

Małgorzata Sobiecka, Jan Kuś

I Klinika Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie
Kierownik: prof. dr hab. med. Jan Kuś

Bezpieczeństwo metody indukowania plwociny u chorych na śródmiąższowe choroby płuc

Safety of sputum induction in interstitial lung disease

Abstract

Introduction: Sputum induction (SI) is a safe and effective technique to study airway inflammation in asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD). However, it has the potential to induce bronchospasm and fall in arterial oxygen saturation (SaO₂) in some patients and the safety of the method in interstitial lung disease (ILD) has not been determined. The aim of this study was to examine the effect of SI procedure on spirometric results and SaO₂ in patients with ILD.

Material and methods: We studied prospectively 59 patients (33 males, 26 females) with different ILD (36 — sarcoidosis, 16 — hypersensitivity pneumonitis, 7 — idiopathic pulmonary fibrosis). Sputum was induced by 4 sequential 5-minute inhalations of 5% saline solution and FEV₁, FVC and SaO₂ were measured at 5, 10, 15 and 20 minutes of induction.

Results: The procedure was well tolerated, and none of the patients experienced excessive bronchoconstriction, defined as a fall in FEV₁ of ≥ 20%. Nine patients (15%) had a fall in FEV₁ of ≥ 10% from the baseline; a drop in FVC of ≥ 10% from the baseline was observed in 10 subjects. The mean (SD) maximum per cent fall in FEV₁ was 6,3 ± 4,4%, and in FVC — 6,4 ± 4,6%. The maximum per cent fall in FEV₁ did not correlate with baseline FEV₁% predicted (r = -0,099). SaO₂ was measured in 42 patients. There was a very small fall in SaO₂ at 5, 10, 15 and 20 minutes of induction, although statistically significant (baseline SaO₂ = 96,7 ± 1,9% vs 95,8 ± 2,4%, p = 0,002; vs 96,1 ± 2,2%, p = 0,0114; vs 95,7 ± 2,4%, p = 0,0016; vs 95,9 ± 2,0%; p = 0,0038, respectively). No significant relationship was found between fall in FEV₁, FVC or SaO₂ after induction and diagnosis or smoking history.

Conclusion: Sputum induction is safe and well tolerated in patients with ILD.

Key words: induced sputum, safety, sarcoidosis, hypersensitivity pneumonitis, idiopathic pulmonary fibrosis

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 11–18

Streszczenie

Wstęp: Indukowanie plwociny jest bezpieczną i skuteczną metodą oceny procesów zapalnych u chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POCHP). Jednak może ona spowodować skurcz oskrzeli i spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁) oraz saturacji u niektórych chorych, a bezpieczeństwo metody u chorych na śródmiąższowe choroby płuc nie było dotychczas oceniane. Celem pracy była zatem ocena bezpieczeństwa metody indukacji plwociny u chorych na wybrane śródmiąższowe choroby płuc.

Material i metody: Do badania zakwalifikowano 59 pacjentów (33 mężczyzn; 26 kobiet), u których w trakcie badań diagnostycznych rozpoznano sarkoidozę (n = 36), alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 16) lub samoistne włóknienie płuc (n = 7). Plwocinę indukowano za pomocą inhalacji 5-procentowego roztworu NaCl, trwającej 5 minut i powtarzanej 4-krotnie. Natężoną objętość wydechową pierwszosekundową (FEV₁), natężoną pojemność życiową (FVC) i SaO₂ mierzono przed badaniem i po każdym 5-minutowym okresie nebulizacji.

Wyniki: Pacjenci dobrze tolerowali indukowanie plwociny, a u żadnego z badanych nie doszło do nadmiernego skurczu oskrzeli, definiowanego jako spadek FEV₁ większy lub równy 20%. U 9 chorych (15%) obserwowano spadek FEV₁ większy lub równy 10% w porównaniu z wartością wyjściową, a spadek FVC większy lub równy 10% wystąpił u 10 badanych. Średni

Adres do korespondencji: Małgorzata Sobiecka, I Klinika Chorób Płuc, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01–138 Warszawa
tel. (022) 43 12 147; faks: (0 22) 43 12 443, e-mail: m.sobiecka@openstar.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.06.2007 r.
Copyright © 2008 Via Medica
ISSN 0867–7077

maksymalny spadek FEV₁ wyniósł 6,3 ± 4,4%, natomiast średni maksymalny spadek FVC — 6,4 ± 4,6%. Nie wykazano żadnej istotnej statystycznie korelacji między spadkiem FEV₁ po 20 minutach inhalacji a wartościami FEV₁ przed badaniem wyrażonymi jako procent wartości należnej ($r = -0,099$). Saturację zmierzono u 42 chorych. Średnia saturacja przed indukcją płwociny była istotnie wyższa od saturacji po 5, 10, 15 i 20 minutach inhalacji 5-procentowego roztworu NaCl (wyjściowa SaO₂ = 96,7 ± 1,9% vs. 95,8 ± 2,4%, $p = 0,002$; vs. 96,1 ± 2,2%, $p = 0,0114$; vs. 95,7 ± 2,4%, $p = 0,0016$; vs. 95,9 ± 2,0%; $p = 0,0038$, odpowiednio). Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy obniżeniem FVC, FEV₁ i SaO₂ a rozpoznaniem, jak również paleniem tytoniu lub niepaleniem.

Wnioski: Indukowanie płwociny jest metodą bezpieczną i dobrze tolerowaną przez chorych na śródmiąższowe choroby płuc.

