

Sprawozdanie z Kongresu *European Respiratory Society* w Wiedniu, 12–16 września 2009 roku

Report from an annual Congress of the European Respiratory Society, Vienna, 12–16 September 2009

Pneumonol. Alergol. Pol. 2010; 78, 1: 83–99

Kongres Europejskiego Towarzystwa Płucnego (ERS) w Wiedniu w liczbach

Dariusz Ziara

W 2009 roku po raz kolejny został pobity rekord liczby czynnych uczestników Kongresu Europejskiego Towarzystwa Płucnego (ERS, *European Respiratory Society*) — zarejestrowano 18 719 osób.

Wzięło w nim aktywny udział aż 262 Koleżanek i Kolegów z Polski. Biorąc pod uwagę liczbę aktywnych uczestników, Polska uplasowała się na 18. miejscu, wyprzedzając Czechy i Rosję, ale ustępując miejsca Rumunii i Indiom. Najwięcej uczestników Kongresu przyjechało z Niemiec, Wielkiej Brytanii i Włoch. Z Polski napłynęło do prezentacji 119 streszczeń prac oryginalnych, z których ostatecznie 104 zaakceptowano do prezentacji plakatowych i ustnych.

Obecnie ERS liczy 9894 członków, z czego 170 pochodzi z Polski. Biorąc pod uwagę liczbę członków, Polska lokuje się na 19. miejscu. Warto wymienić kraje, które są najliczniej reprezentowane w ERS: Wielka Brytania, Niemcy, Turcja, Holandia, Włochy, Stany Zjednoczone, Francja, Rosja, Szwajcaria, Rumunia, Grecja, Hiszpania, Indie, Belgia, Brazylia, Japonia, Szwecja, Australia i Polska na 19. pozycji, a Kanada na 20.

Wielkim wyróżnieniem dla Polski było wybranie na Kongresie w Wiedniu koleżanki Joanny Chorostowskiej-Wynimko z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie na członka zarządu ERS na 3-letnią kadencję.

Informacje na temat wszelkich form działania, przyznawanych stypendiach, stażach, możliwości publikacji oraz deklaracje członkowskie i opłaty z tytułu przynależności do ERS można bez trudu znaleźć na stronie internetowej ERS, tj. <http://dev.ersnet.org/>

Gorąco zachęcam Koleżanki i Kolegów pulmonologów do wstępowania do ERS i aktywnego uczestnictwa w pracach towarzystwa.

e-mail: zioradar@wp.pl

Badania czynnościowe płuc

Piotr Boros

Badania czynnościowe podczas każdego Kongresu ERS stanowią istotny element programu. Wynika to choćby z faktu, że są jednym z podstawowych narzędzi w pracach o charakterze epidemiologicznym. Coraz szersze ich zastosowanie zrodziło także potrzebę pewnego rodzaju unifikacji i standaryzacji. Także Wiedniu problematyka badań czynnościowych układu oddechowego znalazła swoje istotne miejsce w programie naukowym. Jeszcze przed rozpoczęciem sesji naukowych odbyły się kursy doskonalące, w których tematyka ta była obecna. Należy tu wymienić kurs dedykowany pediatrom zajmującym się chorobami płuc „PG11 Badania czynnościowe płuc w pediatrii — kurs interaktywny”, a także kurs „PG17 Badania wysiłkowe w ocenie pacjenta chorego na chorobę płuc” adresowany do osób zainteresowanych tym tematem. Warto odnotować także fakt, że w jednym ze szkoleń „PG6 *Core Curriculum Postgraduate Course: Jak zmniejszyć ciężar POChP*” przewodniczącym kursu i wykładowcą omawiającym zagadnienia badań czynnościowych w aspekcie roli spirometrii w aktywnym wykrywaniu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) był prof. Jan Zieliński z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie. Rolę poradnictwa antynikotynowego w profilaktyce i leczeniu POChP omówiła dr Elżbieta Puścińska, także z Instytutu.

Chronologicznie, jako pierwsza odbyła się sesja doniesień ustnych zatytułowana *Lung function testing: between spirometry and structured light plethysmography*, podczas której zaprezentowano nowe techniki, które mogą mieć znaczenie u osób słabo współpracujących, a także już znane, ale w innych zastosowaniach (np. spirometrycznie standaryzowana tomografia komputerowa).

Następnie odbyło się sympozjum poświęcone bardzo istotnemu z praktycznego punktu widzenia problemowi dotyczącemu podróży lotniczych chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego *Respiratory problems for patients: the traveling respiratory patient*. Jest to problem, z którym będziemy spotykać się coraz częściej (starzejące się społeczeństwo, wzrastający odsetek chorych na przewlekłe choroby układu oddechowego, większa mobilność, rosnąca popularność podróży lotniczych i łatwiejszy dostęp do nich). W trakcie sympozjum omówiono zagadnienia patofizjologii krótkotrwałego przebywania na dużej wysokości (uwzględniając specyfikę klimatyzowanej kabiny samolotu pasażerskiego). Zaprezentowano także schemat postępowania diagnostycznego umożliwiającego ocenę ryzyka wystąpienia niepożądanych objawów podczas długotrwałych lotów samolotem. Bardzo ważne miejsce w tym schemacie zajmuje test hipoksemiczny pozwalający na ocenę możliwości adaptacyjnych organizmu oraz subiektywnej reakcji chorego na warunki, które mogą wystąpić podczas lotu.

Sesja doniesień ustnych zatytułowana *Exciting studies with old and new lung function tests* dotyczyła w głównej mierze badań u dzieci. Na uwagę zasługiwało doniesienie poświęcone badaniu wartości referencyjnych dla DL_{CO} w tej grupie wiekowej.

Ze względu na coraz powszechniejsze stosowanie badań czynnościowych ważna jest jakość tych badań, szczególnie jeśli chcemy porównywać wyniki badań między ośrodkami lub śledzić ich dynamikę w czasie. Tematyce jakości badań poświęcono aż trzy sesje. W pierwszej z nich, zatytułowanej *Quality control in lung function and new developments*, prezentowano doświadczenia z dużych badań klinicznych, gdzie kontrolowano jakość, oraz badań populacyjnych, w których możliwa była ocena parametrów jakościowych (akceptowalność techniczna, prawidłowe kryteria początku i końca manewrów, powtarzalność wyników). Sesja posłużyła wymianie doświadczeń i pokazała, jak ważna jest kontrola jakości, oraz to, że możliwe jest utrzymanie wysokiego standardu jakości, nawet w badaniach o szerokim zasięgu. Kolejna sesja plakatowa zatytułowana *Accuracy in*

lung function testing odbyła się z polskim akcentem (jednym z prowadzących był prof. Waldemar Tomalak z Rabki). Jednym z ciekawych problemów omawianych w kilku doniesieniach była ocena wyników szkolenia personelu zaangażowanego w badania czynnościowe i jego wpływ na uzyskiwane wyniki. Odbyła się też sesja poświęcona problematyce standaryzacji oraz akredytacji pracowni wykonujących badania czynnościowe (*Quality and accreditation in lung function*). Przedstawiono wyniki wskazujące na potrzebę ciągłego szkolenia oraz stałego monitorowania i nadzoru jakościowego w pracowniach badań czynnościowych. Zaprezentowano także wyniki programu akredytacyjnego w Nowej Zelandii i Australii, gdzie akredytacji poddała się prawie połowa ośrodków oferujących swoje usługi tamtejszemu systemowi ochrony zdrowia. Program o podobnym charakterze istnieje także w Polsce, ale niestety jest mało popularny.

Podczas Kongresu miało miejsce wydarzenie, które może mieć bardzo istotne implikacje praktyczne w przyszłości. Od wielu lat podkreśla się brak spójności systemów wartości należnych, do których odnosimy uzyskane u pacjentów wyniki badań spirometrycznych. Podczas Kongresu odbyło się spotkanie grupy naukowców biorących udział w inicjatywie stworzenia właściwego zestawu wartości należnych dla wyników badań czynnościowych (*Meeting to discuss the project which is designed to improve lung function reference equations*). Polskę reprezentował prof. Waldemar Tomalak z Rabki.

Oprócz sesji o tematyce *stricte* czynnościowej odbyły się także inne, podczas których prezentowano dane niezwykle istotne z punktu widzenia oceny czynności płuc u człowieka. Mowa tu o wynikach dużych badań populacyjnych pokazujących zmiany funkcji płuc z wiekiem u ludzi zdrowych i narażonych na czynniki toksyczne (sesja *Natural history of COPD*, w której zaprezentowano wyniki badania kohortowego z Framingham). Ciekawe były także doniesienia pokazujące różnice w klasyfikacji wyniku w zależności od przyjętego kryterium diagnostycznego, przekładające się na zmiany we wskaźnikach częstości występowania chorób (np. POChP). Ma to bardzo istotne znaczenie z punktu widzenia na przykład obciążenia finansowego systemu ochrony zdrowia (np. nadrozpoznawalność POChP może implikować niepotrzebny i nieefektywny wzrost kosztów leczenia osób, które są zdrowe).

Mimo że nie zaszły żadne rewolucyjne zmiany w technikach badań czynnościowych układu oddechowego i od wielu lat posługujemy się tymi

samymi, choć coraz doskonalszymi metodami, nie można mówić o zmierzchu tej dziedziny. Można nawet odnieść wrażenie, że doszło do pewnego rodzaju renesansu za sprawą upowszechnienia tych badań i dążenia do ich doskonalenia w procesach standaryzacji i poprawy kontroli jakości. Wszystko to w celu uzyskania możliwie najbardziej wiarygodnych wyników, zwłaszcza w badaniach o charakterze epidemiologicznym.

e-mail: piotr.boros@gmail.com

Czy można uzyskać kontrolę astmy?

Ryszarda Chazan

Astma i przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) to dwie choroby zapalne przebiegające z obturacją dróg oddechowych, które stanowią ogólnoswiatowy problem zdrowotny.

Podstawowe grupy leków w obu schorzeniach stanowią leki rozkurczowe oraz kortykosteroidy, jednak udział poszczególnych grup leków jest różny w obu chorobach. U chorych na astmę pierwszą linię leczenia stanowią kortykosteroidy, w POChP — leki rozkurczowe. W miarę nasilania się stopnia ciężkości choroby u chorych na astmę dołącza się leki rozkurczowe, a u chorych na POChP kortykosteroidy. Jednak mimo podobnych grup stosowanych leków, cele, które zamierzamy osiągnąć u chorego na astmę i POChP, są różne. U chorych na astmę dążymy przede wszystkim do zmniejszenia nasilenia procesu zapalnego i osiągnięcia kontroli choroby, natomiast u chorych na POChP do zahamowania progresji choroby.

U chorych na astmę, u których nie udaje się uzyskać kontroli za pomocą kortykosteroidów wziewnych (wGKS), wszystkie wytyczne światowych towarzystw naukowych zalecają terapię skojarzoną: wGKS plus długodziałający β_2 -mimetyk (LABA, *long-acting beta agonist*). U chorych na POChP przydatność tej terapii budzi ciągle wątpliwości, chociaż wyniki wielu badań klinicznych wykazały, że po dodaniu wGKS do LABA uzyskiwano większą redukcję objawów oraz poprawę wyników badań czynnościowych układu oddechowego.

