

Michał Bednarek, Ryszarda Chazan, Joanna Chorostowska-Wynimko, Dorota Górecka, Maria Korzeniewska, Jan Kuś, Elżbieta Radzikowska, Jan Zieliński

Institut Gruźlicy i Chorób Płuc, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Sprawozdanie z Kongresu *European Respiratory Society* w Berlinie, 4–8 października 2008 roku*

Report from an annual Congress of the European Respiratory Society,
Berlin, 4–8 October 2008

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 97–110

Zaburzenia oddychania w czasie snu

Michał Bednarek

Problematyka zaburzeń oddychania w czasie snu była reprezentowana na kongresie dość szeroko, obejmując: jedno sympozjum, trzy sesje doniesień ustnych, dwie sesje doniesień elektronicznych (*e-communication*), siedem sesji plakatowych, a ponadto dwie sesje „Gorący Temat” (*Hot Topic*) i praktyczny warsztat dotyczący stosowania nCPAP (*nasal continuous positive airway pressure treatment*). Najszerzej dyskutowano problematykę obturacyjnego bezdechu sennego (OBS).

Na sympozjum poruszano problematykę leczenia OBS innymi metodami niż CPAP. Omawiano eskalację otyłości w krajach rozwiniętych oraz jej wpływ na częstość OBS, rolę hormonów (leptyny) oraz znaczenie zmniejszenia masy ciała w leczeniu OBS. Nawiązano do pozytywnych efektów zastosowania chirurgii bariatrycznej. Następnie dyskutowano miejsce leczenia farmakologicznego OBS. Obecnie nie są znane leki skuteczne w terapii OBS, jednak pacjentom z resztkową sennością dzienną, mimo skutecznego stosowania CPAP, podaje się modafinil — inhibitor zwrotnego wychwyty noradrenaliny. Kolejne dwa tematy sympozjum dotyczyły operacji laryngologicznych oraz aparatów utrzymujących

drożność górnych dróg oddechowych. Wykazano istotną rolę endoskopii górnych dróg oddechowych wykonywanej podczas snu (*sleependoscopy*) w kwalifikacji pacjentów do operacji, co się wiązało z pozytywnymi efektami operacyjnego leczenia OBS.

Podczas sesji ustnej na temat innowacyjnych metod leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) najczęściej dyskutowanym zagadnieniem była tolerancja leczenia dodatnim ciśnieniem powietrza.

Zaprezentowano trzy prace opisujące badanie efektów obniżania ciśnienia w masce podczas wydechu w celu poprawy tolerancji leczenia. Każda z metod (CPAP + C_{flex}; auto BiPAP + Bi_{flex}; EPR, *expiratory pressure relief*) wykazywała u badanych podobną charakterystykę parametrów leczenia, skuteczności oraz akceptacji leczenia przez pacjentów w stosunku do konwencjonalnego CPAP. Wykazano poprawę tolerancji w wyselekcjonowanych grupach chorych, zwłaszcza używających CPAP krócej niż 4 godziny, z wyjściowo zalecanym wysokim ciśnieniem CPAP przekraczającym 10 mbarów. Zaobserwowano ponadto mniejsze zapotrzebowanie na podgrzewane nawilzacze powietrza w grupach leczonych obniżonym ciśnieniem powietrza podczas wydechu (mniej potencjalnych powikłań infekcyjnych). Kolejną innowacyjną propozycją leczenia, dotyczącą zespołu niespokojnych

*Sprawozdanie z Kongresu ERS w 2008 r. przygotowali ochotniczo specjaliści w omawianych zagadnieniach. Redakcja bardzo im dziękuje za tę bezinteresowną i terminową pracę

Adres do korespondencji: e-mail: j.zielinski@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 6.01.2009 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

nóg (RLS, *restless legs syndrome*), było użycie pneumatycznego urządzenia uciskającego podudzia. Zaobserwowano istotną poprawę w skali Epworth, wizualnej analogowej skali zmęczenia, ankiecie jakości życia oraz ciężkości RSL. U 1/3 pacjentów objawy choroby ustąpiły podczas leczenia pneumatycznym uciskiem podudzi. Proponowano zastosowanie tej metody leczenia RLS w przypadkach, w których nie działają środki farmakologiczne lub leczenie z ich pomocą powoduje nieakceptowane objawy niepożądane.

Kolejna sesja ustna dotyczyła alternatywnego wobec CPAP leczenia OBS. Zaprezentowano efekty trwającego 12 miesięcy leczenia hormonem wzrostu 37 mężczyzn z otyłością brzuszna i OBS w porównaniu z podawaniem placebo, opartego na koncepcji, że bezdech senny jest stanem względnego hiposomatotropizmu. Po roku leczenia hormonem wzrostu zaobserwowano pogorszenie wszystkich wskaźników OBS: bezdechów i spłyceń oddechów (AHI, *apnoea hypopnoea index*), wskaźnika desaturacji (ODI, *oxygen desaturation index*), AHI we śnie *non-REM*, a ponadto: zwiększenie obwodu szyi oraz pogorszenie udziału mięśni w stosunku do tkanki tłuszczowej okolicy szyi w ocenie metodą tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Wiele doniesień wygłoszonych podczas tej sesji dotyczyło skuteczności wykonywanych operacji laryngologicznych lub zastosowania aparatów zwiększających drożność górnych dróg oddechowych w leczeniu OBS. Wyróżniającą się prezentacją było doniesienie z ośrodka belgijskiego na temat wartości predykcyjnej niskodawkowej CT wykonywanej przed założeniem aparatu wysuwającego żuchwę (MAD, *mandibular advancing device*) oraz po jego założeniu w leczeniu umiarkowanego OBS. Po komputerowym porównaniu obrazów uzyskiwano model zmiany objętości oraz oporu górnych dróg oddechowych. Wzrost objętości i/lub zmniejszenie oporu górnych dróg oddechowych po zastosowaniu aparatu MAD pozwalały dużo lepiej przewidywać skuteczność leczenia z użyciem tego aparatu niż empiryczna próba leczenia z jego pomocą i nawet pomyślna ocena efektów przez pacjentów. Skuteczność leczenia aparatem MAD weryfikowano z użyciem badania polisomnograficznego (PSG) bez zastosowania aparatu MAD oraz po jego wykorzystaniu.

W sesji doniesień elektronicznych, dotyczącej diagnostyki OBS, zaprezentowano między innymi: przenośne urządzenie przesiewowe służące do badania wzorca oddychania bez kontaktu czujników z pacjentem, nowy algorytm oceny epizodów oddechowych (bezdechów) na podstawie analizy częstości tętna, jego amplitudy oraz utlenowania krwi, kolejną nieudaną propozycję stworzenia modelu ma-

tematycznego przewidującego AHI na podstawie znanych czynników ryzyka i objawów, nową elektrodę wewnątrzstną do oceny napięcia i efektu męczliwości mięśnia bródkowo-gnykowego u chorych na OBS oraz zastosowania poligrafii w badaniach domowych i u dzieci. Wdrażane nowe koncepcje pogłębiania diagnostyki OBS mogą posłużyć lepszemu zrozumieniu patofizjologii tej choroby, a — być może — w przyszłości uzupełnić rutynową diagnostykę.

Kolejna sesja doniesień ustnych na temat patogenezy OBS ujawniła na modelu zwierzęcym nieznaną dotąd wpływ hipoksji i zatrzymywania oddechu na rekrutację mezenchymalnych komórek macierzystych do krwi obwodowej.

Hot Topic, dotyczący pacjentów otyłych, był poświęcony multidyscyplinarnemu zagadnieniu otyłości w chorobach układu oddechowego (z uwzględnieniem wpływu na czynność układu oddechowego), a także złożonym odpowiedziom biologicznym u osób otyłych — również w ujęciu zespołu hipowentylacji otyłych oraz bezdechu sennego.

Drugi *Hot Topic* dotyczył roli przenośnych urządzeń monitorujących w bezdechu sennym. Dyskutowano o selekcji najbardziej przydatnych sygnałów do zastosowania w urządzeniach przenośnych (ambulatoryjnych), zarówno w kontekście użyteczności klinicznej, jak i łatwości podłączenia przez pacjenta, jakości uzyskiwanego sygnału oraz łatwości interpretacji, najlepiej automatycznej. Za najbardziej obiecujące sygnały uznano saturację, EKG, tętnicze napięcie obwodowe (PAT, *peripheral arterial tone*)/czas transmisji tętna (PTT, *pulse transmission time*), pozycję ciała oraz ciśnienie/przepływy nosowe. Wśród przedstawianych nowych technologii, wykorzystywanych w ambulatoryjnej diagnostyce snu, zaprezentowano urządzenie holterowskie EKG ze zintegrowanym pomiarem wzorca oddechowego i oksymetrii, zdolne do teletransmisji danych.

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

Astma

Ryszarda Chazan

Jedną z sesji poświęconych astmie była zatytułowana „From revolution to evolution”. Prowadził ją prof. Stephen Holgate, a wykładowcami byli: prof. Jean Bousquet, prof. Ulrich Wahn i prof. Roland Buhl.

Profesor Wahn omówił proces powstawania nadwrażliwości i rolę kortykosteroidów w modyfikacji przebiegu astmy.

Powstanie nadwrażliwości w pierwszych latach życia zależy od stężenia antygeny Der p1 w kurzu domowym. Prawdopodobieństwo powstania nadwrażliwości zależy od stężenia antygeny. Przy

stężeniu wynoszącym 1 000 000 ng/g kurzu z dywanu nadwrażliwość rozwinie się w ciągu 3 lat u 5% dzieci z wywiadem rodzinnym, ale u tylko 3% dzieci bez wywiadu rodzinnego, co wskazuje na udział czynnika genetycznego w rozwoju nadwrażliwości. Jednak, jak wykazała Sabina Illi w badaniu kohorty szwedzkich dzieci, występowanie ciągłych świstów w ciągu pierwszych 5 lat nie ma żadnego związku z występowaniem atopii. W obu grupach, w równym stopniu, między 2. a 5. rokiem życia zwiększa się liczba dzieci, u których stwierdza się świszczący oddech. Jednak u dzieci atopowych świsty utrzymują się nadal między 5. a 13. rokiem życia, z kolei u dzieci nieatopowych w większości przypadków nie stwierdza się już epizodów świszczącego oddechu. U dzieci atopowych, narażonych w pierwszych 3 latach na wysokie stężenia kurzu i antygeny kota, wyniki badań czynnościowych płuc są gorsze.

