων, έτσι που εάν μεταβληθεί η περιεκτικότητα στο ένα, μεταβάλλεται αμέσως η περιεκτικότητα και στο άλλο. Γενικά, θεωρείται εύλογο ότι η ανικανότητα και η απελπισία τις οποίες προκαλεί η ΧΑΠ, λόγω του περιορισμού της φυσικής και της κοινωνικής ανικανότητας που επιβάλλει, αποτελούν γόνιμο υπόστρωμα, πάνω στο οποίο μπορεί να αναπτυχθούν συνθυμικά συμπτώματα.<sup>44</sup>

Αναγνωρίζεται ότι περίπου 1 στους 4 ασθενείς με ΧΑΠ, έναντι 1 στους 10 του γενικού πληθυσμού, εμφανίζει συμπτώματα όπως δυσθυμίες, ελάσσονα και μείζονα κατάθλιψη, φοβίες και επεισόδια πανικού,<sup>45</sup> αλλά παραμένει ασαφής ο υποκείμενος παθογενετικός μηχανισμός.<sup>46</sup> Φοβικά συμπτώματα περιγράφονται σε ποσοστό 2–96% των ασθενών με ΧΑΠ και καταθλιπτικά συμπτώματα εμφανίζονται σε 7–42% των ασθενών με μέτρια ή σοβαρή ΧΑΠ,<sup>47</sup> ενώ οι εν λόγω ασθενείς τελούν υπό δεκαπλάσιο κίνδυνο να βιώσουν φοβίες και επεισόδια πανικού, συ-

γκριτικά με δείγματα γενικού πληθυσμού.<sup>32</sup> Μεταξύ εξωτερικών ασθενών με σταθεροποιημένη ΧΑΠ η επίπτωση της κατάθλιψης κυμαίνεται από 13–46%, ενώ μεταξύ των νοσηλευόμενων με παρόξυνση ΧΑΠ το αντίστοιχο ποσοστό ανέρχεται σε 10–55%,<sup>48</sup> αλλά και αντίστροφα, ανάλογα υψηλή επίπτωση της ΧΑΠ αναγνωρίζεται μεταξύ ασθενών με νευροψυχιατρικά προβλήματα. Φαίνεται ότι οι ασθενείς με συνθυμία εμφανίζουν 77% περισσότερες πιθανότητες να καταφύγουν σε τμήμα επειγόντων περιστατικών (ΤΕΠ) για παρόξυνση ΧΑΠ και 48% περισσότερες πιθανότητες εισαγωγής σε μονάδα βραχείας νοσηλείας, συγκριτικά με αποφρακτικούς ασθενείς χωρίς κατάθλιψη ή και ευερεθιστότητα. Η αμφίδρομη σχέση της συνθυμίας με τη ΧΑΠ επιβεβαιώνεται σε σειρά συστηματικών αναλύσεων και αντιστοιχισμένων κατ' άτομο κλινικών μελετών, κατά τις οποίες η επίπτωση της συνθυμίας είναι πολύ αυξημένη μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ (35,7%), συγκριτικά με την επίπτωση μεταξύ υγιών (7,2%).<sup>41</sup>

Τα συμπτώματα συνθυμίας είναι συχνότερα στις γυναίκες με ΧΑΠ, στις οποίες γενικά η πάθηση είναι σπανιότερη, αλλά βαρύτερη. Άλλωστε, η αντιληπτική ικανότητα ελέγχου των συμπτωμάτων, όπως η δύσπνοια και η ανοχή στην άσκηση, φαίνεται ότι ευρίσκεται στο αιτιοπαθογενετικό αίτιο της διαφοράς από τους άνδρες.<sup>49</sup> Τέλος, στην προαναφερθείσα μετα-ανάλυση<sup>47</sup> δεν εντοπίστηκαν διαφορές στην επίπτωση της συνθυμίας μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ κατοίκων δυτικών και μη χωρών. Εν τούτοις, υπάρχουν ενδείξεις ότι σωματοτυπικοί, γενετικοί, διατροφικοί και εθιμικοί παράγοντες εισφέρουν μεταβολές στη νοσηρότητα μεταξύ διαφόρων εθνικών ομάδων,<sup>50</sup> έτσι ώστε δεν είναι δυνατόν να μεταφέρονται επιδημιολογικά χαρακτηριστικά προς αξιοποίηση σε διαφορετικές εθνικές ομάδες, ενώ κάθε χώρα πρέπει να βασιζέται τον υγειονομικό της σχεδιασμό στις επιχώριες επιδημιολογικές παρατηρήσεις της. Επιπρόσθετα, η πληθώρα μη προτυποποιημένων μεθόδων εκτίμησης της κατάθλιψης και της ευερεθιστότητας σε ΧΑΠ, που συναντάται στη βιβλιογραφία, δυσχεραίνει την αποδοχή ομοφωνίας σχετικά με τον επιπολασμό των συννοσηροτήτων, αλλά και την εκπόνηση συστηματικών ανασκοπήσεων.