Słowa kluczowe: indukowana płwocina, bezpieczeństwo, sarkoidoza, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych, samoistne włóknienie płuc

Pneumonol. Alergol. Pol. 2008; 76: 11–18

Wstęp

Badanie indukowanej płwociny jest względnie nieinwazyjną i bezpieczną metodą, stosowaną jako alternatywny w stosunku do bronchofiberoskopii sposób bezpośredniej oceny składników komórkowych i pozakomórkowych pochodzących z dolnych dróg oddechowych u chorych na astmę oskrzelową i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) [1–4]. Jednak inhalacja hipertonicznego roztworu chlorku sodu może spowodować skurcz oskrzeli i spadek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in one second*) u chorych na obturacyjne choroby płuc oraz spadek wysycenia krwi tętniczej tlenem, dlatego tak liczne są prace, w których ocenia się bezpieczeństwo metody u chorych z różnym stopniem upośledzenia drożności dróg oddechowych [1, 3, 5–11]. Z tego też względu w trakcie zabiegu prowadzi się ściśle monitorowanie czynności układu oddechowego, podaje krótkodziałające leki β -mimetyczne, a w przypadku szczególnie zagrożonych chorych wykonuje indukcję płwociny z dużą ostrożnością według zmodyfikowanego protokołu [12].

Bezpieczeństwo indukcji płwociny u chorych na astmę oskrzelową było przedmiotem zainteresowania wielu opublikowanych w ostatnich latach badań [1, 6, 8, 11, 13]. W wielośrodkowym badaniu wykazano, że indukcja płwociny jest metodą bezpieczną u chorych na umiarkowaną i ciężką postać astmy oskrzelowej, przy czym obserwowano obniżenie FEV₁ powyżej 20% w porównaniu z wartością FEV₁ mierzoną po inhalacji β -mimetyku u 14% pacjentów [1]. Nieco mniej badań przeprowadzono w odniesieniu do chorych na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc, opisywano wystąpienie klinicznie istotnej duszności i/lub spadku FEV₁ powyżej 10% u pewnego odsetka chorych, wynoszącego 15–47% badanych [5, 10, 14]. Tsoumakidou i wsp. [15] przeprowadzili indukcję płwociny u ponad 200 chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP i nie stwierdzili żadnych klinicznie istot-

nych efektów ubocznych procedury. Wydaje się zatem, że ryzyko związane z indukcją płwociny wśród pacjentów z POChP jest dopuszczalne, podobnie jak w przypadku chorych na astmę.

Odwracalna obturacja nie jest natomiast cechą charakterystyczną chorób śródmiąższowych płuc. W badaniach, w których potwierdzano obecność nieswoistej nadreaktywności oskrzeli w teście z metacholiną wśród chorych na niektóre choroby śródmiąższowe płuc, wskazuje się z kolei na konieczność oceny bezpieczeństwa tej metody także w tej grupie pacjentów [16–18]. W badaniu przeprowadzonym przez Laitinena i wsp. wyłoniono bowiem pewną grupę chorych na alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych i sarkoidozę, u których stwierdzono nadmierny skurcz oskrzeli pod wpływem histaminy [17]. Nadreaktywność oskrzeli wśród tej grupy chorych była porównywalna do nadreaktywności oskrzeli obserwowanej u chorych na astmę i zapalenie oskrzeli. Dotychczas nie opublikowano żadnego badania na temat bezpieczeństwa indukcji płwociny oraz jej czynnościowych konsekwencji u chorych na śródmiąższowe choroby płuc, chociaż z dotychczasowych doniesień wynika, że inhalacja hipertonicznego roztworu chlorku sodu jest dobrze tolerowana przez tę grupę chorych [19–21]. Celem niniejszej pracy była zatem ocena bezpieczeństwa metody indukcji płwociny u chorych na wybrane choroby śródmiąższowe płuc.

Materiał i metody

Do badania zakwalifikowano 59 pacjentów (33 mężczyzn [M] i 26 kobiet [K]) kolejno przyjmowanych do I Kliniki Chorób Płuc Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc (IGiChP) w Warszawie, u których w trakcie badań diagnostycznych rozpoznano sarkoidozę, alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych (AZPP) lub samoistne włóknienie płuc (SWP). Dane demograficzne i wyniki badań czynnościowych układu oddechowego badanych pacjentów przedstawiono w tabeli 1.

Tabela 1. Ogólna charakterystyka pacjentów**Table 1. Subject's characteristics**

	Sarkoidoza (grupa 1) <i>Sarcoidosis (group 1)</i>	AZPP (grupa 2) <i>HP (group 2)</i>	SWP (grupa 3) <i>IPF (group 3)</i>
Liczba pacjentów <i>Number of patients</i>	36	16	7
Płeć (mężczyźni/kobiety) <i>Sex (male/female)</i>	18/18	11/5	4/3
Wiek (lata) <i>Age (years)</i>	33,5 (22–56)	49,5 (18–68)	64 (52–74)
Niepalący/palacze/ekspalacze <i>Non-smokers/smokers/ex-smokers</i>	24/8/4	12/1/3	2/1/4
FVC (% wartości należnej) <i>FVC (% predicted)</i>	100,65 ± 12,92	87,9 ± 20,05	78,14 ± 19,39
FEV ₁ (% wartości należnej) <i>FEV₁ (% predicted)</i>	98,01 ± 14,02	86,45 ± 21,01	80,87 ± 16,09
TLC (% wartości należnej) <i>TLC (% predicted)</i>	102,13 ± 10,37	90,21 ± 16,39	76,36 ± 13,1
DLCO (% wartości należnej) <i>DLCO (% predicted)</i>	86,68 ± 12,94 (n = 35)	60,03 ± 20,23 (n = 16)	46,31 ± 7,22 (n = 7)
SaO ₂ (%)	97,37 ± 1,36	95,90 ± 2,38	94,60 ± 0,89