Czynniki środowiskowe uszkadzają nabłonek, który produkuje czynniki wzrostu: nabłonkowy (EGF, *endothelial growth factor*) β -1 i śródbłonkowy czynnik wzrostu (VEGF, *vascular endothelial growth factor*) odpowiedzialne za proliferację fibroblastów oraz transferujący czynnik wzrostu (TGF- β , *transforming growth factor* β) odpowiedzialny za aktywację miofibroblastów, co prowadzi do remodelingu dróg oddechowych.

Remodeling stwierdza się już we wczesnym okresie choroby, zanim ujawnią się objawy kliniczne. Boulet i wsp. wykazali, że zarówno u osób z wcześniej rozpoznaną, jak i długo trwającą astmą stopień zapalenia i podnabłonkowego włóknienia jest taki sam. U dzieci z astmą *epitelium* jest uszkodzone bez względu na fakt, czy jest, czy nie ma zapalenia eozynofilowego, a zmiany są związane z depozycją kolagenu w *lamina reticularis*.

Jak wynika z badań Kima, których wyniki opublikowano w „Allergy” w 2007 roku, pogrubienie błony podstawnej jest większe u dzieci chorych na astmę niż u zdrowych. Nie ma żadnego związku pogrubienia błony podstawnej z wiekiem i czasem trwania choroby.

Z jednej strony wiadomo, że IKS mogą poprawiać obraz kliniczny i zmniejszać zmiany strukturalne, z drugiej jednak mogą prowadzić do zahamowania kory nadnerczy, nadciśnienia tętniczego, a poprawa stanu klinicznego utrzymuje się tylko w trakcie stosowania kortykosteroidów, zaś ich odstawienie powoduje w krótkim czasie powrót objawów.

Profesor Bousquet przypomniał w swoim wykładzie kluczową rolę IgE w astmie alergicznej i mechanizm działania przeciwciała anty IgE — omalizumabu.

Wykazano korelację między całkowitym stężeniem IgE i ryzykiem rozwoju astmy u osób do-

rosłych. Wysoki odsetek chorych, u których rozpoznaje się ciężką astmę, ma postać alergiczną. Stwierdza się u nich dodatnie wyniki testów skórnych w odniesieniu do co najmniej jednego alergenów wziewnego. W badaniu *European Network for Understanding Mechanism of Severe Asthma* (ENFUMOSA) odsetek ten wynosił ponad 50%, w badaniu SARP — ponad 70%, a w badaniu TENOR — ponad 90%. Potwierdzono, że występowanie astmy zależy od stężenia IgE. Przeciwciała to, jak wiadomo, aktywuje komórki tuczne i wpływa na długość ich życia.

Omalizumab wiąże się z krążącą immunoglobuliną IgE. Obniżenie stężenia IgE prowadzi do *down* regulacji receptora Fc ϵ RI na komórkach tucznych i bazofilach, co z kolei powoduje zahamowanie IgE-zależnej odpowiedzi alergicznej. Omalizumab zmniejsza ekspresję Fc ϵ RI również na powierzchni komórek dendrytycznych, których liczba jest większa u chorych na astmę.

Wiadomo, że kluczową rolę w rozwoju zapalenia alergicznego odgrywają eozynofile i uwalniane przez nie mediatory reakcji alergicznej — białka kationowe, nowo syntetyzowane prostanoidy i prozapalne cytokiny. Prozapalnym działaniem eozynofiliów tłumaczy się obserwowaną u chorych na astmę korelację między liczbą eozynofiliów — zwłaszcza hipodensyjnych — i ciężkością astmy oraz liczbą eozynofiliów i ryzykiem występowania zaostrzeń.

W badaniach klinicznych omalizumab, w porównaniu z placebo, już w ciągu 16 tygodni znamienne zmniejszał obwodową liczbę eozynofiliów u osób z astmą alergiczną. Działanie to utrzymywało się w tym samym stopniu również po roku leczenia. Omalizumab obniżał także liczbę eozynofiliów w indukowanej płwocinie oraz w biopłatach podśluzówkowych. Lek ten indukuje apoptozę eozynofiliów i znamienne obniża stężenia interleukiny 2 (IL-2, *interleukin* 2), interleukiny 13 (IL-13, *interleukin* 13) i czynnika stymulującego tworzenie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte macrophage colony stimulating factor*) w porównaniu z placebo, ponadto hamuje wczesną i późną reakcję alergiczną. Zdaniem prof. Bousqueta, przeciwzapalne działanie omalizumabu może tłumaczyć zmniejszenie liczby zaostrzeń i nasilenie objawów w czasie leczenia.

Profesor Roland Buhl przedstawił badania dotyczące efektywności omalizumabu i bezpieczeństwa w badaniach klinicznych. Lek ten jest dostępny w 56 krajach; w Stanach Zjednoczonych został zarejestrowany w 2003 roku, a w krajach Unii Europejskiej — w 2005 roku. W badaniach II i III fazy uczestniczyło 4350 chorych, a do września 2008 roku omalizumabem leczono ponad 68 000 osób.

W ostatnich zaleceniach *Global Initiative for Asthma* (GINA) z 2007 roku terapia anty IgE jest rekomendowana w 5. stadium leczenia chorych na astmę.

Metaanaliza wyników 7 badań klinicznych wykazała, że stosowanie omalizumabu zmniejsza częstość zaostrzeń astmy średnio o 38%. Ograniczenie liczby zaostrzeń było niezależne od stosowania doustnych kortykosteroidów. U osób, które ich nie otrzyły (n = 1454), liczba zaostrzeń zmniejszyła się o 29,4%, a w grupie leczonej kortykosteroidami (n = 271) — o 34,9%. We wszystkich badaniach wykazano korzystny wpływ omalizumabu na jakość życia chorych.

Wyniki badań, w których oceniano bezpieczeństwo stosowania leku, dowiodły, że u ponad 7500 chorych, którzy przyjmowali omalizumab przez co najmniej 6 miesięcy, objawy niepożądane były podobne w grupie leczonej omalizumabem i w grupie otrzymującej placebo. Nie wykazano związku stosowania omalizumabu z rozwojem nowotworów, nie stwierdzono wzrostu ryzyka reakcji nadwrażliwości ani występowania choroby kompleksów immunologicznych.

W grupie 57 600 osób leczonych omalizumabem w Stanach Zjednoczonych obserwowano 124 przypadki anafilaksji, czyli dotyczyły 0,2% leczonych.

Profesor Buhl przedstawił też wyniki badań obserwacyjnych przeprowadzonych w różnych krajach w warunkach codziennej praktyki lekarskiej (omalizumab dodany do dotychczasowego leczenia).

Wyniki badania XCEED, przeprowadzonego w Kanadzie, wykazały po roku leczenia poprawę jakości życia u 59% chorych. Wyniki badania przeprowadzonego we Francji przez Miliarda w 2008 roku dowiodły, że po 5 miesiącach terapii omalizumabem zmniejszyła się liczba zaostrzeń o 63%, częstość wizyt w pogotowiu ratunkowym — o 65%, a liczba hospitalizacji — o 29% chorych. Slavin i wsp. stwierdzili, że wśród 19% chorych, którzy nie uzyskali efektu terapeutycznego, 25% stanowiły osoby leczone krócej niż 16 tygodni, 43% otrzymywało zbyt małą dawkę, a 11% dotyczyły obie przyczyny. W badaniach brytyjskich Niven i wsp. wykazali, że po 16 tygodniach stosowania omalizumabu dawka przyjmowanych kortykosteroidów doustnych zmniejszyła się o 51,4%.

Wyniki badania *X-pertise*, przeprowadzonego w Niemczech przez Korna i wsp., wykazały, że po 6 miesiącach stosowania omalizumabu liczba zaostrzeń zmniejszyła się o 82%, przyjmowania doustnych kortykosteroidów — o 80%, liczba hospitalizacji — o 78%, pozaplanowych wizyt — o 81%, dni z poczuciem choroby — o 72%, a jakość życia według skali Juniper (1–7) poprawiła się (punktacja wzrosła średnio z 2,9 do 4,5 pkt.). Po 16 tygo-

dniach leczenia u 86% pacjentów stwierdzono bardzo dużą lub dużą poprawę przebiegu choroby, a po 28 tygodniach — aż u 82%. W analizie łącznej wyników badań przeprowadzonych we Francji, Wielkiej Brytanii i Niemczech po 16 tygodniach stosowania omalizumabu udało się zmniejszyć dawkę doustnych kortykosteroidów u 39,2% chorych, u 34% udało się zredukować dawkę omalizumabu, a u 21% — całkowicie odstawić lek.

Wyniki badania INNOVATE udowodniły, że poprawę kliniczną uzyskano tylko wtedy, gdy podczas leczenia obniżało się stężenie IgE, dlatego bardzo ważne jest kwalifikowanie chorych do leczenia na podstawie tego parametru oraz monitorowanie leczenia również na podstawie stężenia IgE.

Profesor Wahn, wychodząc z założenia, że IKS nie zapobiegają naturalnemu przebiegowi choroby, skoncentrował się w swoim wykładzie na nowych kierunkach badań przeciwiał anty IgE i ich udziale w modyfikacji choroby. Omówił wyniki szwedzkiego badania 18 chorych, których leczono omalizumabem przez 6 lat. Po roku od odstawienia leku zaobserwowano, że u połowy badanych objawy astmy nie uległy zmianie, u 83% na stałym poziomie pozostały objawy nocne, a u 63% osób na stałym poziomie pozostawało przyjmowanie leków na żądanie. Wahn przedstawił też wyniki badania DUAL, w którym stosowano omalizumab łącznie z immunoterapią w alergicznym nieżycie nosa i spojówek oraz alergicznej astmie sezonowej, w porównaniu z immunoterapią swoistą plus placebo. Zmniejszenie objawów (*symptom score*) w grupie, w której stosowano immunoterapię plus omalizumab, wyniosło 0,49 w porównaniu z 0,8 w grupie, w której stosowano immunoterapię plus placebo.