U znacznego odsetka chorych na astmę, mimo zalecania leków wedle obowiązujących standardów, ciągle nie uzyskuje się dostatecznej kontroli choroby.

Na Kongresie ERS w Wiedniu na wielu sesjach dyskutowano różne aspekty tego zjawiska. Jedną z ciekawszych, którą prowadził prof. Bousquet z Montpellier, była sesja „Jak poprawić leczenie chorych z chorobami układu oddechowego: odpowiedzią jest leczenie za pomocą kombinacji”^{*}.

Profesor Partridge z *Imperial College* w Londynie w swoim wykładzie zwrócił uwagę na wzrastającą tendencję zmian proporcji zachorowań w krajach rozwiniętych z ostrych chorób zakaźnych na przewlekłe choroby układu oddechowego, takie jak astma, POChP, obturacyjny bezdech podczas snu czy choroby śródmiąższowe. Ta sytuacja wymusza zmianę zachowań wobec pacjenta. Należy położyć duży nacisk na działania, które zwiększą przestrzeganie zaleceń lekarskich, poprawią długoterminową opiekę, zintensyfikują edukację w zakresie samodzielnego dostosowania leczenia przez chorego. Takie zachowania wymagają zmiany postaw personelu medycznego. Największe problemy to brak czasu dla chorego, odległe terminy wizyt kontrolnych, które opóźniają rozpoznanie i leczenie, oraz leczenie niedostosowane do potrzeb i przebiegu choroby.

Pacjenci często nie rozumieją istoty swojej choroby, a to jest jedna z głównych przyczyn zaniedbania przewlekłej terapii. Bardzo ważna jest budowa zaufania lekarz-pacjent, wówczas chory chętniej akceptuje konieczność przewlekłego stosowania leków. Istotne jest również przedstawienie istoty choroby na poziomie możliwym do zrozumienia przez chorego oraz zastosowanie terapii dostosowanej do stylu jego życia, co znacznie zwiększa szanse na stosowanie się do zaleceń.

Profesor Eric Bateman z Cape Town (Republika Południowej Afryki) mówił o zmianach w podejściu do kontroli astmy, które w ostatnich latach znajdują odzwierciedlenie w międzynarodowych wytycznych.

Poprawa skuteczności leczenia, poznanie oczekiwań chorego, coraz większe zrozumienie, że pacjenci są różni, a choroba ma odmienne fenotypy, często o innych przyczynach i inaczej odpowiadające na leczenie, zweryfikowały dotychczasowe cele leczenia. Zmieniono definicję kontroli choroby, rozwinęły się metody pomiaru tej kontroli. Znacznie większy nacisk kładzie się dzisiaj na kliniczną kontrolę choroby, a nie na stopień ciężkości opierający się na wykładnikach zapalenia.

Wyniki ostatnich badań potwierdzają przydatność prostych testów opierających się na nasileniu objawów choroby również w przewidywaniu ryzyka zaostrzeń. Zgodnie z raportem *ATS/ERS Task Force* u większości chorych obserwuje się liniową zależność między nasileniem objawów i eozynofilowym zapaleniem, dlatego w większości przypadków można zrezygnować z inwazyjnych metod oceny procesu zapalnego.

Jednak w trudnej do leczenia postaci astmy, często o różnym fenotypie związanym z otyłością, nałogiem palenia, chorobami współistniejącymi

^{*}sesja sponsorowana

i zależnym od wieku chorego, nie ma prostej zależności między procesem zapalnym a objawami. Chorzy ci często nie odpowiadają w należnym stopniu na standardowe leczenie kortykosteroidami. Profesor Bateman zwracał też uwagę na ścisły związek kontroli choroby z przestrzeganiem przez chorego zaleceń, zwłaszcza w okresie, kiedy choroba jest dobrze kontrolowana.

Profesor Dirkje Postma z Uniwersytetu w Groningen w Holandii podkreślała, że skuteczność leczenia w znacznym stopniu zależy od dystrybucji leku w układzie oddechowym. Przypomniała, że proces chorobowy w astmie dotyczy zarówno centralnych, jak i dystalnych dróg oddechowych, dlatego bardzo ważna przy doborze terapii jest znajomość dystrybucji leków i stosowanie tych, które są deponowane i w centralnych, i w obwodowych oskrzelach. Zwróciła też uwagę na zalety kombinacji *extrafine* beclometasone/formoterol (BDP/F) MDI, która umożliwia optymalną dystrybucję leku. Wyniki badań scyntygraficznych wykazały, że depozycja leku u zdrowych osób wyniosła 34%, u chorych na astmę 31%, a u chorych na POChP 33%. W centralnych drogach oddechowych znalazło się 66% leku, a w obwodowych — 34%.

Kombinacja BDP/F zawiera delikatne cząsteczki *extrafine* o średnicy aerodynamicznej MMAD-1,1 mm (*mass median aerodynamic diameter*) uzyskane technologią Modulite. W związku z tym, że tak emitowane cząsteczki osiągają dużą depozycję w płucach, nominalna uwalniana dawka beklometazonu w jednym wzięciu została zmniejszona z 250 mg do 100 mg, co powoduje, że do organizmu dostaje się mniejsza dawka inhalowanego steroidu.

Profesor Peter Barnes z Narodowego Instytutu Serca i Płuc w Londynie przedstawił wyniki badania Paggiaro i wsp. opublikowane w 2008 r., w którym wykazano większą poprawę wyników badań czynnościowych po leczeniu BDP 100 mg/F6 mg MDI 2 razy dziennie w porównaniu z kombinacją flutykazon/salmeterol 125 mg/25 mg 2 razy dziennie. Ta różnica utrzymywała się również po 12 tygodniach leczenia. Profesor Barnes przedstawił też wyniki badania, które opublikowali Huchon i wsp. w *Respiratory Medicine* w 2009 r., które wykazały, że kombinacja BDP/F 400 mg/24 mg powodowała lepszą kontrolę objawów niż leki niezawierające cząsteczek *extrafine*, które podawano z dwóch oddzielnych inhalatorów w dawkach BDP 1000 mg oraz formoterol 24 mg.

Kombinacja zawierająca beklometazon z formoterolem, w przeciwieństwie do dotychczas stosowanych połączeń leków flutykazon/salmeterol

oraz budezonid/formoterol, nie jest w Polsce rekomendowana przez wytyczne postępowania w astmie i chorobach płuc.

Bardzo interesująca była również sesja poświęcona problemom astmy u dzieci „Astma dziecięca: o czym milczą wytyczne”, w której przedstawiono wyniki najnowszego badania kontroli astmy u dzieci *Room to Breathe*, przeprowadzonego w 2008 roku w 15 krajach świata przy wsparciu firmy Nycomed. Wiadomo, że zachorowanie na astmę wpływa negatywnie na życie dziecka, ogranicza jego codzienną aktywność, jest również powodem niepokoju rodziców. W związku z tym lekarz powinien nie tylko rozpoznać chorobę i zastosować skuteczne leczenie, ale także przewyciężyć obawy rodziców związane z długoletnią terapią, uzyskać dobrą współpracę w procesie leczenia, w tym poprawne stosowanie leków wziewnych.

Liczba zachorowań na astmę u dzieci na całym świecie nadal rośnie. Znaczny jest stale odsetek astmy niekontrolowanej (ok. 56%). Astma dziecięca przebiega zwykle sezonowo, jednak mimo pozornie dobrej odpowiedzi na leczenie — wciąż utrzymuje się bardzo wysoki odsetek hospitalizacji.

Za najskuteczniejsze leki pierwszego rzutu powszechnie uznaje się wGKS w małych dawkach. Potwierdziły to wyniki licznych badań prowadzonych zgodnie z zasadami medycyny opartej na faktach (EBM, *evidence-based medicine*). Ciągłe nie udaje się jednak pokonać obawy rodziców przed odległymi skutkami leczenia, co przyczynia się do obniżenia *compliance* przyjmowania zaleconego leczenia.

W 2008 roku przy użyciu kwestionariusza przeprowadzono pierwsze badanie oceny stopnia kontroli astmy u dzieci, w którym respondentami byli nie tylko rodzice (1284 osoby), ale również dzieci w wieku 4–15 lat (943 osoby) (*Room to Breathe survey*). Dzieci pytano o samopoczucie w chorobie, rozumienie leczenia, wpływ choroby na codzienną aktywność, natomiast rodziców — o opinie na temat przebiegu choroby dziecka, ich obawy, wpływ choroby dziecka na własne zachowania, poglądy na leczenie. Wyniki badania, które oczekują na publikację, wykazały, że ankietowane dzieci miały w ciągu roku średnio 13 łagodnych i 6 ciężkich napadów astmy, a 23% z nich przynajmniej raz w ciągu ostatniego roku korzystało ze szpitalnej pomocy doraźnej. U 18% dzieci astma spowodowała, że czuli się inni niż ich rówieśnicy, a 10% twierdziło, że z powodu choroby byli prześladowani przez rówieśników. Dla 33% dzieci astma była przeszkodą dla większej aktywności fizycznej lub uprawiania sportu.

Na podstawie danych zebranych od rodziców i dzieci okazało się, że astma była kontrolowana tylko u 35% ankietowanych dzieci (ocena na podstawie wywiadów od rodziców i dzieci). U 23% dzieci przynajmniej raz w tygodniu występowały objawy astmy w ciągu dnia, a 17% przynajmniej raz w tygodniu miało objawy nocne (w Wielkiej Brytanii aż 26%). Istniała znaczna rozbieżność między aktualną kontrolą astmy ocenianą na podstawie zgłaszanych objawów (C-ACT, *Child-Asthma Control Test*) a oceną nasilenia choroby u dziecka przez rodziców. Według C-ACT astma była niekontrolowana u 73% dzieci, zaś w ocenie rodziców 73% dzieci miało astmę łagodną lub epizodyczną. Regularne stosowanie wGKS zalecono u 63% spośród badanych dzieci, jednak aż 57% rodziców zgłaszało obawy i zastrzeżenia związane z ich długotrwałym ich podawaniem. Większość dzieci — mimo zaleceń — nie otrzymywała kortykosteroidów przez spejser.

Problemy z prawidłowym przebiegiem leczenia astmy u dzieci najlepiej odzwierciedla powiedzenie *Doctors prescribe, parents decide* („Lekarze przepisują, rodzice decydują”) — rodzice często modyfikują zalecenia lekarza, opierając się na subiektywnych wyobrażeniach o chorobie, o stopniu zagrożenia dziecka oraz o zaleconych lekach.

Na zakończenie sesji prof. Pedersen z Uniwersytetu Odense w Danii omówił zasady doboru wGKS w leczeniu astmy u dzieci. Podobnie jak u dorosłych leki te są zalecane jako terapia pierwszego rzutu, a celem leczenia jest uzyskanie kontroli choroby. Wszystkie dostępne wGKS mogą, w dawkach klinicznie równoważnych, tak samo skutecznie kontrolować objawy astmy. Różnica między cząsteczkami steroidów (i postęp w tej dziedzinie) dotyczy aspektu bezpieczeństwa leczenia.