Κατά την κοινή αντίληψη, τα αποτελέσματα μεγάλης σειράς μελετών παρατήρησης και τα συμπεράσματα συστηματικών ανασκοπήσεων παρέχουν ενδείξεις ότι τα συμπτώματα της κατάθλιψης και του άγχους σχετίζονται με χαμηλότερα επίπεδα ποιότητας ζωής στους ασθενείς με ΧΑΠ,<sup>51</sup> απότοκα χαμηλής αυτοεκτίμησης, αυτοστιγματισμού και απομόνωσης, αλλά και χαμηλής συμμόρφωσης στη θεραπεία. Τα σχετικά ευρήματα, εν τούτοις, εξάγονται από ταυτοχρονικές μελέτες που δεν διευκολύνουν την εξαγωγή συμπερασμάτων αιτιώδους συνάφειας της ποιότητας ζωής και της επίπτωσης της συνθυμίας στους ασθενείς με ΧΑΠ.

### 3.3. Δυσμενείς επιδράσεις της συνθυμίας στη νοσηρότητα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Η σχέση συνθυμίας και ΧΑΠ είναι πιθανόν πολυπαραγοντική, αλλά έχει μέγιστο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον να τονιστεί ότι η βαρύτητα της δεύτερης επηρεάζει μονοσήμαντα τα επίπεδα της πρώτης<sup>52</sup> και είναι πιθανότερο ότι οι υποκειμενικές αξιολογήσεις της ποιότητας ζωής, μάλλον, όπως η δύσπνοια, η μειωμένη ανοχή στην άσκηση και ο περιορισμός της φυσικής και της κοινωνικής κινητικότητας, αποτελούν τη βάση για την ανάπτυξη συμπτωμάτων κατάθλιψης, ευερεθιστότητας και άγχους επί ΧΑΠ.<sup>53</sup> Η συνθυμία επιδεινώνει τη δύσπνοια σε ασθενείς με ΧΑΠ, έτσι ώστε καθίσταται απολύτως αναγκαία η συμπερίληψη προγραμμάτων ψυχολογικής υποστήριξης στον θεραπευτικό σχεδιασμό της ΧΑΠ.<sup>54</sup>

Ενδέχεται το κάπνισμα να λειτουργεί ως κοινός παρονομαστής μεταξύ συνθυμίας και ΧΑΠ, καθώς από την κλινική εμπειρία επιβεβαιώνεται η εξαιρετικά υψηλή συχνότητά του μεταξύ καταθλιπτικών ασθενών, ενώ αυξάνει τον κίνδυνο και τη βαρύτητα της ΧΑΠ.<sup>55</sup> Διαπιστώνεται, πράγματι, ότι οι ασθενείς με ΧΑΠ επιπεπλεγμένη με συνθυμία κατατρύχονται από αυτοκτονικό ιδεασμό, αυξημένη φυσική ανικανότητα και συμπτώματα χρόνιας κατάθλιψης, συγκριτικά με ασθενείς με την κάθε μια από τις δύο παθήσεις,<sup>49</sup> χωρίς τη συνύπαρξη της άλλης.

Έχει προταθεί ότι η κατάθλιψη μπορεί να ερείδεται στο έδαφος χρόνιας συστηματικής φλεγμονής, γεγονός που θα μπορούσε να εξηγήσει την επιδημιολογική συσχέτισή της με τη ΧΑΠ ως χρόνιας, επίσης, συστηματικής φλεγμονώδους πάθησης.<sup>56</sup> Το ενδεχόμενο κοινής παθογενετικής οδού της κατάθλιψης ως συννοσηρότητας της ΧΑΠ ενισχύεται από το γεγονός ότι στις περιπτώσεις σταθεροποιημένης ΧΑΠ η επίπτωση της κατάθλιψης είναι περιορισμένη, ενώ είναι γνωστό ότι οι νοσηλευόμενοι καταθλιπτικοί ασθενείς με παρόξυνση ΧΑΠ έχουν, γενικά, μεγαλύτερο κίνδυνο δυσμενούς έκβασης συγκριτικά με τους ασθενείς που νοσηλεύονται για παρόξυνση ΧΑΠ χωρίς συμπτώματα κατάθλιψης ή επεισόδια πανικού. Οι ασθενείς με κατάθλιψη είναι, γενικά, νικητομανείς, έτσι ώστε το βαρύ καπνισματικό ιστορικό τους να μπορεί να εξηγήσει την επίπτωση της ΧΑΠ στις εν λόγω ομάδες.<sup>57</sup>

