

## Έλεγχος ρυθμού ή έλεγχος συχνότητας της κοιλιακής μαρμαρυγής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια;

(Rhythm control versus rate control for atrial fibrillation and heart failure)

Roy D, Talajic M, Nattel S, Wyse DG, Dorian P, Lee KL, Bourassa MG, Arnold JM, Buxton AE, Camm AJ, Connolly SJ, Dubuc M, Ducharme A, Guerra PG, Hohnloser SH, Lambert J, Le Heuzey JY, O'Hara G, Pedersen OD, Rouleau JL, Singh BN, Stevenson LW, Stevenson WG, Thibault B, Waldo AL; Atrial Fibrillation and Congestive Heart Failure Investigators.  
N Engl J Med. 2008 Jun 19; 358(25):2667-77

**Η** κοιλιακή μαρμαρυγή και η καρδιακή ανεπάρκεια είναι πολύ συχνές καρδιολογικές διαταραχές που σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η κοιλιακή μαρμαρυγή είναι δυνατόν να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και η καρδιακή ανεπάρκεια σε κοιλιακή μαρμαρυγή, η οποία απαντάται στο 10 – 50% των πασχόντων από καρδιακή ανεπάρκεια. Η αντιμετώπιση των ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή αποτελεί πρόκληση, καθώς, παρά το γεγονός ότι σε αρκετές περιπτώσεις επιχειρείται η αποκατάσταση και διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού με ηλεκτρική ανάταξη ή αντιαρρυθμικά φάρμακα, είναι γνωστό ότι η χρήση αντιαρρυθμικών σε ασθενείς με δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας ενέχει σημαντικούς κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμηθεί η επίδραση της αποκατάστασης του φλεβοκομβικού ρυθμού σε σύγκριση με τον έλεγχο της συχνότητας της μαρμαρυγής στη θνητότητα από καρδιαγγειακά αίτια ασθενών με κοιλιακή μαρμαρυγή και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια.

Πρόκειται για μία πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη που συγκρίνει τη διατήρηση του φλεβοκομβικού ρυθμού (ομάδα ελέγχου ρυθμού) με τον έλεγχο της κοιλιακής συχνότητας (ομάδα ελέγχου συχνότητας) σε ασθενείς με κλάσμα εξώθησης μικρότερο ή ίσο του 35%, συμπτώματα καρδιακής ανεπάρκειας και ιστορικό κοιλιακής μαρμαρυγής. Μελετήθηκαν συνολικά 1376 ασθενείς (682 στην ομάδα ελέγχου ρυθμού και 694 στην ομάδα ελέγχου συχνότητας) για μέσο χρονικό διάστημα 37 μηνών. Από καρδιαγγειακά αίτια κατέληξαν 182 ασθενείς (27%) της ομάδας ελέγχου ρυθμού και 175 (25%) της ομάδας ελέγχου συχνότητας ( $p=0.59$ ).

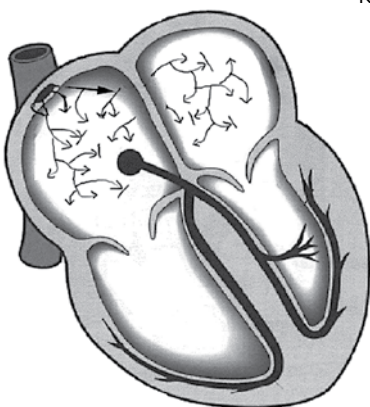
Σε ό,τι αφορά στους δευτερεύοντες στόχους της μελέτης τα ποσοστά ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες ασθενών και πιο συγκεκριμένα για το θάνατο από οποιαδήποτε αιτία (32% στην ομάδα ελέγχου ρυθμού και 33% στην ομάδα ελέγχου συχνότητας), την επίπτωση των αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων (3% και 4% αντίστοιχα) και την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας (28% και 31% αντίστοιχα). Αθροιστικά τα ποσοστά

θανάτων από καρδιαγγειακά αίτια, περιστατικών αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων και περιπτώσεων επιδείνωσης της καρδιακής ανεπάρκειας ήταν 43% και 46% αντίστοιχα. Καμία από τις δύο διαφορετικές προσεγγίσεις δεν ήταν καλύτερη για υποομάδες ασθενών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά που είχαν καθοριστεί πριν τη διεξαγωγή της μελέτης.

Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι οι ασθενείς με κοιλιακή μαρμαρυγή και συμπτωτική καρδιακή ανεπάρκεια δεν ωφελούνται από την αποκατάσταση του φλεβοκομβικού ρυθμού περισσότερο από τους ασθενείς στους οποίους ελέγχεται μόνο η καρδιακή συχνότητα.