Na podstawie wyników wcześniejszych badań wiadomo było, że cyklozolid poprawia czynność płuc i zmniejsza nasilenie objawów astmy, a także zmniejsza zapotrzebowanie na leki przyjmowane doraźnie przez dorosłych i młodocianych chorych na astmę o różnym stopniu ciężkości. Profesor Pedersen przedstawił przegląd wyników badań cyklozolidu u dzieci w wieku powyżej 6. roku życia. W tej grupie wiekowej cyklozolid wykazał w badaniach kontrolowanych placebo skuteczność w uzyskaniu i utrzymaniu kontroli astmy. W badaniach porównawczych z flutykazonem dowiedziono, że cyklozolid jest równie skuteczny (w takich samych dawkach wagowych), ale w odróżnieniu od flutykazonu nie wykazuje działań ogólnoustrojowych. Cyklozolid w dawce 160 mg/dobę nie powodował zahamowania tempa wzrostu u dzieci. W badaniach, w których stosowano dawki

do 320 ug/dobę, nie wpływał na szybkość wydłużania kończyn dolnych oraz na czynność osi podwzgórze-przysadka-nadnercza, w przeciwieństwie do flutykazonu podawanego w tych samych dawkach wagowych.

W badaniach u dzieci powyżej 6. roku życia u większości leczonych uzyskano dobrą kontrolę astmy, nie stwierdzając w tym czasie żadnych działań ogólnoustrojowych.

Cyklozolid należy do skutecznych, dobrze tolerowanych leków pierwszego rzutu, które kontrolują przebieg choroby zarówno u dorosłych, jak i dzieci chorych na astmę przewlekłą.

Wydaje się, że prawidłowe rozpoznanie, właściwy dobór leków i stała edukacja pozwalają u większości chorych na uzyskanie dobrej kontroli choroby.

e-mail: rchazan@wum.edu.pl

Gruźlica

Maria Korzeniewska-Koseła

Podobnie jak w poprzednich latach, w wielu badaniach stawiano sobie za cel określenie roli testów opartych na pomiarze interferonu- γ (IGRA, *interferon- γ release assay*) w wykrywaniu latentnego zakażenia *M. tuberculosis* w różnych grupach ryzyka gruźlicy, na przykład u osób, które miały niedawno kontakt z chorymi na gruźlicę, u pracowników ochrony zdrowia i u chorych z zaburzeniami odporności. Przedstawiono także badania sprawdzające, czy testy IGRA mogą pełnić funkcję pomocniczą w wykrywaniu aktywnej gruźlicy i w monitorowaniu leczenia. Podejmowano próby wykrycia antygenów, które pozwolą na odróżnienie zakażenia gruźliczego od choroby. Prezentowano prace, w których analizowano wpływ czynników biologicznych i społecznych na rozwój oraz przebieg gruźlicy. Liczne badania dotyczyły gruźlicy wywołanej przez prątki odporne na leki przeciwpłatkowe — MDRTB i XDRTB; wykrywano czynniki ryzyka rozwoju i szerzenia się gruźlicy wielolekoopornej.

W badaniach stosowano zwykle komercyjne postacie testów mierzących wydzielanie interferonu γ (IFN- γ) z uczulonych limfocytów T po stymulacji antygenami *M. tuberculosis*. Używane antygeny (ESAT-6 i CFP-10, z dodatkowym antygenem TB7.7 stosowanym w QuantiFERON-TB Gold In Tube) są, z nielicznymi wyjątkami, specyficzne dla *M. tuberculosis complex*. Pierwszy z komercyjnych testów IGRA jest oparty na technologii ELISA i mierzy stężenie IFN- γ wydzielanego po inkubacji

pełnej krwi ze specyficznymi antygenami (QuantIFERON-TB Gold [QFT] i QuantiFERON-TB Gold In Tube [QFT-IT]). W drugim z dostępnych testów IGRA zastosowano metodę ELISPOT (*enzyme-linked immunospot assay*) i pomiar liczby limfocytów wydzielających IFN- γ , uwidaczniających się jako zabarwione punkty po inkubacji komórek jednojądrzastych z krwi obwodowej z antygenami (T-SPOT.TB).

Badacze z Borstel w Niemczech wykazali przewagę testu opartego na pomiarze IFN- γ po stymulacji antygenami ESAT-6 i CFP-10 nad próbą tuberkulinową w wykrywaniu latentnego zakażenia *M. tuberculosis*. Test wykonano u 172 osób z otoczenia chorych na gruźlicę płuc z dodatnimi rozmazami płwociny. Odsetek zakażonych był zaskakująco niewielki — 4,2%. Ryzyko dodatniego wyniku T-SPOT.TB okazało się 40,8 razy większe u osób, które były w bliskim, trwającym co najmniej 100 godzin kontakcie z prątkującym chorym niż u osób, których kontakt z chorym był okazjonalny, trwał łącznie mniej niż 100 godzin. Próba tuberkulinowa jest mniej czułym testem: ryzyko konwersji odczynu tuberkulinowego w grupie bliskiego kontaktu było tylko 19,3 razy większe (Strassburg i wsp.). Wynik badania osób, które miały niedawno kontakt z chorymi na gruźlicę, przeprowadzonego w *Collegium Medicum UJ* w Krakowie, wykazał przewagę QFT nad próbą tuberkulinową w wykrywaniu zakażenia gruźliczego w populacji szczepionej BCG. Podobnie jak w badaniu omówionym wcześniej, kontakt z chorymi na gruźlicę mógł nie spowodować wielu nowych zakażeń; odsetek osób zakażonych *M. tuberculosis* wynosił w badanej grupie 26%, a w całej populacji odsetek ten obliczono na 20% (Kruczak i wsp.).

W krajach o dobrej sytuacji epidemiologicznej gruźlicy, gdzie odsetek mieszkańców zakażony prątkiem gruźlicy jest niewielki, QFT może pełnić rolę pomocniczą w rozpoznawaniu aktywnej choroby. Autorzy japońscy wykazali, że wraz z wiekiem chorych rośnie odsetek fałszywie ujemnych wyników QFT. Fałszywie ujemne wyniki IGRA zdarzają się jednak rzadziej niż fałszywie ujemne odczyny tuberkulinowe. U osób powyżej 80. roku życia chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie QFT był dodatni w 79% przypadków, zaś próba tuberkulinowa jedynie w 34% (Kobashi i wsp.). Wprawdzie dodatni wynik IGRA wskazuje na możliwość aktywnej gruźlicy, jednak wynik ujemny nie wyklucza choroby. Fakt ten potwierdził wynik kolejnego badania: 12,5% z 56 chorych na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie miało ujemny wynik QFT, zaś kolejne 25% wynik nieokreślony (Macavei i wsp.). Badacze włoscy i nie-

mieccy współpracujący w ramach TBNET wykazali, że rozpoznanie gruźlicy u chorych z ujemnymi rozmazami płwociny można przyspieszyć, wykonując test T-SPOT.TB na limfocytach uzyskanych podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BAL, *bronchoalveolar lavage*). Czułość i specyficzność IGRA w materiale z BAL w porównaniu z krwią wynosiła 91% v. 92%, zaś specyficzność 79% v. 48%. Amplifikacja kwasów nukleinowych okazała się metodą o małej czułości (29%) dla wykrywania materiału genetycznego prątków gruźlicy w płynie uzyskanym podczas BAL (Jafari i wsp.).

Testy IGRA nie są przydatne do oceny skuteczności leczenia gruźlicy. W czasie leczenia przeciwprątkowego stężenie IFN- γ badanego w teście QFT-IT zmniejsza się wprawdzie, wskazując na korelację między liczbą prątków a odpowiedzią komórek T, jednak zazwyczaj nie dochodzi do negatywizacji wyniku. Po leczeniu przeciwprątkowym trwającym 3–7 miesięcy aż 12 spośród 15 badanych dzieci nadal miało dodatni wynik QFT-IT (Losi i wsp.). Wyniki QFT-IT pozostały dodatnie do końca leczenia i nie korelowały z wynikami posiewów ani z rozległością zmian radiologicznych. Zmiana wyniku QFT-IT na ujemny wprawdzie zdarzała się, ale głównie u tych chorych, którzy wstępnie mieli słabo dodatni wynik testu, bliski wartości granicznej (Bocchino i wsp.). Co ważniejsze, zmienność wyników powtarzanego testu QFT-IT obserwowano u osób w ogóle nieleczonych przeciwprątkowo. Także w tej sytuacji rozbieżności ujawniały się zwykle wtedy, gdy stężenia IFN- γ były bliskie granicy między wynikiem dodatnim i ujemnym (Losi i wsp.). Autorzy japońscy wykazali jednak, że u chorych leczonych przeciwprątkowo negatywizacja QFT może się nasilać i że zjawisko to da się wykorzystać w ocenie postępu leczenia (Higuchi i wsp.).

Trwają poszukiwania testów immunologicznych różnicujących zakażenie gruźlicze i aktywną chorobę. Obiecujące są wyniki badania odpowiedzi na tak zwane gruźlicze antygeny latencji. We krwi pobranej od zdrowych osób, które przebyły gruźlicę w przeszłości lub były zakażone *M. tuberculosis*, często wykrywano wysokie stężenia IFN- γ w odpowiedzi na wspomniane antygeny, co odróżniało je od chorych na gruźlicę. Natomiast odsetek osób z dodatnim wynikiem QFT był podobny we wszystkich badanych grupach (Goletti i wsp.).

Stężenia prokalcytoniny są niskie w surowicy krwi chorych na gruźlicę płuc, co może być pomocne w diagnostyce różnicowej (Strassburg i wsp.).

Związek cukrzycy i gruźlicy badano w krajach o całkowicie odmiennej sytuacji epidemiologicznej gruźlicy. Autorzy rumuńscy wykazali, że cu-

krzyca pogarsza przebieg gruźlicy. Siedemdziesięciu chorych na cukrzycę (67,1% miało cukrzycę typu 1, a 61,4% paliło papierosy), u których wykryto gruźlicę, porównano z równie liczną grupą chorych na gruźlicę bez cukrzycy. Chorzy na cukrzycę częściej mieli rozległe zmiany z jamami, dłużej prątkowali, wymagali dłuższego leczenia przeciwprątkowego, mimo że gruźlicę rozpoznano u nich wcześniej niż w grupie kontrolnej (zapewne dlatego, że byli pod stałą opieką medyczną) (Dinescu i wsp.). W Danii ryzyko gruźlicy u chorych na cukrzycę jest niewiele większe niż u osób bez cukrzycy i nie zwiększa się nawet w przypadkach źle kontrolowanej glikemii (Leegaard i wsp.). W Australii nie wykazano istotnego wzrostu ryzyka gruźlicy u chorych na cukrzycę traktowanych jako jedna grupa; natomiast ryzyko gruźlicy było istotnie większe w grupie leczonych insuliną (Marks i wsp.).