Dane są wyrażone jako wartość średnia ± odchylenie standardowe, natomiast wiek jako mediana (zakres)
Values are expressed as mean ± standard deviation, and age are expressed as median (range)

FVC (*forced vital capacity*) — natężona pojemność życiowa; FEV₁ (*forced expiratory volume in one second*) — natężona objętość wydechu pierwszosekundowa; TLC (*total lung capacity*) — całkowita pojemność płuc; DLCO (*diffusion lung capacity for carbon monoxide*) — zdolność dyfuzji dla tlenku węgla; SaO₂ (*pulse oximetric saturation*) — wysycenie hemoglobiny tlenem; AZPP (HP, *hypersensitivity pneumonitis*) — alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych; SWP (IPF, *idiopathic pulmonary fibrosis*) — samoistne włóknienie płuc

Rozpoznanie sarkoidozy (n = 36; M: 18, K: 18; średnia wieku: 35,3 ± 8,9 roku) ustalano na podstawie zaleceń przyjętych przez międzynarodowy panel ekspertów (*American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and other Granulomatous Disorders — ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis*) [22]. Zgodnie z przyjętą klasyfikacją radiologiczną stanowiącą podstawę do podziału sarkoidozy na stadia choroby [23] 14 pacjentów zaliczono do I fazy, 20 do II fazy oraz 2 do III fazy. W grupie chorych na sarkoidozę było 8 osób palących tytoń, 4 osoby, które wcześniej paliły tytoń, oraz 24 niepalących pacjentów.

Rozpoznanie AZPP postawiono u 16 osób (M: 11, K: 5) o średniej wieku 48,5 ± 13,2 roku, opierając się na kryteriach opublikowanych przez *American Thoracic Society* [24]. Na podstawie obrazu zmian stwierdzanych w tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) u 11 osób rozpoznano podostrą postać AZPP, natomiast u 5 postaci przewlekłą, w tym u 2 pacjentów stwierdzono nakładanie się zmian podostrych na zmiany przewlekłe [25]. W grupie chorych na AZPP było 12 niepalących pacjentów, 3 osoby, które wcześniej paliły tytoń i 1 osoba paląca.

Rozpoznanie SWP u 7 pacjentów (M: 4, K: 3) o średniej wieku 65,3 ± 7,6 roku ustalano na podstawie kliniczno-radiologicznych kryteriów opublikowanych przez *American Thoracic Society/European Respiratory Society* [26, 27], włączając charakterystyczny dla SWP obraz zmian radiologicznych w badaniu TKWR, natomiast u 1 pacjentki rozpoznanie zostało dodatkowo potwierdzone badaniem histopatologicznym wycinków płuca pobranych w czasie biopsji otwartej. Wśród 7 chorych na SWP 2 osoby nigdy nie paliły tytoniu, 4 zaprzestały palenia w przeszłości, a 1 pacjentka nadal paliła.

Żaden z pacjentów nie był leczony wziewnymi lub doustnymi kortykosteroidami, nie przyjmował leków immunosupresyjnych oraz nie otrzymywał antybiotyków w okresie 3 miesięcy przed badaniem. Każdy pacjent po zapoznaniu się z protokołem badania wyraził pisemną zgodę na udział w badaniu. Badanie uzyskało akceptację Komisji Etycznej przy Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc.

Indukowanie płwociny

Płwocinę indukowano za pomocą nebulizatora pneumatycznego PARI MASTER (PARI GmbH, Niemcy) o wydajności 0,5 ml/minutę, gwarantu-

jącego uzyskanie średniej średnicy cząstek aerozolu $3,6 \mu\text{m}$ (MMD, *mass median diameter*) według wcześniej opisanej metody [21, 28]. Wszyscy pacjenci otrzymywali nebulizację roztworem chlorku sodu w stężeniu 5-procentowym, trwającą 5 minut i powtarzaną 4-krotnie (łącznie czas nebulizacji wynosił 20 minut). Po każdej inhalacji pacjent był przoszony o odkrztuszenie płwociny do sterylnego plastikowego pojemnika. Po każdym 5-minutowym cyklu wykonywano spirometrię oraz mierzono saturację. W przypadku obniżenia FEV_1 o co najmniej 20% lub pojawienia się objawów nietolerancji (duszność, napady kaszlu, świszczący oddech, uczucie ucisku w klatce piersiowej) przerywano badanie.

Spirometria i pulsoksymetria

Przed indukowaniem płwociny wykonywano spirometrię przy użyciu aparatu Vitalograph Alpha (Vitalograph Ltd., Maids Moreton House, Buckingham, Anglia) według wytycznych *American Thoracic Society* [29]. Zapisywano wyniki natężonej pojemności życiowej płuc (FVC, *forced vital capacity*) i FEV_1 , wybierając najlepszy wynik z 3 kolejnych pomiarów. Badanie powtarzano po każdym 5-minutowym cyklu inhalacji hipertonicznego roztworu chlorku sodu. Pomiaru wysycenia hemoglobiny tlenem (saturacji) dokonywano za pomocą pulsoksymetru (520 A, Oxypleth, Novamatrix®, Medical Systems Inc., Wallingford, Connecticut, USA) przed badaniem oraz po każdym cyklu indukcji płwociny.