W Stanach Zjednoczonych prowadzone jest badanie epidemiologiczne EXCELS u chorych (z umiarkowaną i ciężką astmą) leczonych omalizumabem w warunkach *real-world clinical practice* (dwie grupy: leczona i nieleczona omalizumabem jako terapią dodaną). Celem badania jest ocena nie tylko efektywności, ale również długotrwałego bezpieczeństwa stosowania omalizumabu. Do badania zrekrutowano 7962 osoby, w tym 5067 leczone omalizumabem. Wyniki badania są spodziewane w 2011 roku.

Prowadzone jest również badanie *e-Xperience* — światowy rejestr efektywności i bezpieczeństwa. Jest to badanie obserwacyjne o czasie rekrutacji wynoszącym 2 lata. Zgłoszenie do niego powinno nastąpić w ciągu 15 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Planowana jest rekrutacja 7500 chorych w 350 miejscach w 14 krajach.

Trwa rekrutacja chorych do badania EXPLORE — wielośrodkowego międzynarodowego badania, którego celem jest ocena wpływu stosowania przez 1,5 roku omalizumabu na markery zapale-

nia i remodeling. Omalizumab stosowany jest jako terapia dodana do IKS w dawce ponad 800 μg BDP plus LABA. Cel pierwszoplanowy badania to ocena liczby eozynofili w biopłatach, dalsze cele to: ocena komórek tucznych, CD4^+ limfocytów, grubość błony podstawnej *reticulum* oraz bezpieczeństwo i tolerancja leku. Wyniki badania są spodziewane w czerwcu 2012 roku.

e-mail: rchazan@wum.edu.pl

Immunologia chorób układu oddechowego — teoria i praktyka kliniczna

Joanna Chorostowska-Wynimko

Najciekawsze doniesienia prezentowane na tegorocznym kongresie *European Respiratory Society* dotyczyły głównie zagadnień związanych z wybranymi aspektami patomechanizmu przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i ich implikacjami klinicznymi.

Coraz więcej danych wydaje się potwierdzać, że dynamika progresji POChP jest w istotnym stopniu następstwem aktywności komórek CD8^+ gromadzących się w układzie oddechowym, które uczestniczą w procesach destrukcji tkanek (zaburzenie równowagi procesów apoptozy i proliferacji na niekorzyść tych ostatnich, skutkujące tendencją do niszczenia tkanki śródmiąższowej i powstawania rozedmy; stymulowanie uwalniania metaloproteaz: metaloproteiny macierzy-2 (MMP-2, *matrix metalloproteinase 2*), -9, -10 przez makrofagi, a także w procesach inicjujących odpowiedź o charakterze autoimmunologicznym. Z klinicznego punktu widzenia niezmiernie ważne wydają się doniesienia potwierdzające istotną aktywność procesów zapalnych/destrukcyjnych w płucach chorych z bardzo ciężką postacią POChP, a nawet sugerujące powstawanie „samonapędzającego się” mechanizmu, w którym zwiększone uwalnianie metaloproteaz (przede wszystkim MMP-2), między innymi przez komórki TH_1 , powoduje ich zwiększony napływ do płuc, a więc nasilenie odczynu zapalnego. Przedstawiono dane wskazujące na istnienie bezpośredniej, wprost proporcjonalnej zależności między poziomem ekspresji MMP-2 a stopniem zaawansowania rozedmy oraz nasileniem objawów klinicznych. Hipoteza o udziale komponenty autoimmunologicznej w patomechanizmie POChP podkreśla rolę komórek pamięci wobec antygenów bakteryjnych (infekcje wieku dziecięcego), których reaktywacja miałaby powodować rozwój odpowiedzi skierowanej przeciw własnym antygenom (przeciwciała przeciwko elastynie) i narastanie procesów destrukcyjnych w układzie oddechowym. Przebieg i stopień zaawansowania POChP, według tej teorii, również są pochodną aktywności mecha-

nizmów autoimmunologicznych u danego chorego. Co więcej, udowodniono, że w układzie oddechowym chorych na POChP ekspresja i produkcja interleukiny 32 (IL-32, *interleukin 32*), niedawno odkrytej cytokiny uważanej za kluczową w rozwoju odpowiedzi autoimmunologicznej, jest znacząco wyższa niż w grupach zdrowych palących i niepalących. Interleukina 32 jest uwalniana zarówno przez limfocyty CD8^+ , makrofagi, jak również przez komórki nabłonka oddechowego i tkanki śródmiąższowej chorych na POChP, w ścisłej zależności od produkcji $\text{TNF-}\alpha$. Sugeruje się, że aktywacja IL-32 odgrywa rolę głównego mechanizmu potęgującego intensywność odpowiedzi zapalnej, uzupełniając ją o komponentę reakcji autoimmunologicznej.

W tym kontekście ciekawym przyczynkiem do badań nad patomechanizmem POChP i wzajemnymi relacjami tych typów odpowiedzi są wyniki prac sugerujących znaczące zmniejszenie liczby dojrzałych komórek dendrytycznych w nabłonku oddechowym chorych na POChP, co miałyby sprzyjać ich większej podatności na infekcje. Jednak mniejsza liczba komórek prezentujących antygen może też implikować słabszy, wolniejszy rozwój swoistej odpowiedzi ze strony układu odpornościowego, a także mniejszą tendencję do odpowiedzi z autoagresji.

Wiele uwagi poświęcono również mechanizmowi deacetylacji histonów, a raczej obniżonej ekspresji deacetylazy histonów (HDAC, *histone deacetylase activity*) w komórkach układu oddechowego chorych na POChP. Znaczący wydaje się fakt jej znamiennej korelacji z zaawansowaniem klinicznym choroby (wg kryteriów *Generalized Obstructive Lung Disease [GOLD]*), parametrami wentylacyjnymi, jak również istotnie niższa ekspresja HDAC w płucach chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi, zdrowymi palaczami oraz astmatykami. Ścisła, wprost proporcjonalna zależność między aktywnością HDAC a odpowiedzią na kortykoterapię w POChP, jak również korzystny wpływ małych dawek teofiliny są omawiane już od kilku lat. W bieżącym roku przedstawiono dowody, że podobny efekt wykazują syntetyczne inhibitory kinazy 3 fosfatydoinozytolu ($\text{PI3K-}\delta$), w przeciwieństwie do $\text{PI3K-}\gamma$.

Praktycznym aspektem badań nad istotą mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój POChP jest poszukiwanie biomarkerów, które mogłyby stać się pomocne w diagnostyce (w tym w ocenie stopnia ciężkości, aktywności choroby) i charakterystyce fenotypu choroby, w monitorowaniu pacjentów (zaostrzenia, skuteczność leczenia), a nawet w ocenie rokowania. Od kilku lat intensywnie analizowane są dwa markery — białko surfaktantu D (SP-D, *surfactant protein D*) oraz białko komórek Klara (CC16). W bieżącym roku przedstawiono między innymi kry-

tyczną analizę przydatności ich oznaczeń w łatwo dostępnym materiale — kondensacie wydychanego powietrza. Obok niewątpliwych zalet tej metody wykazano jednak, że stężenie SP-D jest podwyższone zarówno u chorych na POChP, jak i u palaczy, a marker jest bardzo „wrażliwy” na leczenie kortykosteroidami; podobnie stężenie CC16 było obniżone zarówno u chorych na POChP, jak i u palaczy.

Kolejny biomarker — prokalcytonina, oznaczana w surowicy krwi, jest swoistym wskaźnikiem aktywności odpowiedzi immunologicznej na zakażenie bakteryjne, który w dodatku wydaje się dobrze ją różnicować od reakcji na infekcję wirusową czy też od odpowiedzi autoimmunologicznej. W wielu prezentacjach przedstawiano przekonujące dane na temat diagnostycznej przydatności prokalcytoniny w rozpoznawaniu i monitorowaniu skuteczności leczenia infekcji bakteryjnych dróg oddechowych, w tym zaostrzeń POChP. Obecnie przyjmuje się, że stężenie 0,1 ng/ml ma wartość diagnostyczną dla zakażeń układu oddechowego, a stężenie powyżej 0,25 ng/ml — dla zapalenia płuc (swoistość i czułość oznaczeń > 95%). Warto podkreślić, że prokalcytonina nie jest markerem specyficznym dla układu oddechowego; jej stężenie wzrasta w przebiegu każdej ostrej infekcji o etiologii bakteryjnej. Szacuje się, że wyniki fałszywie dodatnie (zespół ostrej ciężkiej niewydolności oddechowej [SARS, *severe acute respiratory syndrome*], zespół ostrej niewydolności oddechowej [ARDS, *acute respiratory distress syndrome*], malaria, noworodki) lub fałszywie ujemne (wczesna faza infekcji, odczyn miejscowy, przebieg podostry, upośledzenie odporności, grzybica) uzyskuje się w około 10% przypadków. Podkreślana jest również znacząco wyższa wartość kliniczna kilkukrotnych pomiarów stężenia prokalcytoniny w okresie trwania choroby, szczególnie w aspekcie monitorowania skuteczności antybiotykoterapii.

Biomarkerem prognostycznym (niediagnostycznym), badanym pod kątem oceny ciężkości infekcji niezależnie od jej etiologii (bakteryjnej, wirusowej), jest proadrenomedullina (proADM), której przydatność kliniczną badano zarówno w bakteryjnym zapaleniu płuc, jak i w zaostrzeniach POChP. Ocenia się, że w przebiegu zaostrzenia POChP ryzyko zgonu w grupie chorych ze stężeniem proADM powyżej 1,0 nmol/l (wskaźnik ryzyka [HR, *hazard ratio*] = 0,3) jest istotnie wyższe niż w grupie z proADM ponad 1,0 nmol/l (HR = 0,1; $p < 0,001$). Podobnie jak w przypadku prokalcytoniny zalecana jest ocena dynamiki zmian stężenia proADM.

Streszczenia prac i prezentacje są dostępne na stronie www.ersnet.org

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

Palenie tytoniu

Dorota Górecka

Podczas Kongresu *European Respiratory Society* (ERS) w Berlinie doniesienia dotyczące różnych aspektów palenia tytoniu przedstawiano w trakcie 11 sesji. Tematyce tej były poświęcone wykłady w trakcie kursów podyplomowych i sesji głównych oraz seminarium *Meet the Professor*. Doniesienia oryginalne prezentowano podczas sesji ustnych, sesji plakatów elektronicznych i sesji plakatów tematycznych. Autorka przewodniczyła sesji wystąpień ustnych o tematyce związanej z paleniem tytoniu wśród młodzieży.