Zainteresowanie badaczy budzi gruźlica u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworu (TNF, *tumor necrosis factor*). W Turcji u 635 spośród 770 chorych zakwalifikowanych do terapii anty-TNF zlecono, na podstawie odczynu tuberkulinowego co najmniej 5 mm lub zmian włóknistych w badaniu radiologicznym płuc, 9-miesięczną chemioprophylaktykę izoniazidem. Nie obserwowano różnicy w częstości dodatniego odczynu tuberkulinowego między osobami leczonymi wcześniej immunosupresyjnie i niepoddanych takiemu postępowaniu. Chemioprophylaktyka gruźlicy była skuteczna przy niewątpliwie nadmiernym rozpoznawaniu w badanej grupie zakażenia gruźliczego z powodu niespecyficzności testu tuberkulinowego w populacji szczepionej BCG. Gruźlica rozwinęła się w czasie leczenia antagonistą TNF u 6 chorych, z których 3 nie przyjmowało leczenia profilaktycznego w sposób właściwy (Aydin i wsp.).

Celem badania polskich autorów z Uniwersytetu Medycznego w Lublinie (Rybacka-Chabros i wsp.) było wykazanie wpływu małych dawek prednizonu na wczesną odpowiedź immunologiczną u chorych na gruźlicę w wieku 18–35 lat. Oznaczano we krwi stężenia TNF- α , IFN- γ , interleukiny-1 β przed włączeniem leków przeciwprątkowych, po 2 i po 4 tygodniach leczenia. Stężenia cytokin były najwyższe przed leczeniem. W kolejnych pomiarach stężenia cytokin były istotnie ($p < 0,01$) niższe u tych chorych, którym podawano jednocześnie leki przeciwprątkowe i prednizon w dawce 20 mg/dobę, w porównaniu z chorymi leczonymi wyłącznie przeciwprątkowo. Małe dawki kortykosteroidów mogą wspomagać leczenie przeciwprątkowe u młodych chorych niezakażonych wirusem HIV, hamując proces zapalny.

Badacze portugalscy wykazali dużą skuteczność linezolidu, lecząc 12 chorych na gruźlicę wielolekooporną MDR-TB i wielolekooporną z rozszerzoną opornością XDR-TB; działania niepożądane, takie jak zapalenie nerwu wzrokowego (1) i neuropatia obwodowa (2) były odwracalne (Anciaes i wsp.). Klarytromycyna działa przeciwprątkowo, co może być wykorzystane w leczeniu gruźlicy MDR-TB. Dodanie klarytromycyny w dawce 1000 mg/dobę zwiększyło skuteczność zestawu leków zawierającego kapreomycynę, pirazynamid, etionamid i etambutol. Zestaw o takim składzie jest podawany standardowo chorym na gruźlicę wielolekooporną w Indiach. Klarytromycyna nie zwiększyła toksyczności leczenia (Agarwal i wsp.).

Także w Polsce, w bydgoskim *Collegium Medicum*, badano wpływ czynników społecznych i ekonomicznych na gruźlicę w różnych populacjach. Zapadalność na gruźlicę u bezdomnych w województwie kujawsko-pomorskim wyniosła w 2006 roku 608/100 000, w 2007 roku — 759/100 000. Bezdomni mieli w czasie rozpoznania choroby rozległe zmiany w badaniu radiologicznym płuc; u 80% rozmaży płwociny były dodatnie (Przybylski i wsp.).

e-mail: m.korzeniewska@igichp.edu.pl

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Robert Pływaczewski

Gorzewska i wsp. z Gdańska oceniali wczesne cechy uszkodzenia układu krążenia u chorych na obturacyjny bezdech senny (OBS) wolnych od takich chorób, jak: nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, cukrzyca oraz bez leczenia hipolipemizującego. Spośród 28 badanych u 8% stwierdzono cechy dysfunkcji skurczowej, a u 57% cechy dysfunkcji rozkurczowej lewej komory.

Fanfulla i wsp. z Pawii porównywali wyniki testu podtrzymywania czuwania (MWT, *maintenance wakefulness test*) ze zmiennymi polisomnograficznymi (PSG) u 83 chorych na OBS. Normalną latencję snu (MWT > 30 min) stwierdzono u 31 badanych, u 33 badanych latencja snu wynosiła 10–30 minut, u pozostałych 19 osób była nieprawidłowa (< 10 min). Z latencją snu krótszą niż 30 minut korelowały: płeć męska (OR 3,31; 1,082–10,154 95% CI; $p < 0,05$), AHI (OR 1,028; 1,009–1,047 95% CI; $p < 0,01$), i ESS > 9 (OR 4,2; 1,4–12,6 95% CI; $p < 0,01$). Z latencją snu krótszą niż 10 minut korelował jedynie czas spędzony w niedotlenieniu nocnym — TST90 (OR 1,05; 1,02–1,1 95% CI; $p < 0,01$).

Perraki i wsp. z Aten oceniali występowanie nadmiernej senności dziennej (punktacja w skali Epworth > 10) w grupie 208 chorych na OBS, którzy byli skutecznie leczeni (normalizacja RDI) za pomocą aparatu CPAP przez 6 miesięcy. W badanej grupie 114 osób (55%) deklarowało nadmierną senność dzienną mimo leczenia CPAP (wśród nich 38,8% miało depresję w wywiadzie). Innymi czynnikami, które wpływały na utrzymywanie się nadmiernej senności mimo leczenia CPAP, były: cukrzyca, choroby serca, wyższa punktacja w skali Epworth i niższy wskaźnik RDI przed rozpoczęciem leczenia.

Vrints i wsp. z Antwerpii analizowali zmiany w budowie i funkcji serca oraz nasilenie senności dziennej u 40 chorych na OBS bez współistniejącego nadciśnienia tętniczego. Wszyscy chorzy na OBS mieli zaburzenia funkcji rozkurczowej. Chorzy z nadmierną sennością dzienną (punktacja w skali Epworth > 10 ; 26 badanych) mieli znacznie grubszą przegrodę międzykomorową niż chorzy bez nadmiernej senności. Po 6 miesiącach leczenia aparatem CPAP obserwowano tendencję do normalizacji wymiaru przegrody międzykomorowej.

Baguet i wsp. z Grenoble badali związki między nasileniem OBS a zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory serca u 157 osób ze świeżo wykrytą chorobą, u których nie stwierdzono dotychczas powikłań ze strony układu krążenia. U 24 badanych stwierdzono zaburzenia funkcji rozkurczowej (22,7%). Badani z zaburzeniami funkcji rozkurczowej byli znacznie starsi ($p < 0,001$), a u 74% z nich stwierdzono podwyższone wartości ciśnienia tętniczego podczas 24-godzinnych pomiarów. Analiza regresji logistycznej ujawniła znamienne korelacje między zaburzeniami funkcji rozkurczowej lewej komory, wiekiem co najmniej 58 lat (OR 3,29; 95% CI 1,78–5,64) i średnim SaO_2 w nocy poniżej 92% (OR 2,76; 95% CI 1,45–4,91).

Jorge i wsp. z Palencji oceniali cechy przerostu lewej komory serca i zaburzenia funkcji rozkurczowej u 127 chorych na OBS bez nadciśnienia tętniczego. U 32% badanych występowały cechy przerostu lewej komory, a u 18% zaburzenia funkcji rozkurczowej. Istotny wpływ na grubość przegrody międzykomorowej miały średnie SaO_2 i T90 ($p < 0,001$). Te same parametry wpływały na zaburzenia funkcji rozkurczowej — średnie SaO_2 ($p = 0,004$) i T90% ($p < 0,001$).

Celen i wsp. z Skövde porównywali wpływ senności dziennej na stosowanie aparatu CPAP u chorych na OBS z towarzyszącą chorobą niedokrwinną serca (ChNS), którzy przebyli zabiegi rewaskularyzacyjne. Spośród 876 badanych z ChNS u 442 (50,5%) wykonano polisomnografię. Obtur-

racyjny bezdech senny potwierdzono u 274 chorych (62%), w tym u 153 (60,6%) nie stwierdzono senności dziennej. W grupie 161 chorych, którzy stosowali aparat CPAP (62 bez objawów senności dziennej i 92 z nadmierną sennością dzienną), po 3 miesiącach leczenia odsetki chorych korzystających z aparatu wynosiły odpowiednio 73,9% i 89,1% ($p = 0,012$). Po roku obserwacji aparatu CPAP używało 113 chorych na OBS (odpowiednio 62% i 76,2%; NS).

Strobel i wsp. z Bazylei poddali analizie wpływ objawów klinicznych i wyników PSG na skuteczność ponownej próby leczenia za pomocą aparatu CPAP u chorych, którzy zaprzestali leczenia. W grupie 1443 chorych, którzy rozpoczęli leczenie metodą CPAP, 298 pacjentów zaprzestało stosowania aparatu (20,7%). Ponowną próbę leczenia podjęło 72 badanych (za sukces terapeutyczny przyjęto stosowanie CPAP dłużej niż 4 godziny na dobę przez okres jednego roku. Takie kryteria spełniło 43 pacjentów (61%). Analiza regresji wieloczynnikowej ujawniła, że niezależnymi czynnikami wpływającymi na sukces terapeutyczny podczas ponownej próby leczenia CPAP były: wzrost punktacji skali Epworth powyżej dwóch punktów ($p = 0,005$), przebycie epizodu sercowo-naczyniowego ($p = 0,003$) lub wypadek samochodowy ($p = 0,038$). Wystąpienie co najmniej jednego z wymienionych czynników zwiększało ponad 3-krotnie szanse skutecznego leczenia CPAP podczas ponownej próby (OR -3,25; 95% CI 1,68–6,33).

Lloberes i wsp. z Barcelony oceniali wpływ leczenia aparatem CPAP na odporne nadciśnienie tętnicze u chorych na OBS. Chorzy na OBS (AHI > 15) z ciśnieniem tętniczym powyżej 140/90 mm Hg mimo stosowania 3 leków hipotensyjnych (w tym diuretyku) zostali zrandomizowani do dwóch grup: leczonych CPAP + farmakologicznie ($n = 38$) i leczonych farmakologicznie ($n = 37$). U wszystkich badanych wykonywano ambulatoryjne pomiary ciśnienia tętniczego — przed leczeniem oraz po 3 miesiącach leczenia (kryterium rozpoznania opornego nadciśnienia tętniczego były pomiary $> 125/80$ mm Hg). Leczenia CPAP nie tolerowało 8 chorych z grupy pierwszej, a 2 chorych z grupy drugiej nie kontynuowało go. Zmiany ciśnienia tętniczego po 3 miesiącach leczenia w obydwu grupach były podobne. Podczas oceny chorych z ciśnieniem opornym na leczenie (grupa pierwsza — 20 badanych i grupa druga — 21 badanych) stwierdzono odpowiednio różnice dla ciśnienia rozkurczowego (-4,9 mm Hg v. 0,1 mm Hg, $p < 0,02$). U badanych, którzy stosowali CPAP średnio przez 5,8 godziny na noc stwierdzono dodatkową redukcję: 24-godzinne ciśnienie skurczowe (-10,33 mm Hg

v. $-1,22$ mm Hg, $p < 0,04$), 24-godzinnego ciśnienia rozkurczowego ($-6,89$ mm Hg v. $-0,67$ mm Hg, $p < 0,01$), nocnego ciśnienia skurczowego (-13 mm Hg v. 4 mm Hg, $p < 0,03$) i dziennego ciśnienia rozkurczowego ($-5,89$ mm Hg v. $1,44$ mm Hg, $p < 0,004$).

e-mail: r.plywaczewski@igichp.edu.pl

Palenie tytoniu

Elżbieta Puścińska

Palenie tytoniu jest przewlekłą chorobą o podłożu neurobiologicznym. Na ona swój numer (F-17) w X międzynarodowej klasyfikacji chorób (ICD, *International Classification of Diseases*). Szkody zdrowotne wywołane paleniem tytoniu są ogromne, a palenie jest głównym czynnikiem etiologicznym wielu chorób układów oddechowego, krążenia, pokarmowego, rozrodczego, a także zaburzeń odporności komórkowej i humoralnej. Ocenia się, że w Polsce palenie tytoniu jest czynnikiem odpowiedzialnym za powstanie 80–90% wszystkich przypadków raka płuca u mężczyzn i 60–80% u kobiet. Co roku z powodu chorób odtytoniowych umiera około 50 tysięcy Polaków, a na całym świecie 5 milionów palaczy.