Analiza statystyczna

Bezpieczeństwo metody oceniano, analizując wyniki pomiaru FVC, FEV_1 i saturacji (SaO_2). Wartość wyjściową FEV_1 , FVC i SaO_2 definiowano jako wartość zmierzoną przed indukcją płwociny. Zmiana wartości FEV_1 i FVC po każdym 5-minutowym cyklu inhalacji została wyrażona jako procent zmiany w odniesieniu do wartości wyjściowej, a maksymalny spadek FEV_1 lub FVC definiowano jako maksymalne obniżenie się wartości FEV_1 lub FVC po którymkolwiek z 5-minutowych cykli inhalacji. Spadek saturacji wyrażano jako różnicę między wartością wyjściową a wartością zmierzoną po kolejnych cyklach. Porównanie wartości FVC, FEV_1 i SaO_2 po kolejnych cyklach inhalacji z wartościami wyjściowymi przeprowadzono, stosując test Wilcoxona. Do badania zależności między spadkiem FVC, FEV_1 i SaO_2 a wiekiem pacjentów i wartością wyjściową danego parametru zastosowano test korelacyjny rang Spearmana, natomiast do określenia zależności między spadkiem FVC, FEV_1 i SaO_2 a rozpoznaniem czy paleniem tytoniu został wykorzystany test Kruskala-Wallis [30].

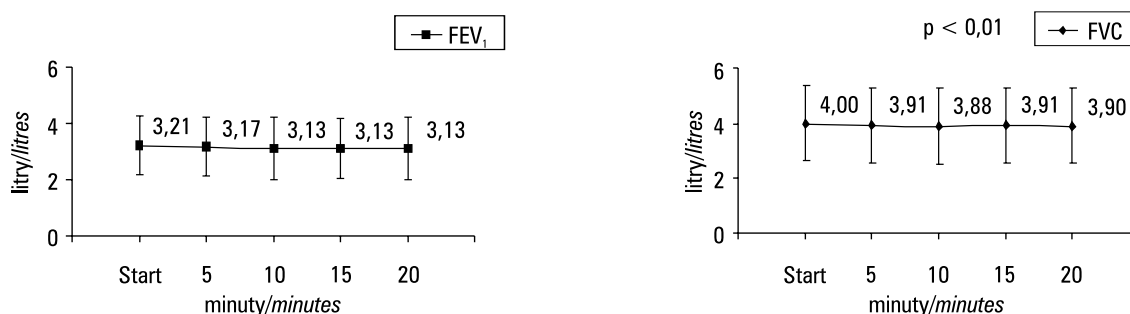
Wyniki

Najczęstszymi objawami ubocznymi zgłaszanymi w czasie indukcji płwociny były nieprzyjemny słony smak oraz niewielkiego stopnia nudności. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły poważne skutki uboczne wymagające przedwczesnego zakończenia badania, jak również u żadnego z pacjentów nie stwierdzono spadku FEV_1 wynoszącego 20% lub więcej w odniesieniu do wartości wyjściowej. Czas trwania indukcji płwociny w każdym przypadku wynosił łącznie 20 minut (4 cykle po 5 minut). Pomiaru FVC i FEV_1 przed badaniem i po każdym 5-minutowym cyklu inhalacji 5-procentowego roztworu chlorku sodu dokonano u 58 pacjentów, natomiast u 1 pacjenta nie wykonano spirometrii po ostatnim cyklu inhalacji. Spadek wartości FEV_1 obserwowano u 51 (86%) pacjentów, natomiast obniżenie FVC u 53 (90%) osób. Średni maksymalny spadek FEV_1 wyniósł $6,30 \pm 4,43\%$, natomiast średni maksymalny spadek FVC — $6,41 \pm 4,57\%$. Obniżenie FEV_1 wynoszące 10% lub więcej w odniesieniu do wartości wyjściowej obserwowano u 9 (15%) pacjentów (sarkoidoza — 4, AZPP — 3 i SWP — 2 pacjentów), przy czym maksymalny spadek wyniósł 19,01% u chorej na sarkoidozę. Obniżenie FVC wynoszące 10% lub więcej w odniesieniu do wartości wyjściowej stwierdzono u 10 (17%) pacjentów (sarkoidoza — 5, AZPP — 3 i SWP — 2 pacjentów), a maksymalny spadek wyniósł 23,44% u chorego na AZPP.

Średnie wartości wyjściowe FEV_1 i FVC były znacznie wyższe od wyników uzyskanych po 5, 10, 15, czy 20 minutach inhalacji ($p < 0,01$; ryc. 1). Średnią zmianę w mililitrach i procentowo oraz zakres zmiany FEV_1 i FVC po 5, 10, 15 i 20 minutach inhalacji stężonego roztworu chlorku sodu w odniesieniu do wartości wyjściowych przedstawiono w tabeli 2.

Wysycenie hemoglobiny tlenem zostało zmierzane u 42 pacjentów. Obniżenie saturacji po którymkolwiek cyklu inhalacji w porównaniu z wartością wyjściową obserwowano u 37 (88%) pacjentów. Spadek saturacji o 4% lub mniej (łagodna–umiarkowana desaturacja) wystąpił u 35 pacjentów, natomiast obniżenie saturacji o 5% lub więcej (poważna desaturacja) stwierdzono u 2 (5%) pacjentów. Średnia saturacja przed indukcją płwociny była istotnie wyższa od saturacji po 5, 10, 15 i 20 minutach inhalacji 5-procentowego roztworu chlorku sodu ($96,69 \pm 1,87\%$ vs. $95,79 \pm 2,38\%$; $p = 0,002$, $96,69 \pm 1,87\%$ vs. $96,07 \pm 2,22\%$; $p = 0,0114$; $96,69 \pm 1,87\%$ vs. $95,71 \pm 2,36\%$; $p = 0,0016$ oraz $96,69 \pm 1,87\%$ vs. $95,93 \pm 1,97\%$; $p = 0,0038$, odpowiednio).