Jedną z sesji plakatów tematycznych była poświęcona związkowi palenia tytoniu z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (POChP). Badacze brytyjscy wykazali, że chociaż pacjenci z POChP leczeni w szpitalu specjalistycznym są świadomi swojej choroby (w 78%), to aż 20% badanych uważało, że choroba nie jest wywołana paleniem tytoniu. Przedstawiono również działania Greckiego Towarzystwa Pneumonologicznego mające na celu zwiększanie świadomości dotyczącej POChP w społeczeństwie. Wyniki kampanii medialnej, połączonej z wykonywaniem badania spirometrycznego, były bardzo dobre — znajomość terminu POChP i zasadniczych objawów choroby wzrosła z 13% w roku 2002 do 45% w roku 2007. Akcja prowadzenia badań spirometrycznych podczas poprzedniego zjazdu ERS w Sztokholmie objęła ponad 2800 badanych w wieku 6–95 lat. Poprawnych technicznie było 85% badań. Dzięki nim wykryto obturację oskrzeli u 16% badanych. W kilku doniesieniach rozważano wpływ różnych interwencji medycznych na zaprzestawanie palenia. W badaniach duńskich, obejmujących ponad 4000 palaczy, podczas badań przesiewowych raka płuca przy użyciu tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) nie stwierdzono wpływu edukacji antynikotynowej na większe zaprzestawanie palenia (zarówno wśród badanych, jak i w grupie kontrolnej, w której nie wykonywano CT, sukces odniosło 11% osób).

Dwa doniesienia — ze Stanów Zjednoczonych i z Polski — dotyczyły wpływu czynników genetycznych na powstawanie POChP i uzależnienie od nikotyny. Doktor Siemińska i wsp. z Gdańska wykazali, że polimorfizm genów dopaminergicznych może tłumaczyć niektóre aspekty uzależnienia od nikotyny, takie jak wiek rozpoczęcia palenia, utrzymywanie abstynencji czy silne uzależnienie od nikotyny, chociaż nie potwierdzono związku z samym faktem palenia. W ciekawym doniesieniu z Grecji wskazano, że zaprzestanie palenia po 6 i 12 miesiącach nie zmniejsza stężenia markerów zapalenia (SLIP i CCP16) w indukowanej płwocinie, chociaż wyjściowo stężenia tych markerów u osób palą-

cych są znacznie podwyższone w porównaniu z niepalącymi. Badacze rosyjscy, posługując się zdalnym urządzeniem na podczerwień, wykazali odmienny sposób palenia papierosów przez osoby z prawidłową czynnością płuc i chorych na POChP. Chorzy znacznie częściej zaciągali się dymem i wykonywali więcej inhalacji dymu, co powodowało wyraźne skrócenie czasu palenia, przy jego większej intensywności. Zależność ta była szczególnie widoczna u pacjentów z ciężką postacią choroby. Intrigujące doniesienie z Tripolisu, dotyczące małej grupy (78 osób) odwiedzających chorych ze szpitala uniwersyteckiego, którzy zgodzili się na wypełnienie kwestionariusza i wykonanie spirometrii, wykazało zadziwiająco wysoką częstość obturacji oskrzeli — 68%, w tym 52% u osób poniżej 40. roku życia.

Trzy sesje były poświęcone biernemu paleniu i wprowadzaniu powszechnego zakazu palenia w miejscach publicznych. Koledzy z Holandii na podstawie dużych prospektywnych badań epidemiologicznych stwierdzili, że aż 18% dorosłych jest narażonych na bierne palenie, w tym 14% ciężarnych kobiet. Narażenie było również istotne u dzieci i wyniosło 7% wśród dzieci nienarodzonych oraz 25–36% u pozostałych. Próba powiązania ryzyka zawału serca ze stężeniem kotyniny w surowicy u ponad 1000 biernych palaczy w Kopenhadze nie powiodła się, co badacze skomentowali brakiem czułości metody. W Szwajcarii w dużym badaniu (SALPADIA) u 1500 osób wykazano wyraźne obniżenie jakości życia osób narażonych na bierne palenie i 2-krotnie zwiększone ryzyko zachorowania na POChP. Na podstawie badań stężenia cząsteczek pyłu PM10 i PM2,5 w Mediolanie badacze włoscy wykazali 2-krotnie większe zanieczyszczenie powietrza na deptaku w okolicy starówki miasta niż na dwóch placach o znacznym natężeniu ruchu kołowego. To zanieczyszczenie wynikało z bardzo dużej konsumpcji tytoniu na promenadzie (329 papierosów/h przez 6 h badania), ale było zadziwiająco wysokie w porównaniu z natężeniem ruchu (ok. 2000 samochodów). Krzysztof Specjalski i wsp. badali wpływ biernego palenia na rozwój astmy u 676 dzieci w Gdańsku. Wykryli 51 (7%) przypadków astmy. Dowiedli, że astma była istotnie związana z faktem palenia przez rodziców (37% palących matek i 52% palących ojców) oraz narażeniem na bierne palenie w pierwszym roku życia (22%). Doniesienie to zakwalifikowano do wygłoszenia ustnego. Studenci koła naukowego przy Warszawskim Uniwersytecie Medycznym zwrócili uwagę, że na bierne palenie są narażeni nie tylko niepalący, ale również sami palący. Jednak wykazali, że palący rzadziej (ok. 80%) od niepalących (100%) popierają wprowadzenie zakazu palenia w miejscach publicznych. We Francji, gdzie od 2007 roku

wprowadzono zakaz palenia w miejscach pracy i miejscach publicznych, a od stycznia 2008 roku — całkowity zakaz palenia również w pubach i barach, zaobserwowano ograniczenie narażenia na bierne palenie z 43% do ponad w 90% w miejscach pracy oraz znaczące, bo aż o 80%, zmniejszenie zanieczyszczenia powietrza (mierzone PM2,5) w lokalach gastronomicznych. Wprowadzenie zakazu palenia skutkowało zmniejszeniem objawów ze strony układu oddechowego zarówno w wypadku osób niepalących, jak i palących, a także — po wprowadzeniu restrykcyjnej legislacji — zmniejszeniem o 15% częstości zawałów serca i udarów mózgu. W Irlandii wprowadzenie zakazu palenia w miejscach publicznych spowodowało obniżenie odsetka palących uczniów w wieku 13–15 lat z 20% do 11% (badanie *International Study of Asthma and Allergies in Childhood* [ISAAC]), przy porównywalnym narażeniu na bierne palenie (ok. 45%), co świadczy o braku kompensacji ograniczenia palenia w miejscach pracy nadmiernym paleniem w domu.

Badań dotyczących wyników rzucania palenia było sporo, jednak były to w większości doniesienia bez grupy kontrolnej i o stosunkowo krótkim okresie obserwacji. Najciekawsze dotyczyły porównania skuteczności leczenia warenikliną z nikotynową terapią zastępczą (NTZ). W Atenach badano zdrowych palaczy oraz grupę pacjentów z przewlekłymi chorobami wywołanymi paleniem (POChP, astma, choroby serca). Więcej pacjentów leczonych warenikliną zakończyło tę terapię (76%) w porównaniu z NTZ (52%). Wyniki leczenia (pod koniec terapii) były lepsze w przypadku stosowania warenikliny w grupie chorych (odpowiednio: 79%, 90% i 77% vs. ok. 60% skuteczności NTZ), a leczenie NTZ okazało się równie skuteczne, jak warenikliną w grupie zdrowych osób (79% vs. 72% sukcesu). Kilka doniesień dowodziło, że — wbrew obawom — stosowanie warenikliny nie wiąże się z większą depresją i jest bezpieczne nawet u chorych z zaburzeniami psychicznymi.

Jak zwykle wiele doniesień dotyczyło nałogu palenia wśród pracowników ochrony zdrowia. W jednym z nich kolega Korzybski wykazał, że aktywnie pali papierosy 10% kolegów pulmonologów w porównaniu z 33% w 1992 roku.

Podobnie jak w poprzednim roku dużym zainteresowaniem cieszyły się doniesienia na temat fajki wodnej. Jest powszechnie używana w krajach arabskich, jednak problem dotyczy też Indii, Iranu i coraz częściej Europy. Okazuje się, że palenie fajki wodnej jest związane z licznymi zagrożeniami zdrowia, takimi jak: wzrost stężenia markerów zapalnych i stresu oksydacyjnego, jak również tlenku węgla w wydychanym powietrzu, jednak dotychczas nie ustalono, na

ile ten sposób konsumpcji tytoniu uzależnia. Niepokoi, że producenci tytoniu przedstawiają fajkę wodną oraz tak zwane kolorowe papierosy jako łagodne i nieszkodliwe dla zdrowia. W Europie i Iranie około 40% młodzieży obu płci (w tym np. uczennice szkół we Francji) ma doświadczenia z paleniem fajki wodnej.

Wspólna praca irlandzko-polska dotyczyła nalogu palenia wśród polskich imigrantów. Na podstawie badania 1554 osób, które odpowiedziały na ogłoszenie w lokalnej polskiej gazecie, wykazano, że palaczami było 61% mężczyzn i 43% kobiet, którzy najczęściej (54%) palili polskie papierosy.

Ciekawostką była praca irańska opisująca wyniki badań dotyczących przyczyn zgonów i nalogu palenia, w których ankietowano rodziny zmarłych chowanych na cmentarzu w Teheranie. Zbadano 7858 przypadków, stwierdzając, że 63% nigdy nie paliło, 25% było bieżącymi palaczami, a 12% — byłymi palaczami. Osoby palące umierały wcześniej (w 50. rż., w porównaniu z niepalącymi, którzy umierali w 58 rż.; $p < 0,0001$).

e-mail: d.gorecka@igichp.edu.pl

Gruźlica

Maria Korzeniewska

Prace z dziedziny gruźlicy dotyczyły głównie badań immunologicznych opartych na pomiarze *in vitro* we krwi stężenia interferonu- γ (IGRA, *interferon- γ released assay*) wydzielanego po stymulacji przez antygeny *Mycobacterium tuberculosis*. Badano zastosowanie IGRA w wykrywaniu latentnego zakażenia gruźlicą (LZG), w diagnostyce gruźlicy płuc i pozapłucnej. Dużo uwagi poświęcono także gruźlicy wielolekoopornej, czyli wywołanej przez prątki odporne jednocześnie na izoniazyd i rifampicynę (MDR-TB, *multidrug resistant tuberculosis*), oraz gruźlicy wielolekoopornej z rozszerzoną lekoopornością, wywołanej przez prątki odporne nie tylko na izoniazyd i rifampicynę, ale także na chinolon i lek podawany dożylnie, to znaczy aminoglikozyd lub kapreomycynę (XDR-TB, *extensively drug resistant tuberculosis*).