Palenie tytoniu jest najczęstszym czynnikiem ryzyka rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) — rozwija się ona u około 20% palaczy.

W związku z tym wiedza na temat szkodliwości palenia i metod odzwyczajania od nałogu staje się integralną częścią kursów, zjazdów i spotkań lekarzy wszystkich specjalności.

Tak było i na tegorocznym zjeździe ERS w Wiedniu, czego dowodem jest liczba prezentowanych doniesień i sesji poświęconych temu zagadnieniu.

Jeden z wykładów, w ramach kursu szkoleniowego „Jak zmniejszyć obciążenie POChP”, był poświęcony roli nałogu palenia w etiologii POChP, a także ocenie metod leczenia uzależnienia od nikotyny w tej grupie pacjentów. Porzucenie nałogu palenia jest jedną z najbardziej efektywnych metod zapobiegania skutkom zdrowotnym palenia tytoniu. Palacze chorzy na POChP, w porównaniu z innymi grupami pacjentów, są mniej skłonni do porzucenia nałogu i mają mniejszą szansę na sukces. Z dotychczasowych badań wynika, że najbardziej efektywne w tej grupie pacjentów są działania nefarmakologiczne, czyli poradnictwo oraz metody behawioralne.

Na sympozjum przedstawiono, opierając się na zasadach medycyny opartej na faktach (EBM,

evidence based medicine), skuteczność podejmowanych działań, celem redukcji szkód zdrowotnych. Zaprezentowano elementy polityki antynikotynowej w ramach działań Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*).

W ramach prawnych działań podejmowanych w celu zapobiegania i zmniejszenia szkód zdrowotnych spowodowanych przez palenie tytoniu 21 maja 2003 roku uchwalono Ramową Konwencję WHO o Ograniczeniu Użycia Tytoniu (FCTC, *WHO Framework Convention on Tobacco Control*). Jest to pierwszy na świecie międzynarodowy traktat dotyczący zdrowia publicznego, który wszedł w życie w 2005 roku. Od 2006 roku konwencją tą związana jest również Polska.

Celem FCTC jest ochrona obecnych i przyszłych pokoleń przed zdrowotnymi, społecznymi, środowiskowymi i ekonomicznymi konsekwencjami palenia tytoniu oraz wdychania dymu tytoniowego. Określono w niej standardy, których muszą przestrzegać poszczególne kraje bądź organizacje (np. Wspólnota Europejska) ratyfikujące ją i tym samym zgadzające się na wprowadzenie w życie jej założeń. W 2008 roku wprowadzono nowe narzędzie, program MPOWER, w którym określono konkretne działania. Obejmuje on opodatkowanie i wzrost ceny wyrobów tytoniowych, zakaz palenia w miejscach publicznych (środowiska wolne od dymu tytoniowego), zakaz reklamowania i promocji wyrobów tytoniowych, ostrzeżenia o zagrożeniu zdrowia na opakowaniach wyrobów tytoniowych, leczenie uzależnienia od tytoniu oraz finansowanie prewencji palenia tytoniu.

Tematy prezentacji ustnych dotyczyły problemu szkód zdrowotnych wynikających z uzależnienia od tytoniu i obejmowały kilka zagadnień. Były to: bierne palenie, programy odzwyczajania od palenia oraz wpływ nałogu uzależnienia od tytoniu na układ immunologiczny i zmiany zapalne w drogach oddechowych.

Terminem „bierne palenie” określa się narażenie osób niepalących na wdychanie dymu tytoniowego powstającego w wyniku palenia papierosów przez innych. Ten rodzaj palenia ma charakter wymuszony, o czym należy pamiętać, gdy w dyskusji na temat zakazu w miejscach publicznych palacze szermują ograniczeniem wolności części społeczeństwa.

Dautzenberg i wsp. udowodnili, że narażenie na bierne palenie w miejscu pracy jest związane z wzrostem ryzyka wystąpienia objawów ze strony dolnych dróg oddechowych i to zarówno wśród aktualnych palaczy, jak i osób, które nigdy nie paliły. Według danych WHO bierne palenie jest czynnikiem kancerogennym dla ludzi i nie ma „bez-

piecznego stężenia” ekspozycji, a mechanizmy, w przebiegu których biernie palenie może być przyczyną chorób odtytoniowych, są podobne jak u palaczy.

Interwencje związane z rzuceniem palenia są skuteczne i ekonomiczne. Gwarantują poprawę zdrowia populacji, a w dłuższej perspektywie zmniejszą koszty opieki zdrowotnej związanej z paleniem. W badaniach z ostatnich lat wykazano, że zasadniczą rolę w zmniejszeniu śmiertelności z powodu chorób odtytoniowych będzie odgrywać ograniczenie aktualnej konsumpcji tytoniu, w porównaniu z działaniami skierowanymi na niepodjęcie nałogu przez dzieci i młodzież. Bowiernie zaprzestanie palenia przez połowę obecnych palaczy może zmniejszyć śmiertelność z powodu choroby tytoniowej w 2050 roku o 180 mln osób, w porównaniu z 20 mln przy zastosowaniu strategii skierowanej na młodzież.

Wiadomo też, że najdroższe działanie zmierzające do zaprzestania palenia jest i tak znaczącą oszczędnością, biorąc pod uwagę liczbę pozyskanych lat życia.

W trakcie sesji poświęconej patomechanizmowi oddziaływania dymu tytoniowego na układ oddychania przedstawiono między innymi doniesienie badaczy z Turcji, którzy ocenili stężenie interleukin w indukowanej plwocinie w grupie osób palących. Stwierdzili oni istotnie statystycznie wyższe stężenie IL-4 u palaczy, wyższe zależne od czasu ekspozycji na dym tytoniowy stężenie IL-10 oraz podwyższone stężenie IgA w indukowanej plwocinie u byłych palaczy.

Badacze rosyjscy analizowali wybrane parametry stresu oksydacyjnego u palaczy w kondensacie wydechowego powietrza. Wykazali istotnie wyższe stężenie FE^{2+} i malonyldialdehydu (MDA — związek powstający w procesie peroksydacji lipidów) u badanych osób. Autorzy uważają, że wzrost stężenia Fe^{2+} może być czynnikiem prognostycznym zmian w drogach oddechowych u palaczy.

Interesujący temat wybrali badacze kanadyjscy, którzy zajęli się wpływem palenia na mechanizmy immunologiczne zakażeń wirusowych. Przedstawiono wstępne wyniki, ale badania są w toku i być może będą zaprezentowane na zjeździe ERS w przyszłym roku.

W części plakatowej tematy sesji dotyczące uzależnienia od nikotyny obejmowały problematykę rozpowszechnienia nałogu palenia wśród młodzieży oraz rodzaj interwencji skierowanych do tej grupy populacyjnej, rozpowszechnienia nałogu palenia wśród personelu medycznego i — co bardzo ważne — studentów medycyny oraz szkół zdrowotnych związanych z paleniem tytoniu.

Siemińska i wsp. przeanalizowali postawę studentów medycyny wobec nałogu palenia. Ankiety przeprowadzono wśród osób z pierwszego i szóstego roku studiów. Kwestionariusz dla studentów szóstego roku zawierał dodatkowe pytania, które pozwoliły na ocenę zmian w ich postawach wobec palenia tytoniu w trakcie studiów. Okazało się, że wśród studentów VI roku paliło mniej osób niż na początku ich edukacji. Jednocześnie ponad połowa studentów szóstego roku twierdziła, że nie mają wiedzy na temat diagnostyki i leczenia uzależnienia od tytoniu lub jest ona bardzo ograniczona.

Wyniki dotychczasowych badań wykazały, że działania, takie jak wysokie opodatkowanie produktów tytoniowych, zakaz reklamy, ostrzeżenia na opakowaniach i zakaz palenia w miejscach publicznych są metodami skutecznie wpływającymi na zmniejszenie konsumpcji tytoniu. Wciąż jednak wśród wielu różnych strategii ograniczania nałogu palenia poszukuje się najbardziej efektywnych w danej grupie populacyjnej, bez względu na to, czy będą to nastolatki, palące kobiety w ciąży czy osoby po 65. roku życia.

Porada lekarska zwiększa liczbę porzucających palenie. Dane z badań nad skutecznością porady lekarskiej w porównaniu z jej brakiem wykazują istotny statystycznie wzrost szansy zaprzestania palenia (OR 1,74, 95% CI 1,48–2,05). Ponieważ około 70% palących osób zgłasza się na wizytę do lekarza, oznacza to, że właśnie lekarze mogą pomóc swoim pacjentom w leczeniu uzależnienia od tytoniu.

Szacuje się, że około 40% osób palących próbuje porzucić palenie na skutek takiej porady, z czego 3% zaprzestaje palenia.

Polska jest jednym z krajów Europy o największej częstości występowania palaczy (30,3% społeczeństwa polskiego). Korzybski i wsp. zajęli się oceną rozpowszechnienia nałogu palenia w praktyce lekarza rodzinnego. Udział lekarzy rodzinnych w leczeniu uzależnienia od nałogu palenia mógłby w znaczącym stopniu poprawić tę niekorzystną sytuację.

Istotne w kontekście roli lekarza w działaniach antynikotynowych jest rozpowszechnienie nałogu palenia wśród pracowników ochrony zdrowia.

Przykładem mogą być wyniki badań z Europy, gdzie według dostępnych danych, palaczkami tytoniu jest 33% pielęgniarek w Hiszpanii (dane z 2006 roku), więcej niż w całej populacji tego kraju.

W związku z tymi danymi ważne są doniesienia, takie jak to prezentowane przez autorów japońskich, w którym przedstawiono wyniki ankiety przeprowadzonej wśród uczestników corocznych zjazdów Japońskiego Towarzystwa Alergolo-

gicznego. Badania przeprowadzono w 2000, 2002, 2005 i 2008 roku i stwierdzono, że liczba palaczy wśród ankietowanych malała w kolejnych latach z 20,7%, 18,3%, 12,9%, do 8,9% w 2008 roku, wśród lekarzy liczba palących osób wynosiła 6,5% w 2008 roku. Jeszcze bardziej interesujące są wyniki tej części ankiety, w której oceniano, w jakim procencie osoby palące i niepalące zalecają porzucenie nałogu swoim pacjentom. Okazało się, że porady o konieczności zaprzestania palenia udzieliło 81,4% uczestników niebędących uzależnionymi od tytoniu i 71,7% uczestników, którzy palą.