Nie wykazano żadnej istotnej statystycznie korelacji zarówno między spadkiem FVC, jak i spad-



Rycina 1. Zmiana FEV₁ i FVC po kolejnych cyklach inhalacji 5-procentowego roztworu chlorku sodu (wartości średnie ± odchylenie standardowe)

Figure 1. Change in FEV₁ and FVC at 5, 10, 15 and 20 minutes of induction (mean ± standard deviation)

Tabela 2. Średnia zmiana FEV₁ i FVC w czasie indukcji płwociny w odniesieniu do wartości wyjściowych

Table 2. Mean change in FEV₁ and FVC from the baseline value during sputum induction procedure

	Po 5 minutach After 5 minutes	Po 10 minutach After 10 minutes	Po 15 minutach After 15 minutes	Po 20 minutach After 20 minutes
Zmiana FEV ₁ w ml (zakres) Change in FEV ₁ in ml (range)	-30 (-240 do 90)	-80 (-420 do 200)	-80 (-500 do 240)	-90 (-420 do 130)
% zmiany FEV ₁ (zakres) % change in FEV ₁ (range)	-0,79 (-9,2 do 33,1)	-2,77 (-15,8 do 8,8)	-2,59 (-19 do 13,1)	-2,96 (-18,9 do 6,6)
Zmiana FVC w ml (zakres) Change in FVC in ml (range)	-90 (-600 do 200)	-120 (-500 do 260)	-90 (-570 do 700)	-120 (-760 do 210)
% zmiany FVC (zakres) % change in FVC (range)	-2,44 (-23,4 do 5,6)	-3,15 (-19,1 do 14)	-2,20 (-22,3 do 20,5)	-2,85 (-19,1 do 9,7)

FEV₁ (forced expiratory volume in one second) — natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; FVC (forced vital capacity) — natężona pojemność życiowa

kiem FEV₁ po 20 minutach inhalacji a wartościami wyjściowymi FVC i FEV₁ przed badaniem, wyrażonymi jako procent wartości należnej. Nie stwierdzono statystycznie istotnej zależności pomiędzy obniżeniem FVC, FEV₁ i saturacji a rozpoznaniem, jak również paleniem bądź niepaleniem tytoniu. Ponadto wykazano słabą ujemną korelację, będącą na granicy istotności statystycznej, między spadkiem saturacji po 20 minutach inhalacji a saturacją wyjściową ($R_s = -0,306$, $p = 0,0514$).

Omówienie

Najważniejszą obawę w przypadku indukcji płwociny stanowi ryzyko skurczu oskrzeli, ponieważ stężony roztwór chlorku sodu jest potencjalnym bodźcem powodującym zwężenie oskrzeli u osób z obturacyjnymi chorobami płuc. W celu zmniejszenia tego efektu przed badaniem podaje się β -mimetyk, jednak nie zabezpiecza to wszystkich pacjentów przed znaczną obturacją oskrzeli [6, 9, 11]. W badaniach dotyczących oceny bezpieczeństwa metody indukowania płwociny wśród osób z chorobami obturacyjnymi płuc obserwowano różny odsetek chorych ze znaczną reakcją bron-

chospastyczną, definiowaną jako spadek FEV₁ większy lub równy 20% w porównaniu z wartością wyjściową, w zależności od stosowanego protokołu inhalacji, dawki użytego w premedykacji β -mimetyku, stężenia podawanego roztworu chlorku sodu czy wydajności nebulizatora, jak również stopnia ciężkości choroby. Początkowo metodę indukowania płwociny stosowano u chorych na łagodną stabilną astmę oskrzelową, obserwując tylko niewielki spadek FEV₁ (5,3%) [28]. Później Wong i wsp. [13] badali bardziej heterogenną populację chorych na astmę, których poddano indukcji płwociny za pomocą inhalacji 3-procentowego roztworu chlorku sodu przez 20 minut. Autorzy wykazali, że średni spadek FEV₁ w całej grupie chorych wyniósł 5,9%, ale u 1 z pacjentów wystąpiło obniżenie FEV₁ aż o 69% w porównaniu z wartością wyjściową mierzoną po premedykacji albuterolem. Nadmierny skurcz oskrzeli, definiowany jako spadek FEV₁ większy lub równy 20% w odniesieniu do wartości wyjściowej ocenianej po podaniu β -mimetyku, wystąpił u 14% badanych osób. De la Fuente i wsp. [8] z kolei oceniali bezpieczeństwo indukcji płwociny u 30 chorych na ciężką stabilną postać astmy, stosując w premedy-

kacji salbutamol oraz roztwór chlorku sodu we wzrastających stężeniach od 3 do 5% — w zależności od tolerancji pacjenta. W tej grupie chorych mediana spadku FEV_1 wyniosła 6% w porównaniu z wartością wyjściową oraz u żadnego pacjenta nie obserwowano spadku FEV_1 powyżej 20%, chociaż osoby z cięższą obturacją doświadczyły większego spadku FEV_1 . Wyniki innego badania szczególnie wyraźnie ilustrują bezpieczeństwo metody indukowania płwociny [11]. Większość ocenianych pacjentów miała ciężką postać astmy, a 112 indukcji płwociny przeprowadzono wśród chorych z FEV_1 poniżej 60% wartości należnej, natomiast 40 indukcji u chorych z FEV_1 wynoszącym mniej niż 1 l. Pomimo tego tylko 8% pacjentów doświadczyło nadmiernego zwężenia oskrzeli (spadek $FEV_1 \geq 20\%$) i żaden z nich nie znajdował się w grupie z umiarkowaną czy ciężką obturacją. W badaniu wielośrodkowym także wykazano, że indukcja płwociny jest metodą bezpieczną u chorych na umiarkowaną i ciężką postać astmy oskrzelowej, przy czym obserwowano obniżenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej powyżej 20% w porównaniu z wartością FEV_1 mierzoną po inhalacji β -mimetyku u 14% pacjentów [1]. Wszyscy chorzy odpowiedzieli natychmiast na dodatkową dawkę albuterolu, jak również żaden z pacjentów nie rozwinął opornego na leczenie skurczu oskrzeli. Dotychczas nie opublikowano badania, w którym doszłoby do zgonu lub konieczności hospitalizacji pacjentów poddawanych indukcji płwociny.