Σε σειρά ταυτοχρονικών μελετών έχει αναγνωρισθεί σχέση μεταξύ του βαθμού κατάθλιψης και των συγκεντρώσεων βιοδεικτών φλεγμονής, όπως ο TNF-α, η CRP και ο CCL-16, σε ασθενείς με σταθεροποιημένη, σοβαρή ΧΑΠ. Η παθοβιολογική σχέση τους αναζητήθηκε σε μεγάλες μελέτες παρατήρησης, όπως στη μελέτη ECLIPSE και άλλες μεταγενέστερες. Γενικά, αναζητήθηκαν παράγοντες προερχόμενοι

από το εξωτερικό (χωροβιολογικές συνθήκες διαβίωσης, κάπνισμα) ή το εσωτερικό (βιοδείκτες φλεγμονής, όπως και ο TNF- $\alpha$ , η υψηλής ευαισθησίας CRP, τα κλάσματα D επιφανειοδραστικής ουσίας, οι λιγανδίνες χημοκινών, οι ιντερλευκίνες 6 και 8)<sup>58</sup> περιβάλλον. Η διαλεύκανση των συγχυτικών αυτών παραγόντων είναι αναγκαία προϋπόθεση για την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων αναφορικά με την αλληλεξάρτηση των δύο παθολογικών οντοτήτων. Δεδομένης της υψηλής επίπτωσης της κατάθλιψης μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ, ως χρόνιας φλεγμονώδους πάθησης, το ερευνητικό ενδιαφέρον έχει επικεντρωθεί στο ενδεχόμενο ότι η μια πάθηση αντλεί από τη δεξαμενή της άλλης και αντίστροφα, σε συνθήκες συστηματικής φλεγμονής.

### 3.4. Δυσμενείς επιδράσεις της συνθυμίας στη θνητότητα της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας

Η συνθυμία, γενικά, (συν)ευθύνεται για την αποτυχία των αντικαπνισματικών προγραμμάτων, την παράταση των ημερών νοσηλείας, την αύξηση της έντασης των συμπτωμάτων, την πτωχότερη φυσική και κοινωνική υγεία και την αύξηση της πρώιμης θνητότητας μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ.<sup>59</sup> Ο κίνδυνος πρώιμου θανάτου επί ΧΑΠ αυξάνεται με την παρουσία της συνθυμίας από 1,9 σε 2,7,<sup>34</sup> η οποία επίσης φαίνεται ότι σχεδόν διπλασιάζεται μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ.<sup>35</sup>

## 4. Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ «ΧΡΟΝΙΑΣ ΑΠΟΦΡΑΚΤΙΚΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΣΥΝΘΥΜΙΑΣ»

Η πολυσυνοσηρότητα η οποία χαρακτηρίζει ασθενείς με ΧΑΠ εξηγεί, τουλάχιστον μερικώς, την πολυφαρμακία που παρατηρείται στους συγκεκριμένους ασθενείς. Ένα άλλο, μικρότερο, μέρος της μπορεί να οφείλεται στις διαγνωστικές και στις θεραπευτικές αβεβαιότητες, από την ελλιπή κατανόηση της παθοβιολογίας της πρωτοπαθούς πάθησης. Η πολυφαρμακία, με τη σειρά της, απολήγει στην εγκατάσταση πρόσθετων προβλημάτων, όπως πτώσεις και ατυχήματα, κατακράτηση ούρων, κατάθλιψη, αιμορραγικές διαθέσεις, νεφρικές βλάβες, δυσκοιλιότητα, που προστίθενται και επιδεινώνουν την κλινική εικόνα, την ποιότητα ζωής, ενώ αυξάνουν το κόστος θεραπείας (κατά 40%), όπως έχει διαπιστωθεί επανειλημμένα.<sup>60</sup> Γενικά, η συνολική επιβάρυνση της συνθυμίας σε κάθε ασθενή με χρόνιο νόσημα αυξάνεται από 1,7765 \$ σε 23,758 \$ ανά ασθενή ( $p < 0,001$ ), ενώ σε άλλη μελέτη φάνηκε ότι η παροχή ψυχολογικής υποστήριξης σε ασθενείς με ΧΑΠ, νοσηλευόμενων σε μια πνευμονολογική κλινική, απέληξε σε συγκράτηση του κόστους νοσηλείας κατά 837 \$, 6 μήνες μετά την έναρξή της, που οφειλόταν σε μείωση των προσελεύσεων στα ΤΕΠ της κλινικής και στη μείωση των ημερών νοσηλείας.<sup>61</sup>