Badania te pozwalają na zrozumienie złożoności zagadnienia, uzasadniając dotychczasowe działania, których nadrzędnym celem jest edukacja, także w środowisku medycznym.

Dzięki prezentowanym w sesji plakatowej pracom mogliśmy się też przekonać, jak łatwo rozwiewają się mity, na przykład o mniejszej szkodliwości fajki wodnej, cieszącej się niestety dość dużą popularnością wśród młodzieży. Otóż woda nie zmniejsza właściwości toksycznych tytoniu, a w dymie z nargili jest dużo wyższe stężenie nikotyny, CO, metali ciężkich i substancji rakotwórczych.

Palenie tytoniu jest główną przyczyną chorobowości i śmiertelności w krajach rozwiniętych, której można zapobiec, stosując skuteczne metody prewencji i leczenia choroby tytoniowej. Konieczna jest jednak stała współpraca wszystkich struktur działających na rzecz uświadomienia zagrożenia, edukacji i pomocy w wyjściu z nałogu.

e-mail: e.puscinska@igichp.edu.pl

Choroby śródmiąższowe płuc

Elżbieta Radzikowska

Jak co roku, wykłady i prezentacje dotyczące chorób śródmiąższowych zgromadziły wielu zainteresowanych tą tematyką.

Przedmiotem szczególnej dyskusji był postęp w zakresie rozpoznawania i różnicowania proteinozy pęcherzykowej.

Doktor Trapnell z Cincinnati przedstawił usystematyzowane poglądy dotyczące patogenezy proteinozy pęcherzykowej. Według danych rejestru japońskiego prezentowanych przez Nakata, w ponad 90% przypadków rozpoznawana jest tak zwana idiopatyczna postać proteinozy pęcherzykowej, w której newralgicznym punktem w rozwoju choroby jest wytwarzanie nadmiernych ilości przeciwciał przeciwko czynnikowi wzrostowemu dla GM-CSF (czynnik wzrostu kolonii granulocytowo-makrofagalnych). Biorąc pod uwagę ów immunologiczny charakter choroby, Trapnell zaproponował

używanie zamiast nazwy „idiopatyczna” terminu „immunologiczna” postać proteinozy pęcherzykowej. Na obecnym etapie wiedzy zasadniczym i niezbędnym badaniem potwierdzającym chorobę jest ocena stężenia przeciwciał przeciwko GM-CSF w surowicy.

Ponadto istotnymi dodatkowymi czynnikami prowadzącymi do rozwoju choroby są ekspozycje na dym tytoniowy, inne substancje w postaci dymów oraz pyły.

Trapnell zwrócił również uwagę na fakt odmiennego obrazu histologicznego u chorych na proteinozę pęcherzykową związaną z zaburzeniami genetycznymi, to znaczy wynikającą z defektów genu dla proteiny surfaktantu B lub D oraz defektu receptora dla GM-CSF, w stosunku do chorych na immunologiczną postać proteinozy pęcherzykowej. W przypadku proteinozy pęcherzykowej wynikającej z zaburzeń genetycznych mniej jest akumulowanego białkowego materiału w świetle pęcherzyków, a w śródmiąższu płuc obecny jest bardziej intensywny naciek zapalny. Dodatkowo niekorzystny wpływ wywierają zakażenia, powodując nasilenie zaburzeń metabolizmu surfaktantu. W tego typu przypadkach obserwowano korzystny efekt leczenia makrolidami. Odrębnym tematem były możliwości leczniczego zastosowania GM-CSF chorych na autoimmunologiczną postać proteinozy pęcherzykowej. Zwrócono uwagę na nieskuteczność parenteralnego leczenia tym czynnikiem wzrostowym. Obiecujące wydają się doniesienia o leczeniu wziewnym za pomocą GM-CSF z zastosowaniem najnowszych systemów inhalacyjnych zapewniających ponad 80-procentową depozycję płucną inhalowanego leku. Nadal jednak „złotym standardem” leczenia jest płukanie całych płuc. Obserwowane jest duże zróżnicowanie odpowiedzi na tę procedurę leczenia, od przypadków całkowitej remisji po jednorazowym zabiegu do wielokrotnych płukań w zmiennych odstępach czasowych, mimo których choroba nadal postępuje.

Wzrastająca liczba chorych poddanych transplantacji płuc jest istotnym wyzwaniem badawczym. Transplantacje płuc są obarczone znacznymi trudnościami związanymi z utrzymaniem przeszczepionego narządu. Bardzo istotne jest właściwe leczenie immunosupresyjne oraz profilaktyka zapaleń. Prowadzone są badania identyfikujące markery wczesnego odrzucania przeszczepu. Quetant i wsp. stwierdzili, że takimi czułymi markerami rozwijającego się zwięzającego zapalenia oskrzelików są białko S-100 oraz alfa defensyna. Ponadto z większym prawdopodobieństwem wystąpienia przewlekłego odrzucania przeszczepu wiąże się polimorfizm genu dla metaloproteiny 7 (Kastelijn i wsp.).

Kolejnym poruszonym problemem klinicznym było zastosowanie makrolidów, zwłaszcza azytromycyny, u chorych po przeszczepie płuc. Lek ten poprzez zmniejszanie intensywności limfocytowego zapalenia oskrzeli działa hamująco na rozwój zwężającego zapalenia oskrzelików. Skuteczność tego leczenia prezentowali autorzy z kilku ośrodków europejskich.

Rozwój nowych leków, w tym szczególnie biologicznych, skutkuje pojawianiem się zmian płucnych będących niepożądanymi efektami ich zastosowania. Znakomity wykład prof. Camusa przybliżył szerokie spektrum zmian płucnych wywołanych „starymi” i „nowymi” lekami. Często zmiany płucne spowodowane leczeniem nakładają się na już istniejące zmiany wywołane chorobą lub wynikają z powikłań towarzyszących chorobie. Diagnostyka jest trudna, inwazyjna i dotyczy w wielu przypadkach osób ciężko chorych. Na stronie internetowej www.pneumotox.com można znaleźć aktualne informacje dotyczące możliwych płucnych działań niepożądanych leków.

e-mail: e.radzikowska@igichp.edu.pl

Rak płuca

Monika Szturmowicz

Patogeneza

Lee i wsp. (Daegu, Korea Południowa) badali polimorfizm genów związanych z funkcją telomerazy u 720 chorych na raka płuca i 720 osób zdrowych. Stwierdzili, że warianty TERTt4 i TNKS1rs6985140G są stwierdzane znacznie częściej u chorych na raka płuca niż u zdrowych. Oznacza to, że zaburzenie mechanizmów ograniczających podziały komórek może być ważnym elementem genetycznego uwarunkowania raka płuca.

Szymanowska i wsp. (praca wieloośrodkowa koordynowana przez ośrodek gdański) porównywali ekspresję markerów molekularnych w materiale operacyjnym chorych na raka płuca w grupie palących papierosy i niepalących. U kobiet niepalących w porównaniu z palącymi obserwowano 4-krotnie większą ekspresję receptora progesteronowego i 2-krotnie większą ekspresję receptora androgenowego. W guzach osób palących w porównaniu z niepalącymi stwierdzono ponad 44-krotną nadekspresję aldoketoreduktazy oraz nadmierną ekspresję receptora A6 dla nikotyny. Wyniki badań potwierdzają odmienności szlaku karcinogenezy u osób palących w porównaniu z niepalącymi i wskazują na udział czynników hormonalnych w karcinogenezie u osób niepalących.

Rak płuca a POChP, badania przesiewowe

U chorych z wywiadem przewlekłego nikotynizmu rak płuca często współistnieje z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Jednakże w badaniach przesiewowych raka płuca z zastosowaniem tomografii komputerowej (TK) o niskiej dawce promieniowania nie uwzględnia się zazwyczaj oceny nasilenia zmian rozedmowych, nie wykonuje się też przy tej okazji badania spirometrycznego. Dlatego bardzo interesujące było doniesienie Torresy i wsp. (praca z dwóch ośrodków: Pampluna, Hiszpania, Nowy Jork, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) o wynikach badania przesiewowego (TK + spirometria po leku rozszerzającym oskrzela) przeprowadzonego u 1983 aktualnych lub byłych palaczy. Autorzy rozpoznawali POChP u chorych z FEV₁/FVC poniżej 0,7 i/lub z cechami rozedmy w badaniu TK klatki piersiowej. Pacjentów podzielono w zależności od wyników badań na 4 grupy: 1 — bez POChP i bez guzków, 2 — z POChP i bez guzków, 3 — z guzkami, bez POChP, 4 — z guzkami i z POChP. Ogółem rozpoznano 32 przypadki raka płuca, jeden przypadek w grupie 1., po trzy w grupach 2. i 3. oraz 25 przypadków w grupie 4. Wobec zbliżonej liczebności tych grup ryzyko raka płuca w grupie 4. oceniono jako 19 razy większe niż w grupie 1. We wnioskach autorzy stwierdzili, że obecność niezapalnego guzka w badaniu TK u chorego na POChP jest związana z bardzo wysokim ryzykiem raka płuca. Guarize i wsp. (Mediolan, Włochy) ocenili częstość POChP w badaniu przesiewowym raka płuca COSMOS prowadzonym we Włoszech. Przewlekłą obturacyjną chorobę płuc rozpoznano na podstawie spirometrii według kryteriów GOLD u 13% chorych biorących udział w próbie. U 83% chorych na POChP rozpoznanie to ustalono dopiero w wyniku prezentowanego badania przesiewowego, chociaż ponad połowa miała kliniczne objawy choroby. Autorzy postulują, aby włączyć spirometrię do badań przesiewowych raka płuca, gdyż pozwala to na uzyskanie dodatkowej korzyści w postaci wczesnego rozpoznania POChP.

Rak płuca a gruźlica

Bento i wsp. (Oporto, Portugalia) ocenili częstość potwierdzonej bakteriologicznie gruźlicy płuc w populacji 567 chorych leczonych w latach 2001–2007 w jednym ośrodku z powodu raka płuca. Stwierdzono 1,06% przypadków gruźlicy. U większości opisanych chorych gruźlicę płuc rozpoznano w trakcie leczenia choroby nowotworowej i leczono bez powikłań. Zapadalność na gruźlicę płuc w Portugalii wynosi 30 przypadków/100 tysięcy/rok. Dane przedstawione przez autorów

świadczą więc o około 6-krotnie większej zapadalności na gruźlicę wśród chorych na raka płuca w porównaniu z populacją ogólną.

Rozpoznawanie, ocena stanu sprawności i stopnia zaawansowania u chorych na raka płuca

Hansen i wsp. porównali czas potrzebny na ustalenie rozpoznania raka płuca i rozpoczęcie leczenia w latach 2000 i 2008 w Klinice Chorób Płuc Szpitala Uniwersyteckiego w Odense w Danii. Mediany czasu od pierwszego podejrzenia raka płuca do ustalenia rozpoznania w latach 2000 i 2008 wynosiły odpowiednio 27 i 15 dni (!). Mediany czasu do rozpoczęcia leczenia — 41 i 28 dni. Autorzy sugerują, że przyspieszenie diagnostyki i leczenia może być jednym z czynników odpowiedzialnych za wydłużenie przeżycia diagnozowanych chorych z 7,5 miesiąca w 2000 roku do 8,6 miesiąca w 2008 roku (jednakże jest to chyba wypadkowa wielu innych czynników nieuwzględnionych przez autorów w tym doniesieniu — przyp. autorki).