W badaniach, w których oceniano wpływ indukowania płwociny na parametry czynnościowe układu oddechowego u chorych na POChP, obserwowano nieco większy spadek FEV_1 w czasie inhalacji roztworu chlorku sodu, ponieważ nawet przy zastosowaniu nebulizatora o niskiej wydajności (0,4 ml/minutę) spadek ten wyniósł 19,5% w badaniu Kelly'ego i wsp. [31]. Natomiast w badaniu, w którym stosowano nebulizator o wydajności 2,4 ml/minutę, średnia zmiana FEV_1 wyniosła 10,7% w porównaniu z wartością wyjściową mierzoną po premedykacji salbutamolem [10].

Pomimo że odwracalna obturacja nie jest cechą charakterystyczną chorób śródmiąższowych płuc, obecny protokół zaleca podanie β -mimetyku w celu uniknięcia jakichkolwiek niepożądanych reakcji spowodowanych inhalacją stężonego roztworu chlorku sodu [32]. Przedmiotem zainteresowania przeprowadzonego przez autorów niniejszego artykułu badania była ocena ryzyka wystąpienia skurczu oskrzeli w następstwie indukowania płwociny u osób z chorobami śródmiąższowymi płuc i z tego powodu zdecydowano się nie stosować le-

ków rozszerzających oskrzela w premedykacji. Ponadto zarówno w badaniach, w których stosowano β -mimetyk przed indukcją płwociny [19, 33], jak i w tych, w których indukcję prowadzono bez leku rozszerzającego oskrzela [20, 21, 34], nie stwierdzano objawów niepożądanych, a inhalacja hipertonicznego roztworu chlorku sodu była dobrze tolerowana przez osoby z różnymi chorobami śródmiąższowymi płuc. Jednak w żadnym z doniesień bezpieczeństwo stosowania tej metody nie zostało poddane szczegółowej ocenie u chorych na sarkoidozę, AZPP czy SWP. Poza chorobami obturacyjnymi jedynie w publikacji Beeha i wsp. [35], w której zaprezentowano analizę składu komórkowego indukowanej płwociny u chorych po przeszczepieniu płuc bez zespołu przewlekłego odrzucania przeszczepu lub z nim, przedstawiono wyniki oceny bezpieczeństwa metody. W badanej grupie chorych autorzy nie stwierdzili spadku FEV_1 powyżej 20% w porównaniu z wartością wyjściową, a średnia zmiana FEV_1 po indukcji płwociny wyniosła -37 ml. W przeprowadzonym przez autorów badaniu, podobnie jak w innych publikacjach dotyczących chorób śródmiąższowych płuc, u żadnego pacjenta nie obserwowano poważnych działań niepożądanych wymagających przedwczesnego zakończenia indukcji płwociny. Ponadto w czasie 20-minutowej indukcji płwociny u żadnego pacjenta nie stwierdzono spadku FEV_1 większego lub równego 20% w odniesieniu do wartości wyjściowej przed badaniem, pomimo że nie podawano przed nebulizacją β -mimetyku. U większości chorych obserwowano spadek wartości FEV_1 i w grupie chorych, u których wystąpiło obniżenie tego parametru, średni maksymalny spadek FEV_1 — definiowany, jako maksymalne obniżenie FEV_1 po którymkolwiek cyklu inhalacji — wyniósł 6,3%. Co więcej, u niektórych pacjentów nie obserwowano spadku, lecz nawet wzrost wskaźników badań czynnościowych w porównaniu z wartościami wyjściowymi i dlatego w całej grupie chorych średnia zmiana FEV_1 po 20 minutach inhalacji wyniosła jedynie -90 ml (tj. $-2,96\%$). Ponadto u stosunkowo niewielkiego odsetka chorych (15%) obserwowano spadek FEV_1 większy lub równy 10% w odniesieniu do wartości wyjściowej, natomiast nigdy nie przekroczył on 20%. W badaniu, w którym oceniano bezpieczeństwo i skuteczność indukcji płwociny za pomocą nebulizatora ultradźwiękowego o małej wydajności (0,9 ml/minutę) u chorych na astmę, różne schorzenia płuc (m.in. u 4 chorych na sarkoidozę) i wśród osób bez objawów ze strony układu oddechowego, stwierdzono podobny odsetek indukcji (16%) powodujących spadek FEV_1 powyżej 10%. Również w grupie chorych na róż-

ne schorzenia płuc odnotowano zbliżoną do obserwowanej przez autorów zmianę FEV₁ po ostatnim cyklu indukcji (-2,84% vs. -2,96% w badaniu autorów) [2]. Natomiast średni maksymalny spadek FEV₁ był nieco niższy zarówno wśród chorych na astmę oskrzelową (5,4%), różne schorzenia płuc (4,3%), jak również w grupie zdrowych osób (2,6%) niż w ocenianej przez autorów grupie pacjentów ze śródmiąższowymi chorobami płuc (6,3%). W czasie procedury indukcji plwociny, podobnie jak w badaniu Bhowmika i wsp. [14], po kolejnych cyklach inhalacji mierzono także natężoną pojemność życiową płuc (FVC), której wartość uległa obniżeniu w zakresie podobnym do FEV₁.