Για την ψυχιατρική αντιμετώπιση των εν λόγω ασθενών χρησιμοποιούνται φαρμακολογικοί (όπως οι αναστολείς της επαναπρόσληψης σεροτονίνης ή σεροτονίνης-νορεπινεφρίνης ή νορεπινεφρίνης-ντοπαμίνης [bupropion-, γνωστής και ως φαρμακολογικού παράγοντα διακοπής του καπνίσματος], τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, οι αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟ)) και μη φαρμακολογικοί παράγοντες, όπως οι ατομικές και οι ομαδικές γνωστικές ψυχοθεραπείες, η διακοπή του καπνίσματος κ.ά. Η επίδραση της σερτραλίνης και της φλουοξετίνης στη συνθυμία επί ΧΑΠ εκτιμήθηκε σε πρόσφατες κλινικές μελέτες παρατήρησης και διαπιστώθηκε ότι και οι δύο φαρμακευτικοί παράγοντες εμφάνισαν ικανοποιητική επίδοση στη μείωση των συνθυμικών συμπτωμάτων και της δύσπνοιας,<sup>62</sup> αλλά η χορήγησή τους επιβαρύνθηκε με φαινόμενα ταχυφυλαξίας, ενώ επιδείνωσε και τον λόγο «οφέλους/κινδύνου». Σε περιορισμένο αριθμό μικρού μεγέθους δείγματος μελετών παρατήρησης έχει δειχθεί μη στατιστικά σημαντική τάση βελτίωσης της δύσπνοιας και της εξάντλησης, αλλά στις περισσότερες των περιπτώσεων η θεραπεία διακόπηκε λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.<sup>63,64</sup> Η φαρμακολογική θεραπεία της κατάθλιψης επί ΧΑΠ πράγματι αυξάνει τον κίνδυνο από τη χρήση ηρεμιστικών, ενώ η αποτελεσματικότητά τους συνδέεται με ανεπιθύμητες ενέργειες που απολήγουν στην επιδείνωση της ΧΑΠ, όπως αναπνευστική ανεπάρκεια τύπου 2, πνευμονική υπέρταση, ξηρότητα βλεννογόνων, αίσθημα κόπωσης/εξάντλησης.

Σε γενικές γραμμές, η έρευνα αναφορικά με τις θεραπευτικές κατευθύνσεις των χρόνιων παθήσεων, επιβαρυσμένων με φοβικά σύνδρομα, κατάθλιψη, ευερεθιστότητα και επεισόδια πανικού, και της ΧΑΠ, ειδικότερα, είναι σποραδική και αποσπασματική, γεγονός που οφείλεται στην ελλιπή κατανόηση της παθογενετικής σχέσης τους.<sup>65,66</sup>

Η συνθυμία υποδιαγιγνώσκεται και υποθεραπεύεται σε ασθενείς με ΧΑΠ, ενώ συμβάλλει στη μείωση της συμμόρφωσης των ασθενών στη φαρμακολογική και στη μη φαρμακολογική θεραπεία,<sup>67,68</sup> περιλαμβανομένης εκείνης για τη διακοπή του καπνίσματος.<sup>69</sup> Η διάρρηξη του φαύλου κύκλου «ΧΑΠ-συνθυμία» είναι ο βασικός θεραπευτικός στόχος της «χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής συνθυμίας», αλλά όσο τα εν χρήσει αντικαταθλιπτικά δεν έχουν επιδείξει φαρμακολογική δράση στη βελτίωση της κλινικής εικόνας και της αντοχής στην άσκηση, επί ΧΑΠ,<sup>73</sup> άλλο τόσο τα χορηγούμενα βρογχοδιασταλτικά, τα αντιφλεγμονώδη και τα αντιβιοτικά δεν έχουν επιτύχει περιορισμό των καταθλιπτικών συμπτωμάτων. Στους ασθενείς με ΧΑΠ, η συνθυμία ασκεί δυσμενείς επιδράσεις στη φυσική δραστηριότητα και στις κοινωνικές τους συναλλαγές, επιτείνει την κόπωση και τη χρήση μέσων περίθαλψης<sup>70</sup> και έτσι επιδεινώνει τους δείκτες νοσηρότητας των εν λόγω ασθενών. Είναι ανα-

γκαία η ανίχνευση και η θεραπεία της κατάθλιψης, μεταξύ ασθενών με ΧΑΠ, επειδή τα συμπτώματά τους επιτείνουν τα συμπτώματα της ΧΑΠ και αντίστροφα, ιδίως ενόσω είναι γνωστό ότι μεγάλο ποσοστό (>20%) των ασθενών αγνοούν τη χρόνια πνευμονοπάθειά τους.

Παρ' ότι η αναγνώριση της αποτελεσματικότητας της αντικαταθλιπτικής θεραπείας σε ασθενείς με ΧΑΠ παραμένει ατελής, έχουν καταγραφεί ευρήματα ότι συνδυαστικές μέθοδοι αποκατάστασης μπορεί να καταστείλουν τη συνθυμία επί ΧΑΠ, αλλά και τη ΧΑΠ επί ψυχιατρικών διαταραχών. Τα ευρήματα αυτά είναι ακόμη σποραδικά και δεν έχουν τύχει συστηματικής αξιολόγησης. Χρειάζεται περαιτέρω ερευνητική προσπάθεια προκειμένου να εκτιμηθεί η αποδοτικότητα θεραπευτικών παρεμβάσεων με εκπόνηση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών στις οποίες να συμπεριληφθούν μεγάλα δείγματα και να σχεδιαστεί μακροπερίοδη παρακολούθηση.