Η παρούσα μελέτη είναι πολύ σημαντική γιατί πραγματοποιήθηκε σε 123 κέντρα σε όλο τον κόσμο και οι ασθενείς αποτελούσαν ένα μεγάλο και αντιπροσωπευτικό δείγμα των πασχόντων από κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια. Στην ομάδα ελέγχου του ρυθμού το 75 – 80% των ασθενών παρέμεινε σε φλεβοκομβικό ρυθμό για μεγάλο χρονικό διάστημα (3 έτη κατά μέσο όρο) καθιστώντας αξιόπιστα τα αποτελέσματά. Η ανάταξη του ρυθμού, στις περισσότερες περιπτώσεις, έγινε με φάρμακα και όχι ηλεκτρικά, γεγονός που προσεγγίζει την κοινή κλινική πρακτική και αποτελεί ένα επιπλέον πλεονέκτημα της μελέτης. Δε μελετήθηκαν ασθενείς με φυσιολογική λειτουργία της αριστερής κοιλίας, γι' αυτό και τα συμπεράσματά της δεν μπορούν να αναχθούν στο σύνολο των ασθενών που πάσχουν από κοιλιακή μαρμαρυγή.

Το ερώτημα που μένει να απαντηθεί είναι: πρέπει η κοιλιακή μαρμαρυγή να αναταχθεί, αν ελέγχεται η συχνότητά της ή μήπως δεν έχουμε ακόμα τα κατάλληλα αντιαρρυθμικά φάρμακα, ώστε να διατηρούμε φλεβοκομβικό ρυθμό, χωρίς σημαντικές ανεπιθύμητες ενέργειες, που ισοσκελίζουν το όφελος της ανάταξης; Αν σκεφτούμε δε ότι οι ημέρες νοσηλείας των ασθενών στην ομάδα ελέγχου ρυθμού ήταν περισσότερες από την ομάδα ελέγχου της συχνότητας, τότε καταλήγουμε, όπως και οι συγγραφείς στην τελευταία φράση της συζήτησης του άρθρου, ότι ο έλεγχος της συχνότητας είναι ίσως η καλύτερη προσέγγιση των ασθενών, που πάσχουν από κοιλιακή μαρμαρυγή και καρδιακή ανεπάρκεια.



# Νέοι μακράς δράσης β-διεγέρτες χορηγούμενοι με νεφελοποίηση

Dr. Nicholas J. Gross FCCP

Emeritus Professor of Medicine Department of Medicine Stritch School of Medicine Loyola University Chicago Hines Veterans Administration Hospital Maywood, IL  
CHEST PHYSICIAN January 2008; Vol. 3 No. 1

**Ο**ι μακράς δράσης β-διεγέρτες χρησιμοποιούνται στην κλινική πράξη εδώ και μία δεκαετία, αλλά ο ρόλος τους στη θεραπεία του άσθματος και της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας δεν έχει ακόμα πλήρως διευκρινισθεί. Η παρασκευή δύο νέων παραγώγων της φορμοτερόλης (ρακεμική φορμοτερόλη και αρφορμοτερόλη) που μπορούν να χορηγηθούν με τη μορφή νεφελοποίησης ανοίγει νέους ορίζοντες στη χρήση τους. Έχουν βρογχοδιασταλτική δράση, όπως και οι δύο μακράς δράσης β-διεγέρτες που χρησιμοποιούνται ήδη (σαλμετερόλη και φορμοτερόλη), η οποία διαρκεί για 12 ώρες.