W wielu krajach rośnie liczba chorych przyjmujących leki biologiczne, w tym inhibitory czynnika martwicy nowotworu α (ATNF α , *anti-tumor necrosis factor α*), które zwiększają ryzyko gruźlicy poprzez reaktywację LZG. Przed terapią ATNF α chorzy powinni być poddani badaniom wykluczającym gruźlicę; jeśli występuje u nich LZG, są leczeni profilaktycznie. Kandydaci do terapii za pomocą ATNF α zwykle przyjmowali wcześniej leki immunosupresyjne, co mogło zmniejszać czułość odczynu tuberkulinowego (OT) w wykrywaniu LZG.

U 27 kandydatów do terapii za pomocą ATNF α , w wieku średnio 51 lat, wśród których 66,7% stanowili mężczyźni, wykonano OT i QFTB-G IT. Długotrwale leczono metotreksatem 26% pacjentów, a 41% — kortykosteroidami (KS). Zgodność obu testów była wysoka ($\kappa = 0,645$). U 81% badanych wynik QFTB-G IT był ujemny, u — 4% dodatni, u 15% — nieokreślony (u wszystkich tych chorych OT był ujemny). Nieokreślone wyniki, QFTB-G IT połączone z ujemnym OT utrudniają badania przesiewowe przed zastosowaniem ATNF α (Ferrara G. i wsp., Włochy).

Jak wynika z doniesień, QFTB-G jest badaniem bardziej czułym i swoistym w porównaniu z OT w wykrywaniu LZG u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, leczonych immunosupresyjnie. Porównano wyniki OT i QFTB-G wykonanych u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów i zesztyniające zapalenie stawów kręgosłupa oczekujących na terapię ATNF α w Turcji, gdzie prowadzi się szczepienia BCG (Cagatay T. i wsp., Turcja). Jeśli uzna się QFTB-G za badanie stanowiące „złoty standard” w wykrywaniu LZG, to OT o średnicy większej lub równej 5 mm ma czułość 72%, a specyficzność — 56%, zaś OT o średnicy większej lub równej 10 mm ma czułość 63% i specyficzność 70%. Z jednej strony, OT nie jest badaniem wystarczającym do wykrywania LZG, z drugiej strony, wartość QFTB-G obniżają nieokreślone wyniki.

Kolejni badacze (Vicedomini S. i wsp., Włochy) wykazali, że odsetek nieokreślonych wyników u pacjentów z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym nie jest duży i QFTB-G IT może być użytecznym testem do wykrywania zakażenia *M. tuberculosis* w tej grupie. We Florencji u 398 osób z chorobami zapalnymi o podłożu immunologicznym, z których 310 (78%) leczono immunosupresyjnie, a 16 (4%) szczepiono w przeszłości BCG, wykonano OT i QFTB-G IT. U 5 (1,5%) chorych wynik QFTB-G IT był nieokreślony, u 52 (13%) — dodatni; dodatni OT stwierdzono u 74 (19%) osób. Zbieżne wyniki obu testów stwierdzono u 87,7% chorych; ($\kappa = 0,55$). W 13 przypadkach wynik QFTB-G IT był dodatni, a OT — ujemny, w 35 zaś ujemny wynik QFTB-G IT łączył się z dodatnim OT. Metodą analizy wieloczynnikowej wykazano, że dodatni wynik obu testów był istotnie skorelowany ze starszym wiekiem i płcią męską; dodatni OT zaś — ze szczepieniem BCG i zmianami w płucach wskazującymi na przebytą gruźlicę. Leki modyfikujące reumatoidalne zapalenie stawów nie wpływały na wynik obu badań; kortykosteroidoterapia łączyła się z mniejszym prawdopodobieństwem zarówno dodatniego OT, jak i QFTB-G, a terapia ATNF α — z mniejszym prawdopodobieństwem dodatniego OT.

Badanie porównawcze OT i QFTB-G wykonano także w grupie 27 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów (Boisteanu D. i wsp., Rumunia). Zebrano dane o czynnikach ryzyka gruźlicy i szczepieniu BCG, a następnie wykonano OT, QFTB-G i badanie radiologiczne przed terapią ATNF α i po 6 miesiącach jej trwania. Dodatni wynik QFTB-G w porównaniu z OT był istotnie silniej powiązany z obecnością czynników ryzyka gruźlicy, mniej — z przebyłym szczepieniem BCG. W czasie leczenia szanse na dodatni wynik QFTB-G zmniejszyły się.

Przypadek opisany przez autorów holenderskich (Visser H. i wsp.) wskazuje na konieczność dokładnego badania osób poddanych terapii za pomocą ATNF α , jeśli podróżują do krajów o dużej zapadalności na gruźlicę. Chory, u którego przed podaniem ATNF α odczyn tuberkulinowy był ujemny, a wynik badania RTG płuc — prawidłowy, w czasie leczenia infliksymabem pojechał do Maroka. Po 3 miesiącach zgłosił ból ucha i powiększony węzeł chłonny szyi. Odczyn tuberkulinowy miał średnicę 10 mm. Z biopsji węzła uzyskano wzrost liczby *Mycobacterium bovis*.

Leczenie profilaktyczne LZG chroni większość pacjentów przed gruźlicą w czasie terapii za pomocą ATNF α także w kraju o średniej zapadalności na gruźlicę, jakim jest Turcja (Cagatay T. i wsp.). Obserwowano 255 kobiet i 229 mężczyzn z chorobami reumatologicznymi i dermatologicznymi, leczonych ATNF α . Średnia wieku chorych wynosiła 41 lat; 88,8% miało bliźnię po szczepieniu BCG. Dodatni (≥ 5 mm) OT, najczęściej o średnicy 12,48 \pm 4,89 mm, stwierdzono u 278 (59,7%) osób; 69 (4,2%) osób było wcześniej narażonych na gruźlicę. Isoniazyd zastosowano profilaktycznie u 386 pacjentów; objawy uszkodzenia wątroby obserwowano u 28 (5,9%) osób. W czasie leczenia ATNF α 3 osoby zachorowały na gruźlicę — 2 z nich mimo chemioprophylaktyki.

Podobnie jak OT, IGRA wykazują małą czułość wykrywania LZG u chorych poddanych silnemu leczeniu immunosupresyjnemu (Roux-Lombard P. i wsp.). U 33 chorych (18 mężczyzn) w wieku 55 \pm 11 lat, po przeszczepieniu jednego lub obu płuc przed 4 \pm 4 laty, wykonano QFTB-G IT, T-SPOT.TB, OT, oznaczono liczbę limfocytów oraz zebrano dane o wcześniejszym kontakcie z gruźlicą, leczeniu gruźlicy, szczepieniu BCG. Szczepienie BCG przeżyło 86% chorych, 4 pochodziło z kraju o umiarkowanej lub dużej zapadalności na gruźlicę, u 5 z 29 (17%) chorych przed przeszczepieniem OT miał średnicę ponad 10 mm. Po przeszczepieniu tylko u 2 (6%) chorych stwierdzono dodatni OT (> 5 mm); T-SPOT.TB był dodatni także u 2 chorych, zaś nieokreślony u jednego ze znaczną limfopenią. QFT-G-IT był dodatni w 3 (9%)

przypadkach, nieokreślony — w 4 (12%). U 2 pacjentów, którzy w przeszłości przebyli gruźlicę, wyniki wszystkich trzech testów były ujemne.

Takie same badania wykonano u 62 chorych (46 mężczyzn), przewlekle dializowanych, wykazując większą wrażliwość IGRA niż OT w wykrywaniu LZG u osób dializowanych (Janssens J.P. i wsp.). Średnia wieku w tej grupie wynosiła 65 \pm 15 lat; 10% chorych pochodziło z krajów o dużej zapadalności na gruźlicę, 5 chorych przeżyło gruźlicę w przeszłości. Odczyn tuberkulinowy o średnicy ponad 5 mm stwierdzono u 12 (19%) osób, ponad 10 mm — u 9 (14%), dodatni wynik QFT-G-IT — u 14 (22%), nieokreślony — u 3; dodatni wynik T-SPOT.TB — u 18 (29%) osób, a nieokreślony — u 6. Wyniki OT i T-SPOT.TB były dodatnie u jednej, a QFT-G-IT — u 2 osób, które wcześniej przebyły gruźlicę.

Wątpliwa jest przydatność IGRA w wykrywaniu LZG u chorych na chłoniaki. Autorzy włoscy (Luppi F. i wsp.) analizowali korelację zmian w badaniu radiologicznym płuc wskazujących na przebytą gruźlicę z wynikiem QFTB-G IT i T-SPOT.TB w grupie 69 chorych, u których właśnie wykryto chłoniaka. U 50 chorych wykonano CT, a u 19 — radiogramy płuc. Zmiany wskazujące na przebytą gruźlicę wykryto u 20 pacjentów; u 22 wynik co najmniej jednego testu był dodatni. Współistnienie zmian i dodatniego wyniku IGRA było bardzo rzadkie; nie wykazano korelacji z wartością κ bliską zeru.

Czy IGRA będzie można wykorzystać do oceny profilaktycznego leczenia LZG? W grupie 150 holenderskich wojskowych w wieku 18–56 lat obserwowano negatywizację QFTB-G w czasie podawania izoniazydu. Negatywizację IGRA po zakończeniu leczenia profilaktycznego obserwowano także u dzieci bez kontaktu z gruźlicą.