Αν και όχι χωρίς επιφυλάξεις, οι τάσεις της σύγχρονης θεραπευτικής περιορίζονται στη λειτουργική βελτίωση ή και στην άρση των συμπτωμάτων και στην εξασφάλιση αποδεκτής ποιότητας ζωής, μάλλον, παρά στην ιστική επανόρθωση των πληγέντων οργάνων. Η συνθυμία ως

συννοσηρότητα της ΧΑΠ συνδέεται με δυσανάλογη αύξηση της κατανάλωσης περιορισμένων πόρων υγείας, καθώς σε τουλάχιστον μία μελέτη έχει βρεθεί ότι η συνθυμία ως συννοσηρότητα, απότοκη λειτουργικών περιορισμών και μακροπερίοδων απουσιών από την εργασία και από άλλες κοινωνικές εκδηλώσεις, συνεπάγεται διπλασιασμό της κατανάλωσης πόρων, σε σχέση με τη θεραπεία της ΧΑΠ και άλλων χρόνιων παθήσεων, σε περιπτώσεις ασθενών που δεν επιβαρύνονται με συνθυμία.<sup>4</sup>

Συμπερασματικά, τα ψυχιατρικά φαινόμενα, αν και εξαιρετικά συνήθη, παραβλέπονται ως συννοσηρότητες, που εισφέρουν στην αύξηση της νοσηρότητας και του πρώιμου θανάτου, στην επίταση της βαρύτητας και της ανθεκτικότητας της δύσπνοιας στη θεραπεία, στον περιορισμό της φυσικής και της κοινωνικής κινητικότητας και στη μείωση της συμμόρφωσης στα θεραπευτικά προγράμματα, περιλαμβανομένων και εκείνων της διακοπής καπνίσματος. Βελτίωση των συμπτωμάτων της «χρόνιας αποφρακτικής πνευμονικής συνθυμίας» μπορεί να επιτευχθεί με συμβολή μεθόδων μη φαρμακολογικής αποκατάστασης και δραστικής βελτίωσης των δομών κοινωνικής πρόνοιας και αλληλεγγύης.<sup>71</sup>

## ABSTRACT

### Mental health in chronic obstructive pulmonary disease

A.G. MATHIOUDAKIS,<sup>1,2</sup> S.G. AMANETOPOULOU,<sup>3</sup> K. GIANNAKOPOULOU,<sup>3</sup> G.S. ALIMANI,<sup>1</sup> E.I. EVANGELOPOULOU,<sup>3</sup> G.A. MATHIOUDAKIS<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Athens Breath Centre, Athens, Greece, <sup>2</sup>Respiratory Department, Tameside NHS Foundation Trust, Manchester, UK,

<sup>3</sup>Respiratory Department, "Aghios Panteleimon" General Hospital of Nikea, Piraeus, Greece

*Archives of Hellenic Medicine 2019, 36(2):186–194*

Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is characterized by the presence of numerous concomitant diseases. Mental health disorders, including both as anxiety and depression, are highly prevalent, but under-recognized and often untreated comorbidities in patients with COPD. The interrelation between COPD and mental health remains poorly understood, but it has been suggested that depression may be caused by nicotine addiction or by a low-grade systemic inflammation, and anxiety by the sense of breathlessness and "air-hunger" that these patients experience. It has been suggested that adequate COPD treatment might improve the mood of these patients, but there are significant shortcomings in this field of research. This review of the interaction of COPD and the mental health status is aimed at both the information of clinicians in everyday practice, and at future research direction.

**Key words:** Anxiety, Chronic obstructive pulmonary disease (COPD), Depression, Mental health, Therapeutics

## Βιβλιογραφία

1. LÓPEZ-CAMPOS JL, TAN W, SORIANO JB. Global burden of COPD. *Respirology* 2016, 21:14–23
2. SIREY JA, RAUE PJ, ALEXOPOULOS GS. An intervention to improve depression care in older adults with COPD. *Int J Geriatr Psychiatry* 2007, 22:154–159
3. VESTBO J, ANDERSON W, COXSON HO, CRIM C, DAWBER F, EDWARDS L
4. ET AL. Evaluation of COPD longitudinally to identify predictive surrogate end-points (ECLIPSE). *Eur Respir J* 2008, 31:869–873
5. FLETCHER CM, GILSON JG, HUGH-JONES P, SCADDING JG. Terminology, definitions, and classification of chronic pulmonary emphysema and related conditions. *Thorax* 1959, 14:286–299
6. VOGELMEIER CF, CRINER GJ, MARTINEZ FJ, ANZUETO A, BARNES PJ,