Bezpieczeństwo indukowania plwociny wrosłoby w przypadku identyfikacji parametrów, które przepowiedziałyby reakcję bronchospastyczną w odpowiedzi na inhalację stężonego roztworu soli. W analizowanej przez autorów grupie chorych na śródmiąższowe choroby płuc, podobnie jak w pracy Huntera i wsp. [2], nie wykazano związku między spadkiem FEV₁ a wartością wyjściową FEV₁, jak również rodzajem choroby śródmiąższowej płuc czy paleniem tytoniu lub niepaleniem. Badanie indukowanej plwociny było zatem bezpieczne zarówno u chorych na sarkoidozę, jak i chorych na samoistne włóknienie płuc i alergiczne zapalenie pęcherzyków płucnych.

W stosunkowo nielicznych pracach oceniano zmiany wysycenia hemoglobiny tlenem w czasie indukowania plwociny. Wyniki przeprowadzonych badań są nieco rozbieżne i wydają się częściowo zależeć od sposobu monitorowania saturacji w czasie zabiegu, jak również od czasu trwania inhalacji. Castagnaro i wsp. [7], dokonując ciągłego pomiaru saturacji w czasie trwającej 30 minut inhalacji stężonego roztworu chlorku sodu, stwierdzili istotny spadek utlenowania krwi w 3 ocenianych grupach: chorych na astmę (6%), osób palących tytoń (5,3%) i zdrowych ochotników (6%). Natomiast Sutherland i wsp. [3] w czasie 12-minutowej inhalacji 3-procentowego lub izotonicznego roztworu chlorku sodu u chorych na umiarkowaną i ciężką postać POChP nie stwierdzili żadnej zmiany saturacji (saturacja przed indukcją i po niej wyniosła 93 ± 1%). W innych pracach, w których oceniano wysycenie hemoglobiny tlenem w kilku punktach czasowych w czasie indukcji plwociny, obserwowano jedynie niewielki spadek saturacji (0,63%) w czasie zabiegu, chociaż wartość ta była statystycznie istotna [14, 31]. W przeprowadzonym przez autorów badaniu indukowania plwociny u pacjentów z chorobami śródmiąższowymi płuc także obserwowano niewielki spadek saturacji w czasie

20-minutowej inhalacji 5-procentowego roztworu chlorku sodu (0,76%), chociaż — podobnie do wspomnianych wyżej doniesień — zmiana ta była statystycznie istotna. Znaczną desaturację (≥5%) stwierdzono jedynie u 2 chorych spośród 42 pacjentów, u których oceniano saturację. Ponadto wykazano słabą ujemną korelację (będącą na granicy istotności statystycznej) między spadkiem saturacji po 20 minutach inhalacji a saturacją wyjściową. Wskazuje to na potrzebę monitorowania wysycenia hemoglobiny tlenem w czasie indukcji plwociny — zwłaszcza u pacjentów, u których przed badaniem stwierdzono obniżoną saturację.

Na podstawie przeprowadzonej oceny bezpieczeństwa metody indukowania plwociny u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc wydaje się, że pacjenci ci dobrze tolerują trwającą 20 minut inhalację roztworu chlorku sodu o stosunkowo wysokim stężeniu, nawet bez premedykacji β-mimetykiem. Nie obserwowano bowiem ani subiektywnych (duszność, świszczący oddech, nasilony kaszel), ani obiektywnych (spadek FEV₁ ≥ 20%) cech nadmiernej obturacji drzewa oskrzelowego wśród badanych pacjentów. Ponadto u większości badanych doszło jedynie do niewielkiego obniżenia saturacji w czasie całej procedury indukcji, co było zjawiskiem przejściowym i szybko samoistnie ustępującym. Niewątpliwie w czasie indukowania plwociny należy monitorować czynność układu oddechowego poprzez wykonywanie spirometrii oraz pomiar saturacji u pacjentów z śródmiąższowymi chorobami płuc, podobnie jak u chorych na astmę czy POChP.

Wnioski

Indukowanie plwociny jest metodą bezpieczną i dobrze tolerowaną przez osoby z chorobami śródmiąższowymi płuc. W czasie indukcji plwociny nie stwierdzono ani subiektywnych, ani obiektywnych cech nadmiernej obturacji oskrzeli wśród badanych osób. Ponadto u większości pacjentów doszło jedynie do niewielkiego obniżenia saturacji w czasie całej procedury indukcji.

Piśmiennictwo

1. Fahy J.V., Boushey H.A., Lazarus S.C. i wsp. Safety and reproducibility of sputum induction in asthmatic subjects in multicenter study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 163: 1470–1475.
2. Hunter C.J., Ward R., Woltmann G., Wardlaw A.J., Pavord I.D. The safety and success rate of sputum induction using a low output ultrasonic nebuliser. *Respir. Med.* 1999; 93: 345–348.
3. Sutherland E.R., Pak J., Langmack E.L., Silkoff P.E., Martin R.J. Safety of sputum induction in moderate-to-severe chronic obstructive pulmonary disease. *Respir. Med.* 2002; 96: 482–486
4. Wark P.A.B., Simpson J.L., Hensley M.J., Gibson P.G. Safety of sputum induction with isotonic saline in adults with acute severe asthma. *Clin. Exp. Allergy* 2001; 31: 1745–1753.