Na wynik IGRA, w przeciwieństwie do OT, nie wpływa szczepienie BCG. U 960 rekrutów do armii greckiej, w wieku średnio 24,8 roku, którzy byli szczepieni BCG w wieku 6–10 lat, wykonano OT. U wszystkich osób z OT o średnicy ponad 0, a także u części z OT równym 0 wykonano QFT-G. U większości rekrutów z dodatnim OT, nawet jeśli średnica odczynu wynosiła ponad 15 mm, wynik IGRA był ujemny. Autorzy zalecają wykonywanie testu IGRA u młodych dorosłych z dodatnim OT przed planowanym leczeniem LZG (Katsenos S. i wsp.).

W czasie zjazdu prezentowano prace na temat badań roli IGRA w rozpoznawaniu gruźlicy i monitorowaniu leczenia przeciwprątkowego. Wyniki badań są obiecujące.

Autorzy japońscy dowiedli, że QFTB-G wykazuje większą niż OT czułość (57% vs. 86%) i wrażliwość (49% vs. 84%) w rozpoznawaniu gruźlicy pozapłucnej. U chorych na prosówkę wyniki obu testów

były dodatkowo rzadziej niż w przypadku innych postaci gruźlicy pozapłucnej (Kobashi Y. i wsp.).

W badaniu *European Tuberculosis Network* (TBNET) porównano czułość i specyficzność badania T-SPOT.TB wykonanego na komórkach pobranych podczas płukania oskrzelowo-pęcherzykowego (BALMCs), na komórkach z krwi obwodowej (PBMcs, *peripheral blood mononuclear cell*) i amplifikacji kwasów nukleinowych *Mycobacterium tuberculosis* (NAT, *nucleic acid amplification*) z materiału pobranego podczas BAL w celu szybkiego rozpoznawania gruźlicy płuc u chorych z ujemnymi rozmazami płwociny. Czulość i specyficzność T-SPOT.TB wykonanego na BALMCs wynosiła odpowiednio: 92 i 71%, na PBMcs — 95 i 43%, a badania NAT — 27 i 98% (Jafari C. i wsp. Niemcy, Holandia, Włochy).

Celem kolejnej pracy, powstałej w wyniku współpracy międzynarodowej (Wielka Brytania, Indie, Niemcy), było sprawdzenie, czy komórki T wydzielające interferon- γ (IFN- γ) są obecne w płynie mózgowo-rdzeniowym chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych oraz czy badanie płynu mózgowo-rdzeniowego metodą ELISpot pomaga w rozpoznawaniu tej postaci gruźlicy. W badaniu ELISpot wykryto komórki T wydzielające IFN- γ pod wpływem antygenów swoistych dla *M. tuberculosis* u 9 na 10 chorych na gruźlicze zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i u żadnego z 7 chorych na zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych o innej etiologii, co odpowiada czułości testu równej 90% i wrażliwości wynoszącej 100% (Hinks T. i wsp.).

Ważne badanie wykonano w Niemczech, wskazując bardzo istotną właściwość QFTB-G IT, co znaczy, że badanie to jest lepszym niż OT prognostykiem progresji LZG do aktywnej choroby.

Porównano możliwości przywydywania rozwoju aktywnej gruźlicy na podstawie OT i QFTB IT. U 601 osób, które miały bliski kontakt z chorymi na gruźlicę potwierdzoną bakteriologicznie, wykonano oba testy. Dokonano analizy wieloczynnikowej czynników ryzyka LZG. U 40,4% badanych dodatni był OT (≥ 5 mm), u 11% — QFTB-G IT. Dodatni QFTB-GIT w przeciwieństwie do OT wiązał się istotnie z czasem ekspozycji ($p < 0,0001$). W czasie 2 lat obserwacji aktywna gruźlica wystąpiła w 6 przypadkach. Były to osoby z dodatnim QFTB-G IT; żadna z nich nie była leczona profilaktycznie, ponieważ się na to nie zgodziła. Zachorowało 14,6% osób z dodatnim IFRA (*indirect fluorescent rabies antibody*), w tym jedna z ujemnym OT. Odsetek osób z dodatnim OT, które zachorowały, wyniósł tylko 2,3% (Diel R. i wsp.).

Autorzy polscy także przedstawili wyniki badań z wykorzystaniem IGRA. Dodatni wynik QFTB-G IT — co uznano za wskaźnik LZG — uży-

skano u 29% z grupy 183 osób ze społeczności regionu Mazowsza. U 86% badanych, w większości ponad 50-letnich, stwierdzono bliźnę po szczepieniu BCG. Dodatni wynik QFTB-G IT był istotnie związany ze starszym wiekiem i kontaktem z gruźlicą w przeszłości (Lewandowska K., Demkow U., Filewska M., Korzeniewska-Koseła M., Sapigórski P., Kuś J. *Mycobacterium tuberculosis infection in Mazovia region in Poland — population study using interferon-gamma release assay and tuberculin skin test*).

U 113 bezdomnych z Krakowa w wieku 20–80 lat (wszyscy po szczepieniu BCG) wykonano QFTB-G, a u 90 — także OT. U osób z dodatnim QFTB-G wykonywano badanie radiologiczne płuc (gruźlicę wykryto tylko w jednym przypadku). Dodatni wynik QFTB-G stwierdzono u 39% badanych, dodatni OT — u 48%. U wszystkich zakażonych HIV (9 osób) wynik obu testów był ujemny. Stwierdzono istotną pozytywną korelację między wynikiem QFTB-G a wiekiem oraz korelację między QFTB-G a OT (≥ 10 mm). Wyniki obu testów wskazują, że znaczny odsetek bezdomnych w Polsce jest zakażonych *M. tuberculosis*. Większy odsetek dodatnich OT niż dodatnich wyników QFTB-G można wyjaśnić występowaniem fałszywie dodatnich OT. Fakt ten zmniejsza w Polsce wartość diagnostyczną OT w wykrywaniu LZG w przedstawionej grupie ryzyka (Kruczak K., Sanak M., Niżankowska-Mogilnicka E. *Diagnosis of latent tuberculosis infection (LTBI) by quantiFERON- TB Gold test-QFT in homeless people in Poland*).

Grupa badaczy europejskich z Włoch, Niemiec i Estonii sprawdziła, czy leki przeciwpłatkowe podawane dożylnie przeciwdziałają złym wynikom leczenia gruźlicy wielolekoopornej (MDRTB, *multi-drug resistance tuberculosis*) i gruźlicy wielolekoopornej z rozszerzoną lekoopornością (XDRTB, *extensively-drug resistant tuberculosis*) (śmierć, niepowodzenie). Grupę badaną stanowiło 361 chorych na MDRTB i 48 — na XDRTB. Chorzy na MDRTB byli oporni na amikacynę, kapreomycynę i kanamycynę kolejno w 14,9%, 11,8% i 54,2% przypadków; na XDRTB — w 45,8%, 22,9% i 95,8% przypadków. W przypadkach MDRTB z zachowaną wrażliwością na kapreomycynę częściej odnoszono sukces w zakresie leczenia niż w przypadkach opornych (60,9% vs. 28,1%; $p < 0,005$). W analizie wieloczynnikowej oporność na kapreomycynę była jedyną zmienną związaną istotnie, w niezależny sposób, z niekorzystnym wynikiem leczenia (OR [odds ratio] 3,51, 95% CI 1,67–7,36; $p < 0,001$). Oporność na amikacynę i kanamycynę osiągnęła istotność graniczną (Migliori G.B. i wsp.).

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

Choroby śródmiąższowe płuc

Jan Kuś

Choroby śródmiąższowe płuc były tematem kilku referatów na sesjach szkoleniowych oraz dużej liczby doniesień prezentowanych na sesjach ustnych, elektronicznych i plakatowych. Referaty wygłoszone przez wybitnych specjalistów na sesjach szkoleniowych nie zawierały nowości, które w istotny sposób zmieniałyby dotychczasowe poglądy na rozpoznawanie i leczenie tych chorób, ale bardzo dobrze porządkowały dotychczasową wiedzę. Wells z *Royal Brompton Hospital* w Londynie w wykładzie zatytułowanym „Nowe strategie leczenia włóknienia płuc” podkreślał brak skutecznej terapii i wskazywał na powściągliwość z rozpoczęciem leczenia lub leczenie oszczędne w przypadkach stabilnych lub wolno postępujących włóknień. Wśród sesji poświęconych rzadkim chorobom płuc wyróżniały się wykłady profesora Ulricha Costabela z Kliniki Pneumologii i Alergologii w Essen na temat lipoproteinozy oraz doktora Roberta Vassallo z *Mayo Clinic* w Rochester na temat histiocytozy X.

Profesor Costabel omówił idiopatyczną lipoproteinozę pęcherzyków płucnych, która obecnie jest uważana za chorobę autoimmunologiczną, warunkowaną obecnością autoprzeciwciał przeciwko czynnikowi stymulującemu powstawanie kolonii granulocytów i makrofagów (GM-CSF, *granulocyte-macrophage colony-stimulation factor*). Czynnikiem ten jest niezbędny do zachowania homeostazy surfaktantu. Przeciwciała neutralizujące GM-CSF zaburzają utylizację surfaktantu przez makrofagi, co prowadzi do gromadzenia się lipoprotein w pęcherzykach płucnych i upośledzenia wymiany gazowej. Profesor Costabel przedstawił charakterystykę swojej grupy badawczej obejmującej 39 chorych oraz zwrócił uwagę na kilka zagadnień. Wskazał, że uważany za charakterystyczny dla lipoproteinozy obraz „kostki brukowej” w badaniu metodą tomografii komputerowej wysokiej rozdzielczości (TKWR) może występować w wielu innych jednostkach chorobowych, takich jak: samoistne włóknienie płuc, ostre zapalenie śródmiąższowe (AIP, *acute interstitial pneumonia*), ARDS, kardiogeny obrzęk płuc i płucne odczyny polekowe. Omówił płukanie całych płuc jako najlepsze postępowanie w przypadkach, w których istnieją wskazania do leczenia. U 25–50% chorych uzyskuje się trwałe remisje, nawet po pojedynczym płukaniu. Podkreślił, że chociaż idiopatyczna lipoproteinoza jest chorobą autoimmunologiczną, glikosteroidy nie znajdują zastosowania w jej leczeniu, ponieważ nie przynoszą poprawy.