Kruger i wsp. (Aachen, Ulm, Niemcy) oceniali wartość 18F-FDG-PET/CT w porównaniu z metodą referencyjną — rezonansem magnetycznym (MRI, *magnetic resonance imaging*) — w wykrywaniu przerzutów do ośrodkowego układu nerwowego (OUN) u chorych na raka płuca. Rezonans magnetyczny pozwolił na wykrycie przerzutów u 20,4% chorych, natomiast metodą PET wykryto je zaledwie u 4,9% chorych. Prawie 2% wyników uzyskanych metodą PET było fałszywie dodatnich, a 15,5% — fałszywie ujemnych. We wnioskach autorzy stwierdzili, że należy włączyć badanie MRI OUN do oceny stopnia zaawansowania raka płuca dokonywanej za pomocą FDG-PET, z uwagi na niską czułość FDG-PET w wykrywaniu przerzutów mózgowych.

Schuman i wsp. (Hanower, Niemcy) oceniali wartość 6-minutowego testu marszu (6MWT) w porównaniu z tradycyjnie stosowaną skalą *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) dla oceny stanu sprawności (PS, *performance status*) chorych na zaawansowanego raka płuca (stadium IV). Średni dystans pokonany w teście chodu wynosił: w grupie PS 0 — 430,5 m, PS 1 — 389 m, PS 2 — 338 m. W czasie stabilizacji obserwowano minimalne różnice w zakresie dystansu chodu (2,84 m), natomiast progresja choroby była związana ze zmniejszeniem dystansu o 38 m. Autorzy uważają, że 6MWT pozwala na bardziej obiektywną niż ECOG ocenę stanu sprawności chorych na raka płuca oraz wcześniej identyfikuje chorych, którzy nie uzyskują korzyści z paliatywnej chemioterapii.

Postępy w diagnostyce patomorfologicznej raka płuca

Obecnie coraz większe znaczenie w praktyce klinicznej ma odróżnienie poszczególnych podtypów histologicznych raka niedrobnokomórkowego. Jest to związane z możliwościami dotyczącymi leczenia cytostatycznego i preparatami biologicznymi. Zarówno pemetreksed, jak i leki antyangiogenne są stosowane u chorych z gruczolakorakiem, a unika się ich w raku płaskonabłonkowym. W przypadku pemetreksedu wiąże się to z wydłużeniem przeżycia, które dotyczy przede wszystkim pacjentów z gruczolakorakiem. Inhibitory angiogenezy stosowane w raku płaskonabłonkowym mogą być przyczyną zagrażających życiu krwawień. Wprowadzenie do terapii inhibitorów kinazy tyrozynowej (TKI, *tyrosine kinase inhibitors*) wymaga określenia wyznaczników molekularnych wrażliwości na leczenie. Są nimi obecność aktywującej mutacji EGFR oraz brak amplifikacji k-ras.

Travis i wsp. (Nowy Jork, Stany Zjednoczone Ameryki Północnej) oraz Brambilla i wsp. (Grenoble, Francja) omówili projekt nowej klasyfikacji gruczolakoraka płuca, proponowanej przez panel patologów i klinicystów sponsorowanych przez *European Respiratory Society/American Thoracic Society* (ERS/ATS) i *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC). Autorzy próbowali stworzyć uniwersalną klasyfikację uwzględniającą cechy morfologiczne, markery molekularne, obraz kliniczny i inwazyjność gruczolakoraka. Określenie „rak oskrzelikowo-pęcherzykowy” (BAC, *bronchioloalveolare carcinoma*), które obecnie budzi wiele kontrowersji, zostanie zarezerwowane dla rozpoznania, w obrębie małego guza (< 2 cm), czystego typu *bronchioloalveolare*, nieprodukującego śluzu, który rozprzestrzenia się, wykorzystując struktury pęcherzyków płucnych, nie nacieka podścieliska, opłucnej oraz naczyń krwionośnych ani limfatycznych. Autorzy proponują wprowadzenie dla tego typu nazwy *adenocarcinoma in situ*. Takie guzy wiążą się z bardzo dobrym rokowaniem, stwierdzono 100% przeżyć 5-letnich po doszczętej resekcji. Do grupy o niskiej inwazyjności, w której rokowanie jest nieco gorsze niż w poprzedniej, zostaną zaliczone guzy o zachowanej strukturze raka oskrzelikowo-pęcherzykowego, ale wykazujące minimalne cechy inwazyjności (*minimally invasive adenocarcinoma*). Kolejną i zarazem największą grupę stanowią gruczolakoraki o pośredniej złośliwości: zrazikowy, brodawkowy i mieszany, w obrębie którego spotyka się 2 lub 3 podtypy morfologiczne, z jednym dominującym. Do ostatniej grupy zaliczono najbardziej inwazyjne podtypy gruczolakoraka: lity produkujący śluz,

drobnobrodawkowaty (*micropapillary*) i śluzowy (*colloid*). Więcej informacji na ten temat zawiera praca autorstwa Kerra (*Histopathology* 2009; 54: 12–27).

Oporność komórek progenitorowych raka płuca na chemioterapię jest uznawana za jeden z czynników odpowiedzialnych za niepowodzenie leczenia. Arifin i wsp. (Hiroshima, Japonia) poszukiwali komórek progenitorowych i ich potencjalnych biomarkerów w 83 przypadkach niedrobnokomórkowego raka płuca (42 gruczolakoraki). W połowie przypadków gruczolakoraka stwierdzono obecność komórek z zachowanym szlakiem p16/RB i wysoką aktywnością telomerazy. Taka konfiguracja markerów molekularnych pozwala najprawdopodobniej na wyłonienie podgrupy gruczolakoraków zawierających komórki progenitorowe, charakteryzujące się opornością na leki cytostatyczne.

Rokowanie u chorych po doszczętnym zabiegu operacyjnym, w stopniu zaawansowania określonym przez patologa jako I i II, zależy najprawdopodobniej od obecności mikroprzerzutów, niewykrytych metodami konwencjonalnymi. Herpel i wsp. (Heidelberg, Niemcy) badali obecność mikroprzerzutów do węzłów chłonnych oraz ich wpływ na rokowanie w materiale operacyjnym 170 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (stadium I i II). Mikroprzerzuty wykryto metodami immunohistochemicznymi u 48% chorych. Spośród stosowanych markerów immunohistochemicznych najwyższą czułość wykazywał KL1 (wykrywający wszystkie typy cytokeratyn). Mikroprzerzuty do grup węzłowych zaliczanych do N1 nie miały znaczenia rokowniczego. Natomiast obecność mikroprzerzutów do grup tworzących N2 wiązała się z gorszym rokowaniem, mediany przeżycia N2(+) i N2(-) odpowiednio: 21 i 45 miesięcy. Autorzy polecają badanie ekspresji KL1 w resekowanych węzłach chłonnych grup należących do N2 jako metodę referencyjną, tanią i umożliwiającą być może w przyszłości identyfikację chorych wymagających leczenia uzupełniającego po zabiegu operacyjnym.

Ocena ryzyka operacyjnego u chorych na raka płuca

W związku z częstym rozpoznawaniem chorób układu krążenia i POChP u chorych na raka płuca istotnym problemem w diagnostyce przedoperacyjnej jest ocena wydolności układu krążenia i oddychania. Bolliger (Tygerberg, Południowa Afryka) przedstawił algorytm oceny rezerw płucno-sercowych opracowany przez ERS/ESTS oparty na przedoperacyjnych wartościach FEV₁ i DLCO, wykorzystujący w przypadkach granicznych wyniki wysiłkowego testu kardiopulmonologicznego

(CPET, *cardio-pulmonary exercise testing*) oraz wyliczone pooperacyjne wartości FEV₁ i DLCO. Szczegółowe wytyczne zostały zamieszczone w *European Respiratory Journal* 2009; 34: 17–41.

Markery o znaczeniu predykcyjnym – EGFR

Mutacje aktywujące EGFR w zakresie domeny odpowiadającej receptorowi dla kinazy tyrozynowej mają związek z korzystną odpowiedzią na stosowanie inhibitora kinazy tyrozynowej — erlotynibu. Antunes i wsp. (Porto, Portugalia, Sztokholm, Szwecja) badali związek między statusem EGFR a odpowiedzią na leczenie erlotynibem i przeżyciem u 21 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca w stadium IIIb i IV oraz w stanie sprawności mniejszym lub równym 3, uprzednio leczonych chemioterapią pierwszego i ewentualnie drugiego rzutu. Pacjenci otrzymywali erlotynib w dawce 150 mg/d., niezależnie od statusu EGFR. U chorych z mutacją EGFR, w porównaniu z chorymi bez mutacji, stwierdzano częściej stabilizację choroby podczas stosowania erlotynibu oraz dłuższe przeżycie: odpowiednio 45 i 36 miesięcy (w tym odpowiednio 10 i 3,7 miesiąca od wdrożenia leku).

Powikłania chemioterapii raka płuca

Nawodnienie roztworem izotonicznym soli jest jedyną metodą zapobiegania nefrotoksycznemu działaniu cysplatyny. Zwiększona nefrotoksyczność cysplatyny może wynikać ze współistnienia raka płuca i nefropatii o podłożu metabolicznym. Mathe i wsp. (Budapeszt, Węgry) badali nefrotoksyczność cysplatyny u chorych z: nadciśnieniem tętniczym (grupa 1), cukrzycą (grupa 2) i bez tych patologii (grupa 3). Pacjenci z grup 1 i 2 mieli większe objawy nefrotoksyczności cysplatyny niż chorzy z grupy 3. Stężenia kreatyniny i mocznika przed chemioterapią były mniej wiarygodnymi czynnikami predykcyjnymi niż klirens kreatyniny (GFR), który wynosił 50,7 ml/min/m² u chorych, u których wystąpiły objawy nefrotoksyczności i 61,3 ml/min/m² u chorych bez objawów nefrotoksyczności. Peek i wsp. (Nijmegen, Holandia) analizowali częstość neutropenii i epizodów gorączkowych u 24 chorych z drobnokomórkowym i 68 chorych z niedrobnokomórkowym rakiem płuca leczonych trzema różnymi schematami chemioterapii: taksol i karboplatyna (TK), cysplatyna i gemcytabina (GC) oraz cysplatyna i etopozyd (PE). Czynniki wzrostowy G-CSF stosowano w przypadku konieczności odroczenia kolejnego kursu lub redukcji dawek leków z powodu neutropenii oraz w każdym przypadku gorączki neutropenicznej. Antybiotyki stosowano w przypadku gorączki neutro-

penicznej. Neutropenia 3 i 4 stopnia obserwowana była u 39% chorych leczonych TK, 21% chorych leczonych GC i 78% (!) chorych leczonych PE. Częstość gorączki neutropenicznej wynosiła odpowiednio: 3%, 2% i 17%. Autorzy obserwowali mniejszą niż opisana w literaturze mielotoksyczność cytostatyków stosowanych według schematów TK i GC. Natomiast toksyczność schematu PE była znaczna i porównywalna z danymi z literatury. Autorzy rozważają możliwość rozszerzenia terapii G-CSF w tej grupie chorych.