- BOURBEAU J ET AL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive lung disease 2017 report: GOLD executive summary. *Eur Respir J* 2017, 49: pii:1700214
6. DORNHORST AC. Respiratory insufficiency. *Lancet* 1955, 268:1185–1187
7. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Δύσπνοια: Φυσιολογική και παθοφυσιολογική θεώρηση. *Ελλην Πνευμον Επιθ* 1988, 4:79–101
8. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Βηξ – φυσιολογική και παθοφυσιολογική θεώρηση. *Ελλην Πνευμον Επιθ* 1996, 13:123–131
9. BARRIGA S, RODRIGUES F, BÁRBARA C. Factors that influence physical activity in the daily life of male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Port Pneumol* 2014, 20:131–137
10. KUNIK ME, ROUNDY K, VEAZEY C, SOUCHEK J, RICHARDSON P, WRAY NP ET AL. Surprisingly high prevalence of anxiety and depression in chronic breathing disorders. *Chest* 2005, 127:1205–1211
11. FABBRI LM, RABE KF. From COPD to chronic systemic inflammatory syndrome? *Lancet* 2007, 370:797–799
12. HURST JR, VESTBO J, ANZUETO A, LOCANTORE N, MÜLLEROVA H, TALSINGER R ET AL. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2010, 363:1128–1138
13. CORLATEANU A, MONTANARI G, MATHIOUDAKIS AG, BOTNARU V, SIAFAKAS N. Management of stable COPD: An update. *Curr Respir Med Rev* 2013, 9:352–359
14. MATHIOUDAKIS AG, EVANGELOPOULOU EI, KARAPIPERIS GC, PERROS EI, SIMOU G, KIRITSI E ET AL. 013. Complementary role of 6-minutes walking test (6MWT) in the assessment of functional status of patients with obstructive pulmonary disease (COPD). *J Thorac Dis* 7(Suppl 1):AB013
15. ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΑΓ, ΧΑΤΖΗΜΑΥΡΙΔΟΥ-ΓΡΗΓΟΡΙΑΔΟΥ ΒΘ, ΣΑΒΒΟΓΛΟΥ Δ, ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ Ε, ΜΑΘΙΟΥΔΑΚΗΣ ΓΑ. Η συμβολή των δοκιμασιών βάδισης στην εκτίμηση της βαρύτητας καρδιαγγειακών και αναπνευστικών παθήσεων. *Αρχ Ελλ Ιατρ* 2015, 32:441–450
16. LEE H, JHUN BW, CHO J, YOO KH, LEE JH, KIM DK ET AL. Different impacts of respiratory symptoms and comorbidities on COPD-specific health-related quality of life by COPD severity. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2017, 12:3301–3310
17. SÆTTA M. Airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160(Pt 2):S17–S20
18. CORLATEANU A, COVANTEV S, MATHIOUDAKIS AG, BOTNARU V, SIAFAKAS N. Prevalence and burden of comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Investig* 2016, 54:387–396
19. HOTW, HUANG CT, RUAN SY, TSAI YJ, LAI F, YU CJ. Diabetes mellitus in patients with chronic obstructive pulmonary disease – The impact on mortality. *PLoS One* 2017, 12: e0175794
20. MATHIOUDAKIS AG, AMANETOPOULOU SG, GIALMANIDIS IP, CHATZIMAVRIDOU-GRIGORIADOU V, SIASOS G, EVANGELOPOULOU E ET AL. Impact of long-term treatment with low-dose inhaled corticosteroids on the bone mineral density of chronic obstructive pulmonary disease patients: aggravating or beneficial? *Respirology* 2013, 18:147–153
21. LORD SR, MURRAY SM, CHAPMAN K, MUNRO B, TIEDEMANN A. Sit-to-stand performance depends on sensation, speed, balance, and psychological status in addition to strength in older people. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002, 57:M539–M543
22. JASWAL S, SAINI V, KAUR J, GUPTA S, KAUR H, GARG K. Association of adiponectin with lung function impairment and disease severity in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Appl Basic Med Res* 2018, 8:14–18