Robert Wesallo z *Mayo Clinic* zaprezentował histiocytozę X. Położył nacisk na związek między paleniem tytoniu a zachorowaniem na płucną postać histiocytozy X, przedstawiając wiele obserwacji eksperymentalnych, epidemiologicznych i klinicznych potwierdzających ten związek. W diagnostyce zwrócono uwagę na znaczenie TKWR, która może być rozstrzygająca tylko w pewnym stadium choroby — gdy w płucach występują równocześnie torbiele i guzki o charakterystycznej dystrybucji z zaoszczędzeniem obszarów przy podstawie płuc. We wczesnej fazie choroby, gdy widoczne są tylko guzki, i w fazie zaawansowanej, gdy występują różnej wielkości torbiele bardzo przypominające obraz zaawansowanej rozedmy, rozpoznanie jest trudniejsze i musi być potwierdzone biopsją płuca lub stwierdzeniem, że odsetek komórek CD1a⁺ w płukaniu oskrzelowo-płucnym (BAL, *bronchoalveolar lavage*) przekracza 5%.

W leczeniu najważniejsze jest zaprzestanie palenia. U chorych, u których wyniki testów czynnościowych układu oddechowego są prawidłowe, nie stosuje się leczenia farmakologicznego. U pacjentów z zaburzeniami czynnościowymi płuc próbuje się stosować glikosteroidy, których skuteczność jest wątpliwa i nigdy nie była oceniana w tej chorobie w prospektywnych i randomizowanych badaniach. W postaci dziecięcej skuteczna jest terapia skojarzona glikosteroidami z winblastyną. W wykładzie przedstawiono bardzo korzystne wyniki leczenia kładrybiną (2CDA) stosowaną w terapii białaczki włochatokomórkowej. U niektórych chorych obserwowano kompletną remisję zmian w różnych narządach, w tym w płucach.

Na sesjach prezentacji ustnych lub elektro-nicznych zwracało uwagę kilka prac.

Interesujące są badania nad patogenezą sarkoidozy i gruźlicy wykonane przez autorów rumuńskich z Bukaresztu (Cervis L. i wsp.) we współpracy z autorami niemieckim z uniwersyteckiego ośrodka chorób płuc we Freiburgu. Autorzy identyfikowali limfocyty wytwarzające cytokiny: interferon- γ (IFN- γ), interleukinę 2 (IL-2, *interleukin 2*) i czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) w próbce krwi chorych na sarkoidozę, gruźlicę, berylozę (tylko jeden chory) i zdrowych pod wpływem stymulacji tuberkuliną PPD oraz antygenami swoistymi dla *Mycobacterium tuberculosis* — ESAT6 i CFP10. Wykazali, zgodnie z oczekiwaniem, że limfocyty chorych na gruźlicę wytwarzają IFN- γ pod wpływem tej stymulacji, ale aż u połowy chorych na sarkoidozę wykazano odpowiedź limfocytów CD4⁺ na stymulację antygenami swoistymi dla *M. tuberculosis*.

Warto zwrócić uwagę na pracę z *Michigan University* wykonaną pod kierunkiem Kevina Flaherty, który jest ekspertem w dziedzinie leczenia

włóknienia płuc. W badaniu randomizowanym, ale otwartym, porównano wyniki leczenia samoistnego włóknienia płuc w sposób standardowy prednizonem z azatiopryną w jednej grupie chorych, z wynikami w drugiej grupie, której podawano lek przeciwwzapalny — zileuton. Jest to jeden z leków przeciwleukotrienowych, inhibitor 5-lipooksygenazy. Po 6 miesiącach terapii stopień obniżenia wskaźników czynności płuc w obu grupach nie różnił się. Wadą badania jest brak grupy otrzymującej placebo i zaślepienia leczenia, ale wskazuje ono, że wynik terapii lekiem przeciwwzapalnym jest podobny do wyniku skojarzonego leczenia immunosupresyjnego, które jest prawdopodobnie mniej bezpieczne.

Hostettler i wsp. z ośrodka chorób płuc uniwersyteckiego szpitala w Bazylei badali wyniki terapii przewlekłej, steroidoopornej sarkoidozy lekiem biologicznym — infliksimabem, który jest przeciwciałem monoklonalnym przeciwko cytokinie TNF α . U 40% chorych uzyskano całkowitą remisję, u kolejnych 40% — częściową remisję, zaś u 20% — brak odpowiedzi na leczenie. Remisję uzyskiwano częściej u osób, u których w obrazie choroby dominowały objawy pozapłucne, niż u pacjentów z płucną postacią sarkoidozy.

Autorzy brytyjscy z Edynburga (English S. i wsp.) badali wpływ leczenia azytromycyną podawaną w dawce 500 mg 3 razy w tygodniu na objawy ze strony układu oddechowego, takie jak kaszel i duszność, u chorych na sarkoidozę. Połowa leczonych odczuwała poprawę, 25% nie zauważyło zmian, a kolejne 25% nie potrafiło określić wyniku. Poprawa była częstsza u chorych z objawami obturacji, niezależnie od tego, czy otrzymywali glikosteroidy, czy nie. Mimo subiektywnej poprawy, po 6 miesiącach leczenia nie zanotowano zmiany w zakresie wartości natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV₁, *forced expiratory volume in 1 second*) lub stosunku FEV₁ do pojemności życiowej (VC, *vital capacity*) (FEV₁/CV).

Znaczenie badań radiologicznych płuc metodą TKWR w rozpoznawaniu śródmiąższowych chorób płuc trudno przecenić. Metoda ta jest obecnie szeroko dostępna, nawet w mniejszych ośrodkach, gdzie nie ma radiologów z dostatecznym doświadczeniem w radiologii klatki piersiowej. Autorzy brytyjscy z ośrodka w Birmingham (Heinink R. i wsp.) porównali trafność interpretacji obrazów TKWR ocenianych przez radiologów z doświadczeniem w radiologii płuc w płucnym ośrodku referencyjnym z wynikami oceny podawanymi przez radiologów, którzy takiego doświadczenia nie mieli. Różnica w rozpoznaniu na podstawie tego samego badania TKWR między porównywanymi grupami radiologów była istotna statystycznie oraz, jak można

było przewidywać, trafność rozpoznań była istotnie statystycznie większa w ośrodku referencyjnym. Badanie to wskazuje, że śródmiąższowe choroby płuc powinny być diagnozowane w ośrodkach, których personel ma doświadczenie w rozpoznawaniu tych chorób.

Samoistne włóknienie płuc jest, z definicji, chorobą przewlekłą, co znajduje odzwierciedlenie w kryteriach rozpoznania ustalonych przez ekspertów *American Thoracic Society* i *European Respiratory Society* w 2002 roku. U części chorych występują gwałtowne zaostrzenia z cechami rozlanego uszkodzenia pęcherzyków płucnych (DAD, *diffuse alveolar damage*), które są przyczyną zgonu w mechanizmie niewydolności oddechowej. Etiologia tych zaostrzeń jest nieznaną. Glikosteroidy stosowane w czasie tych zaostrzeń są zwykle nieskuteczne. Przyjmując, że jednym z mechanizmów ostrego uszkodzenia płuc w DAD jest uwalnianie elastazy przez neutrofile, autorzy japońscy (Ebina M. i wsp.) zastosowali selektywny inhibitor elastazy neutrofilowej, jakim jest sivelestat, u chorych z ostrym zaostrzeniem idiopatycznego włóknienia płuc. Lek podawano w postaci ciągłego wlewu kroplowego w dawce 0,2 mg/kg w ciągu 14 dni. U 57% chorych uzyskano poprawę, mimo że nie stosowano u nich glikosteroidów. Autorzy uważają, że w ostrym nieinfekcyjnym zaostrzeniu samoistnego włóknienia płuc należy stosować inhibitory elastaz neutrofilowych.

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

Rak płuca

Elżbieta Radzikowska

Choroby nowotworowe klatki piersiowej stanowią jedno z największych wyzwań opieki zdrowotnej, i to zarówno w zakresie badań podstawowych dotyczących biologii nowotworzenia, jak i nowych metod diagnostycznych i leczniczych. Przejawem wzrastającego zainteresowania tym problemem ze strony *European Respiratory Society* jest rozwój sekcji onkologicznej. W trakcie ostatniego zjazdu rak płuca i inne choroby nowotworowe klatki piersiowej były przedmiotem pięciu sympozjów, jednego sympozjum „okrągłego stołu”, trzech sesji z prezentacją prac w formie ustnej, jednej sesji plakatowej i jednej w formie elektronicznej. Przyjęto 234 prace.

Laureatem nagrody za najlepszą prezentację ustną był Piotr Kopiński wraz z zespołem, za pracę pod tytułem *siRNA mediated growth factor receptors inhibition in A549 cell model of lung cancer gene therapy: insulin-like growth factor-I receptor (IGF-R1) blockade produces changes that poten-*

tially induce anti-tumor immunity. Praca ta jest przyczynkiem do dalszych badań nad możliwymi terapiami biologicznymi raka płuca.

Jedno z zasadniczych zagadnień prezentowanych na zjeździe stanowiły wytyczne nowej klasyfikacji stopnia zaawansowania raka płuca opracowane przez *International Association for the Study of Lung Cancer* (IALSC) na podstawie badań bardzo licznej grupy chorych.

Przedstawiano zalety nowej klasyfikacji składające się na lepsze zróżnicowanie przeżycia w zależności od przyjętych kryteriów klasyfikacji. Dane dotyczące 81 495 chorych na raka płuca zebrano w 20 krajach. W tej grupie raka niedrobnokomórkowego rozpoznano w 68 463 przypadkach, a drobnokomórkowego płuca — u 13 032 chorych.

Zaproponowano zmiany w klasyfikacji dotyczące wielkości guza. Wykazano, że zdecydowanie lepszym rokowaniem cechują się osoby, u których guz jest mniejszy — do 2 cm, w stosunku do osób z guzem wielkości 2–3 cm. Podobnie dłuższe przeżycia obserwowano u chorych z guzem o wielkości 3–5 cm niż u chorych z guzem o wielkości 5–7 cm. Ponadto wykazano, że obecność guzka satelitarnego w płacie objętym procesem nowotworowym nie pogarszała rokowania i obecnie jest ona klasyfikowana jako cecha T3, zaś guzek w sąsiednim płacie — jako T4 zamiast uprzednio M1. Złym rokowaniem są obciążeni chorzy z nowotworowym zajęciem opłucnej i fakt ten klasyfikuje chorobę jako M1. Zwrócono uwagę, że zbyt mała liczba chorych z cechą T4, obejmującą naciek na osierdzie, kręgosłup, przełyk oraz tchawicę, nie pozwala na precyzyjne ustalenie wartości prognostycznej w tym zakresie.