Τα δύο νέα φάρμακα έχουν εγκριθεί από τον αμερικανικό οργανισμό φαρμάκων και τροφίμων (FDA) για τη θεραπεία συντήρησης της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και αυτή φαίνεται να είναι και η κυριώτερη ένδειξή τους. Οι διεθνείς οδηγίες της GOLD αναφέρουν ότι η χρήση β-διεγερτών μακράς δράσης είναι αποτελεσματικότερη και περισσότερο εύκολη από τη συχνή χρήση των β-διεγερτών βραχείας δράσης και συστήνει τη χρήση τους στο στάδιο II της νόσου. Οι νέοι β-διεγέρτες μακράς δράσης, οι πρώτοι που μπορούν να χορηγηθούν σε νεφελοποιημένη μορφή, έρχονται να συμπληρώσουν ένα κενό στη θεραπευτική μας φαρέτρα. Ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια προτιμούν να λαμβάνουν τη βρογχοδιασταλτική τους αγωγή με νεφελοποιητή. Οι ασθενείς αυτοί έχουν την αίσθηση ότι ωφελούνται περισσότερο από την αγωγή τους όταν αυτή είναι σε νεφελοποιημένη μορφή, αν και μία πρόσφατη ανασκόπηση αναφέρει σαφώς ότι η νεφελοποιημένη θεραπεία είναι αποτελεσματική όσο και η εισπνεόμενη από τις συσκευές ξηράς σκόνης. Υπάρχουν βέβαια και οι ασθενείς που για λειτουργικούς λόγους λαμβάνουν βρογχοδιασταλτική αγωγή με νεφελοποίηση (ασθενείς με αρθρίτιδα και άλλες ορθοπαιδικές παθήσεις, οι οποίες κάνουν τη χρήση των υπολοίπων συσκευών δύσκολη, ασθενείς με ιστορικό εγκεφαλικού ή και πολύ περιορισμένη όραση). Το κόστος είναι μία παράμετρος που πρέπει να συνεκτιμηθεί, καθώς η θεραπεία με νεφελοποίηση είναι περισσότερο ακριβή.

Αν επιλεγεί σαν μακροχρόνια αγωγή σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια σταδίου II ένας μακράς δράσης β-διεγέρτης, τότε μπορούν να συνταγογραφηθούν οι αρφορμοτερόλη ή η φορμοτερόλη για θεραπεία με νεφελοποιητή ανά 12 ώρες. Βέβαια ο ασθενής θα συνεχίσει να έχει ανάγκη κάποιον β-διεγέρτη με ταχεία δράση για ανακούφιση των συμπτωμάτων

του στα ενδιάμεσα διαστήματα.

Κανένας β-διεγέρτης μακράς δράσης δεν έχει εγκριθεί για χορήγηση με βάση τα συμπτώματα του ασθενή, τόσο για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια όσο και για το άσθμα, καθώς υπάρχουν ερωτηματικά για την ασφαλή χορήγησή τους με αυτόν τον τρόπο. Υπάρχει σαφής προειδοποίηση από τον FDA για την ασφάλεια χορήγησης όλων των β-διεγερτών μακράς δράσης μετά από μελέτες που ανέδειξαν μια μικρή αλλά στατιστικά σημαντική αύξηση στη θνητότητα από αναπνευστικά αίτια

σε ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με σαλμετερόλη (έναν θάνατο για κάθε 650 – 700 ασθενείς – έτη θεραπείας). Τα περιστατικά αυτά ήταν περισσότερα σε ασθενείς της μαύρης φυλής. Υπάρχουν δεδομένα σχετικά και με τη φορμοτερόλη, που συσχετίζουν τη χορήγησή της με μια μικρή αύξηση των σοβαρών κρίσεων άσθματος. Βέβαια η ανάλυση των παραπάνω μελετών προκάλεσε αρκετές αντιπαραθέσεις επιστημόνων με θέσεις εκ διαμέτρου αντίθετες. Τα περιστατικά με κακή έκβαση μπορεί απλά να αντανακλούν το γεγονός ότι οι ασθενείς με άσθμα που λάμβαναν αγωγή με β-διεγέρτες μακράς δράσης καθυστέρησαν να λάβουν κατάλληλη αγωγή για μία αρχόμενη κρίση μέχρι αυτή να γίνει σοβαρότερη. Παρόλα αυτά το “μαύρο κουτί” της προειδοποίησης του FDA συνεχίζει να υπάρχει σε όλους τους μακράς δράσης β-διεγέρτες συμπεριλαμβανομένων και αυτών που χορηγούνται με νεφελοποιητή.

Ένα συμπέρασμα που μπορεί να βγει σχετικά με την ασφάλεια χορήγησης των β-διεγερτών μακράς δράσης είναι ότι δεν υπάρχουν ενδείξεις που να σχετίζουν τη θεραπεία με αυτές τις ουσίες με το θάνατο ή με σοβαρή παρόξυνση της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας. Στην τριετή μελέτη TORCH, η οποία συμπεριέλαβε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, που έλαβαν αγωγή με σαλμετερόλη για περίπου 8000 ασθενείς – έτη αγωγής με σαλμετερόλη, είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συγχορήγηση με εισπνεόμενη φλουτικαζόνη δεν παρατηρήθηκαν πρόσθετοι θάνατοι στους ασθενείς που λάμβαναν μονοθεραπεία με σαλμετερόλη. Στην πραγματικότητα η θνητότητα αυτών των ασθενών ήταν χαμηλότερη καταδεικνύοντας την ασφαλή χορήγηση αυτών των ουσιών στους ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια.