Markery molekularne jako czynnik prognostyczny u chorych na raka płuca

Skrzypski i wsp. (Gdańsk, Polska) oceniali profil microRNA (małe molekuly RNA o działaniu regulacyjnym) w wycinkach z doszczętnie resektowanego guza u 50 chorych z rakiem płaskonabłonkowym płuc w stadium I i II. W czasie 5-letniej obserwacji u 20 chorych zaobserwowano przerzuty odległe, a u 30 nie wykazano nawrotu choroby. Stwierdzono istotne różnice w ekspresji genów pomiędzy omawianymi grupami. Wzrost ekspresji mikroRNA 10b był niezależnym czynnikiem związanym z tworzeniem przerzutów odległych i złym rokowaniem.

Geny ERCC (*excision repair cross-complementing genes*) są rodziną genów odpowiedzialnych za usuwanie i naprawę uszkodzonych fragmentów DNA. Zaburzenia funkcji ERCC mogą być odpowiedzialne za niestabilność genetyczną i bardziej agresywny przebieg choroby nowotworowej oraz oporność na leczenie cysplatiną. Seyhan i wsp. (Istanbul, Turcja) analizowali rokownicze znaczenie ekspresji ERCC1 w grupie 98 chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca, T1-2, N0-1, u których po doszczętnym leczeniu operacyjnym nie stosowano leczenia uzupełniającego. Dodatnią ekspresję ERCC1 stwierdzono w 78% guzów, częściej w raku płaskonabłonkowym niż w gruczolakoraku. Odsetki chorych przeżywających 5 lat w grupach z dodatnią i ujemną ekspresją ERCC1 wynosiły odpowiednio: 61% i 47% ($p = 0,01$). W badanej grupie chorych ekspresja ERCC1 była niezależnym korzystnym czynnikiem rokowniczym.

e-mail: mszturm@yahoo.com

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Jan Zieliński

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) i w tym roku była tematem ogromnej liczby doniesień oryginalnych. Poświęcono jej 5 sympozjów plenarnych, z czego 3 dotyczyły leczenia.

W sympozjum „Historia naturalna POChP” Kohansal z Wiednia omówił słynny i bardzo często cytowany diagram Fletchera i Peto zachowania się w ciągu całego życia krzywej rocznego ubytku FEV₁ u osób zdrowych i u chorych na POChP. Badania Fletchera i Peto z końca lat 70. ubiegłego stulecia wykazały, że przyspieszenie rocznego ubytku FEV₁ u chorych na POChP jest jedną z głównych cech choroby. Kohansal, omawiając niedostatki metodyczne pracy, wykazywał, że wyniki badań mają ograniczone znaczenie ze względu na badaną grupę — wyłącznie mężczyzn, wykonujących jeden zawód (konduktorzy) — i na krótki czas trwania badań — 8 lat.

W sesji *Evolving dimensions of COPD* prof. Soriano z Hiszpanii przedstawił wykład o badaniach przesiewowych i wczesnym rozpoznawaniu POChP. Autor dowodził, że badanie spirometryczne jest w pneumologii odpowiednikiem badania ciśnienia tętniczego, bez którego nie można sobie wyobrazić współczesnej medycyny. Należy wykonać badanie spirometryczne u osób o podwyższonym ryzyku POChP: palaczy papierosów, osób mających przewlekły kaszel i/lub duszność podczas wysiłku lub zawodową ekspozycję na pyły, dymy lub gazy.

Przewlekła obturacyjna choroba płuc jest chorobą bardzo niedorozpoznawaną. Biernie (w wyniku zgłoszenia się chorego do lekarza) rozpoznawanych jest na świecie nie więcej niż 20% chorych. Jednocześnie jest bardzo częsta. Choruje około 10% osób powyżej 40. roku życia. Stale rośnie umieralność, która spowodowała, że POChP jest już trzecią przyczyną zgonu na świecie. Te liczby zmuszają do szybkich działań.

Bardzo ważne jest zapewnienie dobrej jakości technicznej badania spirometrycznego. Ogromna liczba osób, u których powinno się wykonać badanie spirometryczne, wymaga zaangażowania w te działania lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). Jakość wyników badań spirometrycznych wykonywanych przez zakłady POZ budzi zastrzeżenia. Dlatego odpowiedni sprzęt, spirometry przyjazne użytkownikowi z wbudowanym programem kontroli jakości badania oraz okresowa kontrola jakości badania i interpretacji wyniku w ośrodku referencyjnym są konieczne.

Finlandia jest krajem, w którym rozpoznawanie i leczenie POChP przyjęło formę programu narodowego. W 1998 roku w 95% instytucji medycznych w tym kraju powołano osobę odpowiedzialną za organizację oraz prowadzenie diagnostyki i leczenia POChP obejmującego badanie spirometryczne i poradnictwo antytytoniowe. Po 6 latach dokonano wstępnej oceny programu.

Stwierdzono zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu POChP o 15% i skrócenie czasu hospitalizacji z powodu POChP o 18%. Liczba rent oraz suma dni zwolnień z pracy z powodu tej choroby także obniżyła się o 18%. Wkrótce opublikowane będą wyniki uzyskane po 10 latach trwania programu.

W tej samej sesji dr Salvi z Indii przedstawił dowody, że w niektórych krajach choroba jest spowodowana innymi niż palenie tytoniu przyczynami. Wartością odniesienia są wyniki amerykańskich badań populacyjnych nad częstością POChP, znanych pod akronimem NHANES 3. U 25% chorych, u których rozpoznano POChP, przyczyną nie było palenie tytoniu.

Wyniki badań epidemiologicznych nad częstością POChP wykonanych w ostatnim dziesięcioleciu w krajach południowo-wschodniej Azji wykazały, że w Chinach 37% chorych na POChP nigdy nie paliło tytoniu. W Nowej Zelandii odsetek ten wyniósł 39%. Podobne wyniki uzyskano w niektórych regionach Ameryki Południowej. W tych krajach częstą przyczyną choroby jest wdychanie dymu z otwartych palenisk służących do gotowania posiłków w słabo wentylowanych pomieszczeniach. Do palenia używa się różnych biopaliw, odchodów zwierzęcych, słomy, drewna lub zarszczonego węgla.

Uważa się również, że ekspozycja zawodowa na nieorganiczne i organiczne pyły, dymy i gazy ma być odpowiedzialna za około 20% przypadków POChP. Niska waga urodzeniowa (< 2,7 kg) oraz częste infekcje oddechowe w wieku 0–5 lat są niezależnym czynnikiem ryzyka POChP.

Spośród sesji poświęconych leczeniu największe praktyczne znaczenie miało sympozjum „Wyłaniające się perspektywy leczenia”. Profesor Adoch z Narodowego Instytutu Serca i Płuc w Londynie wygłosił wykład „Nowe leki przeciwzapalne w POChP”, w którym przedstawił leki już stosowane w medycynie z innych wskazań, które zastosowano u chorych na POChP zgodnie z szerzącymi się poglądami, że POChP jest przewlekłą chorobą zapalną. Wykryto także, że lek stosowany w leczeniu hiperlipidemii może mieć korzystny wpływ na przebieg POChP, jeśli pacjent jednocześnie cierpi na tę chorobę. Chodzi o statyny. W ostatnich latach opublikowano wyniki kilku obserwacyjnych prac, w których stwierdzono, że statyny zmniejszają częstość zaostrzeń POChP i ryzyko zgonu w tej chorobie. Efekt ów ma wynikać z przeciwzapalnego działania tych leków. Trwa dyskusja, czy związek między stosowaniem statyn a zaostrzeniami i umieralnością w POChP jest rzeczywisty, czy

tylko przypadkowy. Wątpliwości mogą rozstrzygnąć przynajmniej dwa duże, długie, kontrolowane badania z użyciem placebo. Obecnie nie ma wskazań do stosowania statyn u chorych na POChP, chyba że mają miażdżycorodne zaburzenia tłuszczów we krwi.

Okazało się, że stosowanie u chorych na POChP leków skierowanych przeciwko zapalnym chemokinom zalecanych dotychczas w reumatologii nie wpływa na czynność płuc, sprawność wysiłkową i jakość życia, natomiast dalszych badań wymagają podejrzenia, że mogą one zwiększać występowanie raka płuc i zapalen płuc.

Przewlekłe podawanie acetylocysteiny chorym na POChP zmniejsza częstość zaostrzeń choroby o 22% u chorych nieleczonych wziewnymi kortykosteroidami (badania Broncus i Peace).

Roflumilast, inhibitor fosfodiesterazy czwartej (PDE4), stosowany przewlekłe u chorych na POChP w dawce 500 mg dziennie poprawia FEV₁ i zmniejsza częstość zaostrzeń choroby. Poszukiwany jest selektywny inhibitor PDE4 pozbawiony działania ubocznego w postaci nudności i wymiotów. Ważną praktyczną wiadomością są odmienne mechanizmy działania przeciwzapalnych leków z grupy PDE4 i kortykosteroidów.

Od kilku lat proponuje się przewlekłe stosowanie makrolidów u chorych na POChP nie ze względu na ich działanie przeciwbakteryjne, ale przeciwzapalne, hamujące ekspresję cytokin. Nie ma pewnych dowodów, że leki te istotnie wpływają na przebieg choroby.

W tej samej sesji prof. Cazzola z Rzymu omówił nowe bardzo długodziałające leki rozszerzające oskrzela. Tą nazwą autor określa leki działające przez 24 godziny.

W grupie agonistów receptora β_2 -adrenergicznego na etapie badań znajduje się przynajmniej 7 różnych cząsteczek. Najbardziej zaawansowane są badania nad indacaterolem. Pojedyncza dawka leku rozszerza oskrzela przez 24 godziny. Przed następną dawką leku FEV₁ jest podobny jak 12 godzin po drugiej dawce formoterolu. Natomiast pojemność wdechowa była statystycznie istotna lepsza po indacaterolu. Podobne wyniki uzyskano w innych badaniach trwających 52 tygodnie. Inna cząsteczka — carmoterol — była porównywana z salmeterolem. Wyniki trwających 2 tygodnie badań były podobne do wyników porównania indacaterolu i formoterolu.

W grupie leków antymuskarynowych na etapie badań, w różnych fazach rozwoju, znajduje się 11 cząsteczek. Najbardziej zaawansowane (III faza) wydają się badania nad aclidinium, który okazał się lekiem bezpiecznym w stosowaniu

u ludzi, cechującym się wydłużonym działaniem rozszerzającym oskrzela. Trwają również badania nad skutecznością indacaterolu lub carmoterolu w połączeniu z różnymi steroidami wziewnymi.

Profesor Cazzola przedstawił też perspektywy dalszego rozwoju leczenia bronchodylatacyjnego.

Można myśleć o kombinacji 3 leków połączonych w jeden. Działające przez 24 godziny leki z grupy agonistów receptorów β_2 -adrenergicznych mogłyby być łączone z długodziałającym lekiem antymuskarynowym i PDE4. Możliwe jest tworzenie wielu innych kombinacji.

e-mail: j.zielinski@igichp.edu.pl