Reklasyfikacja obejmuje również nowy podział w ramach cechy M. Zróżnicowano cechę M w zależności od tego, czy dotyczy klatki piersiowej, czy narządów odległych. Autorzy projektu zmiany klasyfikacji raka płuca proponują zastosowanie pełnej oceny TNM również dla chorych na drobnokomórkowego raka płuca. Bardzo ważna jest wnikliwa ocena charakteru płynu w opłucnej, ponieważ istotnie wpływa na podejście terapeutyczne i rokowanie chorych. Podkreśla się potrzebę dalszych badań udoskonalających przyjętą klasyfikację.

Wiele doniesień dotyczyło implementacji technik biopsyjnych z zastosowaniem ultrasonografii przezoskrzelowej (EBUS, *endobronchial ultrasonography*) i ultrasonografii endoskopowej (EUS, *endoscopic ultrasonography*) do diagnostyki i oceny stopnia zaawansowania raka płuca. Wartość tych badań w rękach doświadczzonego zespołu radiologów, bronchoskopistów i patologów wydaje się ogromna. Czułość metod biopsyjnych węzłów chłonnych z zastosowaniem ultrasonogra-

fii jest oceniana na 92–95%, a specyficzność — na 100%, niewspółmiernie przekraczając wartość badania komputerowego klatki piersiowej i pozytonowej tomografii emisyjnej (PET, *positron emission tomography*)/tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*). Wprowadzenie EBUS i EUS do diagnostyki raka płuca znacząco wpłynęło na zmniejszenie liczby mediastinoskopii.

Borgis i wsp. zaprezentowali wyniki metaanalizy prac dotyczących zastosowania bewacizumabu w leczeniu pierwszego rzutu u chorych na zaawansowanego raka niedrobnokomórkowego płuca o utkaniu innym niż rak płaskonabłonkowy. Autorzy zwracają uwagę, że nie można w pełni ocenić skuteczności większych dawek bewacizumabu w stosunku do mniejszych. Wykazano, że dodanie tego leku do standardowej chemioterapii (opartej na cisplatynie) znacząco wpływa na wydłużenie całkowitego czasu przeżycia.

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

Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Jan Zieliński

Przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) była, podobnie jak w poprzednich latach, jednym z głównych tematów kongresu. Poświęcono jej osiem ogólnozjazdowych sympozjów i bardzo wiele doniesień ustnych, sesji plakatowych i elektronicznych.

Z punktu widzenia lekarza praktyka zainteresowanego postępami w leczeniu ważnym wydarzeniem kongresu było przedstawienie na ogólnozjazdowej sesji wyników badania UPLIFT. Było to randomizowane, przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo, badanie równoległe nad wpływem wieloletniego stosowania leku antycholinergicznego — tiotropium (Spiriva). Tiotropium jest długodziałającym (> 24 h), stosowanym raz na dobę w inhalacji, lekiem równomiernie rozszerzającym oskrzela, stosowanym w Polsce od 4 lat.

Badanie UPLIFT prowadzono u prawie 6000 osób z umiarkowaną lub ciężką postacią choroby, w 490 ośrodkach, 39 krajach, w tym w Polsce. W odróżnieniu od innych badań nad lekami rozszerzającymi oskrzela u chorych na POChP, w których lek badany porównywano z placebo, w badaniu UPLIFT tiotropium lub placebo dodawano do już stosowanego leczenia. Niedozwolone było tylko stosowanie ipratropium — krótkodziałającego leku antycholinergicznego.

W ciągu trwającego 4 lata badania stwierdzono, że tiotropium przez cały okres obserwacji ograniczało duszność ($p < 0,05$), zmniejszało częstość zaostrzeń choroby ($p = 0,001$) i liczbę dni trwania zaostrzenia ($p < 0,001$). Lek zmniejszał częstość powikłań cho-

roby: występowania zawału serca, niewydolności serca i niewydolności oddychania ($p < 0,05$).

Te korzystne efekty leczenia okazały się bardzo istotne dla chorych, wpływały bowiem znacząco na poprawę jakości życia. Poprawa ta, badana za pomocą kwestionariusza szpitala św. Jerzego, w pierwszym roku leczenia wynosiła średnio ponad 5 punktów i przez 4 lata terapii jakość życia była lepsza niż wyjściowo i lepsza niż w grupie przyjmującej placebo ($p < 0,001$). Żaden z dotychczas badanych leków rozszerzających oskrzela nie powodował tak dużej poprawy jakości życia.

Roczny ubytek natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej (FEV1, *forced expiratory volume in 1 second*) był podobny w grupie leczonej i w grupie przyjmującej placebo. Jednak przez 4 lata badań u chorych otrzymujących tiotropium FEV1 była stale lepsza o około 100 ml rankiem, przed następną dawką leku, niż u chorych z grupy przyjmującej placebo, otrzymującej inne leki rozszerzające oskrzela.

U 1554 pacjentów z umiarkowaną postacią choroby, którzy nie otrzymywali innych leków poza tiotropium lub placebo, roczny ubytek FEV1 w grupie otrzymującej placebo wynosił 47 ml, a w grupie leczonej tiotropium — 40 ml (różnica istotna statystycznie; $p < 0,046$). To spostrzeżenie może sugerować, że u pacjentów w umiarkowanym stadium choroby tiotropium spowalnia jej postęp.

Na sesji „Całościowe spojrzenie na POChP” ogłoszono dwa wykłady na rzadko poruszane tematy. Arno Hoes z Uniwersytetu w Utrechcie omówił zagadnienie współistnienia POChP i niewydolności serca (NS). W przeszłości uważano, że jedyną formą niewydolności serca u chorych na POChP jest serce płucne w wyniku hipoksyjnego nadciśnienia płucnego. Dopiero w latach 70. ubiegłego stulecia stwierdzono, że u 10–46% chorych na POChP frakcja wyrzutowa lewej komory (LVEF, *left ventricular ejection fraction*) jest obniżona do poniżej 40%. W najnowszych (2008 r.) zaleceniach Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dotyczących rozpoznawania i leczenia niewydolności serca, w tworzeniu których brali udział prof. Piotr Ponikowski z Wrocławia i prof. Michał Tendera z Zabrze, uwzględniono niewydolność serca towarzyszącą POChP.

W niedawno przeprowadzonym badaniu 405 chorych z klinicznym rozpoznaniem POChP w Holandii stwierdzono, że 48% stanowili chorzy tylko na POChP, 12% — chorzy na POChP i niewydolność serca, u 8% występowała tylko NS, a 32% nie miało ani POChP, ani NS. Różnicowanie NS i POChP nie jest łatwe. Obie choroby mają wspólne objawy: kaszel, duszność i ograniczenie możliwości wysiłku. Wykonanie badania spirometrycznego i ultrasonografii serca pomaga w ustaleniu rozpoznania.

W stanach naglących oznaczenie mózgowego peptydu natriuretycznego (proBNP, *brain natriuretic peptide*) i stwierdzenie stężenia ponad 125 pg/l sugeruje niewydolność lewej komory.

Leczenie NS u chorego na POChP należy rozpocząć od podawania inhibitora ACE. Obrzęki są wskazaniem do stosowania diuretyku. Stosowanie leków β -adrenolitycznych u chorych z typową POChP jest bezpieczne. U chorych na POChP z nałożonymi cechami astmy należy ostrożnie stosować preparaty selektywne β -adrenolityków.

Leki stosowane w terapii POChP, takie jak antycholinergiki, stymulatory receptorów β i steroidy wziewne, należy podawać zgodnie ze wskazaniami.

Tomasz Similowski z Paryża omówił nie mniej interesujące zagadnienie występowania niedokrwistości u chorych na POChP. Według definicji Światowej Organizacji Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) niedokrwistość rozpoznaje się, jeśli u kobiety stężenie hemoglobiny (Hb) jest niższe od 12 g/dl, a hematokryt (Ht) niższy od 36%, u mężczyzny zaś, gdy Hb jest niższe od 13 g/dl, a Ht niższy od 39%. W przebiegu POChP, w zaawansowanym okresie choroby występuje pobudzająca erytropoezę hipoksja tkankowa. Chorzy nieleczeni tlenem często mają nadkrwistość. Okazało się jednak, że u części pacjentów występuje niedokrwistość, którą stwierdza się (w różnych badaniach) u 7,5–33% chorych na POChP. Niedokrwistość ta jest spowodowana nadmiernym wydzielaniem cytokin prozapalnych pod wpływem dymu tytoniowego. Interleukina 1 (L-1, *interleukin 1*), IL-6, IL-10, czynnik martwicy nowotworu α (TNF α , *tumor necrosis factor α*) i interferon- γ wywierają działanie supresyjne na erytropoezę.

Niedokrwistość ogranicza transport tlenu do tkanek. Reakcją wyrównawczą może być zwiększenie wentylacji minutowej i dynamicznego rozdęcia płuc. Dynamiczne rozdęcie płuc z kolei zwiększa duszność i ogranicza sprawność wysiłkową. Stwierdzono zależność między stężeniem hemoglobiny a dusznością ocenianą w skali *Medical Research Council* (MRC) i wynikiem testu 6-minutowego chodu. Niedokrwistość zwiększa liczbę dni spędzanych w szpitalu i skraca długość życia chorych na POChP. W Stanach Zjednoczonych roczne koszty leczenia osoby z POChP, u której występuje niedokrwistość, są ponad 2-krotnie większe niż chorych bez niedokrwistości.

Nie ma kontrolowanych prac nad wpływem podawania erytropoetyny chorym na POChP i niedokrwistość. Przez analogię z wynikami takiego leczenia u chorych na niewydolność serca, u których poprawia się jakość życia i rokowanie, podobnie pozytywnych wyników można się spodziewać u pacjentów z POChP.

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