23. SOKORELI I, PAUWS SC, STEYERBERG EW, DE VRIES GJ, RIISTAMA JM, TESANOVIC A ET AL. Prognostic value of psychosocial factors for first and recurrent hospitalizations and mortality in heart failure patients: insights from the OPERA-HF study. *Eur J Heart Fail* 2018, 20:689–696
24. TYRER P. The case for cothymia: Mixed anxiety and depression as a single diagnosis. *Br J Psychiatry* 2001, 179:191–193
25. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. American Psychiatric Publishing, Arlington, VA, 2013
26. FERRARI R, TANNI SE, FAGANELLO MM, CARAM LM, LUCHETA PA, GODOY I. Three-year follow-up study of respiratory and systemic manifestations of chronic obstructive pulmonary disease. *Braz J Med Biol Res* 2011, 44:46–52
27. MOUSSAVI S, CHATTERJI S, VERDES E, TANDON A, PATEL V, USTUN B. Depression, chronic diseases, and decrements in health: Results from the World Health Surveys. *Lancet* 2007, 370:851–858
28. STEPTOE A, KUNZ-EBRECHT SR, OWEN N. Lack of association between depressive symptoms and markers of immune and vascular inflammation in middle-aged men and women. *Psychol Med* 2003, 33:667–674
29. APPELS A, BÄR FW, BÄR J, BRUGGEMAN C, DE BAETS M. Inflammation, depressive symptomatology, and coronary artery disease. *Psychosom Med* 2000, 62:601–605
30. MILLER GE, FREEDLAND KE, DUNTLEY S, CARNEY RM. Relation of depressive symptoms to C-reactive protein and pathogen burden (cytomegalovirus, herpes simplex virus, Epstein-Barr virus) in patients with earlier acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2005, 95:317–321
31. AGUSTI A, CALVERLEY PM, CELLI B, COXSON HO, EDWARDS LD, LOMAS DA ET AL. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res* 2010, 11:122
32. LIVERMORE N, SHARPE L, MCKENZIE D. Panic attacks and panic disorder in chronic obstructive pulmonary disease: A cognitive behavioral perspective. *Respir Med* 2010, 104:1246–1253
33. MAURER J, REBBAPRAGADA V, BORSON S, GOLDSTEIN R, KUNIK ME, YOHANNES AM ET AL. Anxiety and depression in COPD: Current understanding, unanswered questions, and research needs. *Chest* 2008, 134(Suppl 4):43S–56S
34. NG TP, NITI M, TAN WC, CAO Z, ONG KC, ENG P. Depressive symptoms and chronic obstructive pulmonary disease: Effect on mortality, hospital readmission, symptom burden, functional status, and quality of life. *Arch Intern Med* 2007, 167:60–67
35. SCHNEIDER C, JICK SS, BOTHNER U, MEIER CR. COPD and the risk of depression. *Chest* 2010, 137:341–347
36. YANG X, LI S, PAN L, WANG Q, LI H, HAN M ET AL. Assessment of successful smoking cessation by psychological factors using the Bayesian network approach. *Psychol Health Med* 2016, 21:652–661
37. OCISKOVA M, PRASKO J, LATALOVA K, KAMARADOVA D, GRAMBAL A. Psychological factors and treatment effectiveness in resistant anxiety disorders in highly comorbid inpatients. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 12:1539–1551
38. LAAKE JP, STAHL D, AMIEL SA, PETRAK F, SHERWOOD RA, PICKUP JC ET AL. The association between depressive symptoms and systemic inflammation in people with type 2 diabetes: Findings from the South London Diabetes Study. *Diabetes Care* 2014, 37:2186–2192
39. BEKELMAN DB, PLOMONDON ME, CAREY EP, SULLIVAN MD, NELSON