Για τους ασθενείς με άσθμα η γνώμη των ειδικών δεν είναι ακόμα ξεκάθαρη, αν και φαίνεται να επικρατεί η τάση που αμφισβητεί τον κίνδυνο από τη χορήγηση των β-διεγερτών μακράς δράσης, εκτός και αν χορηγηθεί δόση μεγαλύτερη από την εγκεκριμένη. Επίσης δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η συγχορήγηση



εισπνεόμενου κορτικοστεροειδούς μειώνει τον πιθανό κίνδυνο. Δεν υπάρχει κανένας λόγος να πιστέψει κανείς ότι οι νεφελοποιημένες μορφές των β-διεγερτών μακράς δράσης μπορεί να παρουσιάζουν μικρότερο ή μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με τις μέχρι τώρα χρησιμοποιούμενες μορφές.

Αν και οι δύο νέες φαρμακευτικές ουσίες έχουν πάρει έγκριση για τη θεραπεία της χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας παραμένουν αναπάντητα τα παρακάτω ερωτήματα σε σχέση με τις ενδείξεις χορήγησής τους:

Α) Έχουν οι χορηγούμενοι με νεφελοποιητή β-διεγέρτες μακράς δράσης θέση στην αγωγή συντήρησης του άσθματος;

Οι β-διεγέρτες μακράς δράσης σε μορφή ξηρής κόνεως έχουν χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία για το άσθμα για πολλά χρόνια. Όμως, οι τελευταίες οδηγίες της GINA αναφέρονται στους β-διεγέρτες μακράς δράσης πάντα σε συνδυασμό με αντιφλεγμονώδη αγωγή (κατά βάσει εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή) και ποτέ ως προτεινόμενη μονοθεραπεία.

Δεν υπάρχει αυτή τη στιγμή συνδυασμός

β-διεγερτών μακράς δράσης και κορτικοστεροειδών σε διάλυμα για νεφελοποίηση.

Έτσι ο μόνος τρόπος να χορηγήσεις και τις δύο ουσίες είναι είτε να τις χορηγήσεις διαδοχικά (πολύ χρονοβόρα και κουραστική διαδικασία), είτε να αναμείξεις τα δύο διαλύματα των φαρμάκων με την πιθανότητα να παρουσιαστούν άγνωστοι για την ώρα κίνδυνοι, όπως χημικές αλληλεπιδράσεις ανάμεσα στις ουσίες που περιέχονται στα σκευάσματα (η συγχορήγηση μετά από ανάμειξη σε καμία περίπτωση δεν μπορεί να προταθεί στον ασθενή αν δεν υπάρξουν επαρκή από μελέτες στοιχεία).

Β) Μπορούν οι χορηγούμενοι με νεφελοποιητή β-διεγέρτες μακράς δράσης να χρησιμοποιηθούν από ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα κατέπικληση, για την ανακούφιση των συμπτωμάτων τους;

Θεωρητικά, αν ταυτόχρονα ο ασθενής λάμβανε αντιφλεγμονώδη αγωγή και σε δόσεις που δεν υπερβαίνουν τη μέγιστη προτεινόμενη ημερήσια δόση για τους β-διεγέρτες (νεφελοποίηση δύο φορές την ημέρα) δεν υπάρχει κάποια ένταση. Στην πράξη ίσως είναι δύσκολο να τηρηθούν οι παραπάνω περιορισμοί. Επίσης, οι σταθεροί συνδυασμοί εισπνεόμενων στεροειδών και μακράς δράσης β-διεγερτών δεν έχουν πάρει έγκριση στις ΗΠΑ για την κατέπικληση αγωγή ασθενών με άσθμα, αν και αυτό υποστηρίζεται από αρκετές μελέτες στην Ευρώπη.

Γ) Έχουν οι χορηγούμενοι με νεφελοποιητή β-διεγέρτες μακράς δράσης θέση στην αντιμετώπιση των παροξύνσεων χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας και των κρίσεων βρογχικού άσθματος στο νοσοκομείο ή το τμήμα επειγόντων περιστατικών;

Και στις δύο παραπάνω καταστάσεις είναι αναγκαία η συχνή χορήγηση βρογχοδιασταλτικών τουλάχιστον τις πρώτες ώρες της θεραπείας. Για τους ασθενείς που έχουν έντονη δύσπνοια η χορήγηση φαρμάκων με νεφελοποιητή είναι η ενδεδειγμένη οδός. Επίσης, κορτικοστεροειδή χορηγούνται για μικρό χρονικό διάστημα και στους ασθενείς με κρίση άσθματος και σε όσους παρουσιάζουν παρόξυνση χρόνιας αποφρακτικής πνευμονοπάθειας με αποτέλεσμα να μην είναι πιθανό το ενδεχόμενο μονοθεραπείας με β-διεγέρτες μακράς δράσης, που εγείρει ζητήματα ασφαλούς χορήγησής τους, όπως έχει προηγουμένως περιγραφεί. Οι οδηγίες αναφέρουν ότι ταχείας δράσης βρογχοδιασταλ-