5. Brightling C.E., Monterio W., Green R.H. i wsp. Induced sputum and other outcome measures in chronic obstructive pulmonary disease: safety and repeatability. *Respir. Med.* 2001; 95: 999–1002.
6. Ten Brinke A., de Lange C., Zwinderman A.H., Rabe K.F., Sterk P.J., Bel E.H. Sputum induction in severe asthma by a standardized protocol. Predictors of excessive bronchoconstriction. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001; 164: 749–753.
7. Castagnaro A., Chetta A., Foresi A., D'Ippolito R., Malorgio R., Olivieri D. Effect of sputum induction on spirometric measurements and arterial oxygen saturation in asthmatic patients, smokers, and healthy subjects. *Chest* 1999; 116: 941–945.
8. De la Fuente F.T., Romagnoli M., Godard P., Bousquet J., Chanez P. Safety of inducing sputum in patients with asthma of varying severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1127–1130.
9. Makris D., Tzanakis N., Moschandreas J., Siafakas N.M. Dyspnea assessment and adverse events during sputum induction in COPD. *BMC Pulmonary Medicine* 2006; 6: 17.
10. Ryttilä P.H., Lindqvist A.E., Laitinen L.A. Safety of sputum induction in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 1116–1119.
11. Vlachos-Mayer H., Leigh R., Sharon R.F., Hussack P., Hargreave F.E. Success and safety of sputum induction in the clinical setting. *Eur. Respir. J.* 2000; 16: 997–1000.
12. Pizzichini E., Pizzichini M.M.M., Leigh R., Djukanovic R., Sterk P.J. Safety of sputum induction. *Eur. Respir. J.* 2002; 20, (supl. 37): 9s–18s.
13. Wong H.H., Fahy J.V. Safety of one method of sputum induction in asthmatic subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997; 156: 299–303.
14. Bhowmik A., Seemungal T.A.R., Sapsford R.J., Devalia J.L., Wedzicha J.A. Comparison of spontaneous and induced sputum for investigation of airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1998; 53: 953–956.
15. Tsoumakidou M., Tzanakis N., Siafakas N.M. Induced sputum in the investigation of airway inflammation of COPD. *Respir. Med.* 2003; 97: 863–871.
16. Amishima M., Munakata M., Ohtsuka Y. i wsp. Dairy farmers have increased methacholine bronchial responsiveness independent of sensitization to mold antigens. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 151: 1794–1798.
17. Laitinen L.A., Haahtela T., Kava T., Laitinen A. Non-specific bronchial reactivity and ultrastructure of the airway epithelium in patients with sarcoidosis and allergic alveolitis. *Eur. J. Dis. (supl.)* 1983; 131: 267–284.
18. Niimi T., Tomita H., Sato S. i wsp. Bronchial responsiveness and angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in sarcoidosis patients. *Chest* 1998; 114: 495–499.
19. Antoniou K.M., Alexandrakis M., Tzanakis N. i wsp. Induced sputum versus bronchoalveolar lavage fluid in the evaluation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 2005; 72: 32–38.
20. D'Ippolito R., Chetta A., Foresi A. i wsp. Induced sputum and bronchoalveolar lavage from patients with hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Med.* 2004; 98: 977–983.
21. D'Ippolito R., Foresi A., Chetta A. i wsp. Induced sputum in patients with newly diagnosed sarcoidosis. *Chest* 1999; 115: 1611–1615.
22. Hunninghake G.W., Costabel U., Ando M. i wsp. ATS/ERS/WASOG statement on sarcoidosis. American Thoracic Society/European Respiratory Society/World Association of Sarcoidosis and Granulomatous Disorders. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 1999; 16: 149–173.
23. Lynch J.P., White E.S. Pulmonary sarcoidosis. *Eur. Respir. Mon.* 2005; 32: 105–129.
24. American Thoracic Society. Respiratory health hazards in agriculture. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 158: S1–S76.
25. Hartman T.E. The HRCT features of extrinsic allergic alveolitis. *Seminars Respir. Crit. Care Med.* 2003; 24: 419–425.
26. American Thoracic Society and European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: 277–304.
27. American Thoracic Society, European Respiratory Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2000; 161: 646–664.
28. Pin I., Gibson P.G., Kolendowicz R. i wsp. Use of induced sputum cell counts to investigate airway inflammation in asthma. *Thorax* 1992; 47: 25–29.
29. Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995; 152: 1107–1136.
30. Moczko J.A., Bręborowicz G.H., Tadeusiewicz R. *Statystyka w badaniach medycznych*. Springer PWN, Warszawa 1998.
31. Kelly M.G., Brown V., Martin S.L., Ennis M., Elborn J.S. Comparison of sputum induction using high-output and low-output ultrasonic nebulizers in normal subjects and patients with COPD. *Chest* 2002; 122: 955–959.
32. Fireman E., Lerman Y. Possible future of induced sputum in interstitial lung disease. *Eur. Respir. J.* 2000; 15: 240–242.
33. Moodley Y.P., Dorasamy T., Venketasamy S., Naicker V, Lalloo U.G. Correlation of CD4/CD8 ratio and TNF α levels in induced sputum with bronchoalveolar lavage fluid in pulmonary sarcoidosis. *Thorax* 2000; 55: 696–699.
34. Fireman E., Topilsky I., Greif J. i wsp. Induced sputum compared to bronchoalveolar lavage for evaluating patients with sarcoidosis and non-granulomatous interstitial lung disease. *Respir. Med.* 1999; 93: 827–834.
35. Beeh K.M., Kornmann O., Lill J., Buhl R. Induced sputum cell profiles in lung transplant recipients with or without chronic rejection: correlation with lung function. *Thorax* 2001; 56: 557–560.