- KM, HATTLER B ET AL. Primary results of the patient-centered disease management (PCDM) for heart failure study: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 2015, 175:725–732
40. ZAUGG M, LUCCHINETTI E. Respiratory function in the elderly. *Anesthesiol Clin North Am* 2000, 18:47–58
41. PARSHALL MB, SCHWARTZSTEIN RM, ADAMS L, BANZETT RB, MANNING HL, BOURBEAU J ET AL. An official American Thoracic Society statement: Update on the mechanisms, assessment, and management of dyspnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2012, 185:435–452
42. RIES AL, KAPLAN RM, LIMBERG TM, PREWITT LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1995, 122:823–832
43. VAN DEN BERGH O, ZAMAN J, BRESSELEERS J, VERHAMME P, VAN DIEST I. Anxiety, pCO<sub>2</sub> and cerebral blood flow. *Int J Psychophysiol* 2013, 89:72–77
44. KIRKIL G, DEVECI F, DEVECI SE, ATMACA M. Anxiety and depression symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Bulletin Clin Psychopharmacol* 2015, 25:151–161
45. CHAUDHARY SC, NANDA S, TRIPATHI A, SAWLANI KK, GUPTA KK, HIMANSHU D ET AL. Prevalence of psychiatric comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Lung India* 2016, 33:174–178
46. ZHANG MW, HO RC, CHEUNG MW, FU E, MAK A. Prevalence of depressive symptoms in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A systematic review, meta-analysis and meta-regression. *Gen Hosp Psychiatry* 2011, 33:217–223
47. HILL K, GEIST R, GOLDSTEIN RS, LACASSE Y. Anxiety and depression in end-stage COPD. *Eur Respir J* 2008, 31:667–677
48. WILLGOSS TG, YOHANNES AM. Anxiety disorders in patients with COPD: A systematic review. *Respir Care* 2013, 58:858–866
49. LAURIN C, LAVOIE KL, BACON SL, DUPUIS G, LACOSTE G, CARTIER A ET AL. Sex differences in the prevalence of psychiatric disorders and psychological distress in patients with COPD. *Chest* 2007, 132:148–155
50. BALCELLS E, GEA J, FERRER J, SERRA I, OROZCO-LEVI M, DE BATLLE J ET AL. Factors affecting the relationship between psychological status and quality of life in COPD patients. *Health Qual Life Outcomes* 2010, 8:108
51. BLAKEMORE A, DICKENS C, GUTHRIE E, BOWER P, KONTOPANTELIS E, AFZAL C ET AL. Depression and anxiety predict health-related quality of life in chronic obstructive pulmonary disease: Systematic review and meta-analysis. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 9:501–512
52. WAGENA EJ, ARRINDELL WA, WOUTERS EF, VAN SCHAYCK CP. Are patients with COPD psychologically distressed? *Eur Respir J* 2005, 26:242–248
53. LOU P, ZHUY, CHEN P, ZHANG P, YU J, ZHANG N ET AL. Prevalence and correlations with depression, anxiety, and other features in outpatients with chronic obstructive pulmonary disease in China: A cross-sectional case control study. *BMC Pulm Med* 2012, 12:53
54. YOHANNES AM. Is it quality or quantity of social support needed for patients with chronic medical illness? *J Psychosom Res* 2013, 74:87–88
55. ATLANTIS E, FAHEY P, COCHRANE B, SMITH S. Bidirectional associations between clinically relevant depression or anxiety and COPD: A systematic review and meta-analysis. *Chest* 2013, 144:766–777
56. BARNES PJ, CELLI BR. Systemic manifestations and comorbidities of COPD. *Eur Respir J* 2009, 33:1165–1185
57. TETIKKURT C, OZDEMIR I, TETIKKURT S, YILMAZ N, ERTAN T, BAYAR N. Anxiety and depression in COPD patients and correlation with sputum and BAL cytology. *Multidiscip Respir Med* 2011, 6:226–231
58. YANBAEVA DG, DENTENER MA, CREUTZBERG EC, WESSELING G, WOUTERS EF. Systemic effects of smoking. *Chest* 2007, 131:1557–1566
59. LAURIN C, LABRECQUE M, DUPUIS G, BACON SL, CARTIER A, LAVOIE KL. Chronic obstructive pulmonary disease patients with psychiatric disorders are at greater risk of exacerbations. *Psychosom Med* 2009, 71:667–674
60. YOHANNES AM, BALDWIN RC, CONNOLLY MJ. Mood disorders in elderly patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Rev Clin Gerontol* 2000, 10:193–202
61. NAYLOR C, PARSONAGE M, McDAID D, KNAPP M, FOSSEY M, GALEA A. *Long-term conditions and mental health: The cost of co-morbidities*. The Kings Fund, London, 2012
62. EISER N, HARTE R, KARVOUNIS S, PHILLIPS C, ISAAC MT. Effect of treating depression on quality-of-life and exercise tolerance in severe COPD. *COPD* 2005, 2:233–241
63. LACASSE Y, BEAUDOIN L, ROUSSEAU L, MALTAIS F. Randomized trial of paroxetine in end-stage COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2004, 61:140–147
64. ARGYROPOULOU P, PATAKAS D, KOUKOU A, VASILIAKIS P, GEORGOPOULOS D. Buspirone effect on breathlessness and exercise performance in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration* 1993, 60:216–220
65. NEGEWO NA, GIBSON PG, McDONALD VM. COPD and its comorbidities: Impact, measurement and mechanisms. *Respirology* 2015, 20:1160–1171
66. TSELEBIS A, PACHI A, ILIAS I, KOSMAS E, BRATIS D, MOUSSAS G ET AL. Strategies to improve anxiety and depression in patients with COPD: A mental health perspective. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2016, 12:297–328
67. DOYLE C, BHAR S, FEARN M, AMES D, OSBORNE D, YOU E ET AL. The impact of telephone-delivered cognitive behavior therapy and befriending on mood disorders in people with chronic obstructive pulmonary disease: A randomized controlled trial. *Br J Health Psychol* 2017, 22:542–556
68. DURY R. COPD and emotional distress: Not always noticed and therefore untreated. *Br J Community Nurs* 2016, 21:138–141
69. YOHANNES AM, ALEXOPOULOS GS. Depression and anxiety in patients with COPD. *Eur Respir Rev* 2014, 23:345–349
70. SODE BF, DAHL M, NORDESTGAARD BG. Myocardial infarction and other co-morbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease: A Danish nationwide study of 7.4 million individuals. *Eur Heart J* 2011, 32:2365–2375
71. PANAGIOTI M, SCOTT C, BLAKEMORE A, COVENTRY PA. Overview of the prevalence, impact, and management of depression and anxiety in chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis* 2014, 9:1289–1306

*Corresponding author:*

G.A. Mathioudakis, Athens Breath Centre, 209 Alexandras Ave., 115 23 Athens, Greece  
e-mail: geoamath@otenet.gr