τικά (μόνα ή σε συνδυασμό με ιπρατρόπιο) θα πρέπει να είναι η αρχική αγωγή σε οξείες καταστάσεις και για το άσθμα και για τη χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια. Παρόλα αυτά η μετατροπή της αγωγής γρήγορα σε β-διεγέρτες μακράς δράσης είναι πιθανό να μειώσει το συνολικό αριθμό των αναγκαίων δόσεων βρογχοδιασταλτικών φαρμάκων, που όταν είναι πολλή κατά τη διάρκεια της ημέρας αυξάνουν το νοσηλευτικό φορτίο και συχνά οδηγούν σε λάθη, ενώ παράλληλα ενδέχεται να περιορίσει και το χρόνο παραμονής του ασθενή στο τμήμα επειγόντων περιστατικών ή και το νοσοκομείο. Η ύπαρξη β-διεγερτών μακράς δράσης σε νεφελοποιήσιμη μορφή κάνει ρεαλιστικότερη αυτήν την πιθανότητα. Βέβαια, προς το παρόν, πρέπει να τονιστεί ότι δεν υπάρχει ένδειξη για αυτή τη χρήση τους και πρέπει να πραγματοποιηθούν μελέτες που να την υποστηρίξουν.

Δ) Υπάρχουν διαφορές ανάμεσα στις δύο μορφές β-διεγερτών μακράς δράσης που χορηγούνται με νεφελοποιητή τη φορμοτερόλη και την αρφορμοτερόλη;

Δεν υπάρχει ακόμα μεγάλος αριθμός κλινικών δεδομένων για τα δύο νέα φάρμακα. Η αρφορμοτερόλη είναι το (R,R)-εναντιομερές της φορμοτερόλης, ενώ η φορμοτερόλη είναι η ρακεμική μορφή της γνωστής φορμοτερόλης. Η δραστική δόση της αρφορμοτερόλης (ονομαστικά 15 g) είναι μεγαλύτερη από της φορμοτερόλης (ονομαστικά 20 g) κατά 78% γεγονός που υποδηλώνει μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα και μικρότερα όρια ασφαλείας. Τα δημοσιευμένα

δεδομένα δεν αναδεικνύουν διαφορές στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ των δύο ουσιών. Και οι δύο ουσίες έχουν ταχεία έναρξη δράσης αντίστοιχη της σαλβουταμόλης, ενώ και η διάρκεια δράσης τους είναι >12 ώρες. Ταχυφυλαξία αναμένεται με τη χρόνια χρήση β-διεγερτών και έχει παρατηρηθεί με την αρφορμοτερόλη, αλλά όχι μέχρι στιγμής για τη νεφελοποιημένη φορμοτερόλη στις προτεινόμενες δόσεις. Η ζωή του φαρμάκου σε θερμοκρασία περιβάλλοντος είναι 3 μήνες για την φορμοτερόλη και 6 εβδομάδες για την αρφορμοτερόλη.

Συμπερασματικά, η πρόσφατη διαθεσιμότητα και έγκριση των δύο νέων μακράς δράσης β-διεγερτών που χορηγούνται με νεφελοποιητή, συμπληρώνουν ένα κενό στην αγωγή των αναπνευστικών παθήσεων. Η φορμοτερόλη και τα παράγωγά της είναι ουσίες που παρουσιάζουν τα πλεονεκτήματα της ταχείας έναρξης δράσης και της παρατεταμένης δράσης (>12 ώρες). Η κύρια ένδειξή τους αυτήν τη στιγμή είναι η χρόνια αγωγή των πασχόντων από χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια και ιδιαίτερα οι ασθενείς, που έχουν ένδειξη ή προτιμούν την αγωγή μέσω νεφελοποιητή.

## Βιβλιογραφία

1. Nelson HS, Weiss ST, Bleecker ER, Yancey SW, Dorinsky PM. SMART Study Group. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006; 129:15
2. Martinez FD. Safety of Long-Acting Beta-Agonists - An Urgent Need to Clear the Air. *N Engl J Med* 2006; 353:2637
3. Nelson HS. Is there a problem with inhaled long-acting beta-adrenergic agonists? *J Allergy Clin Immunol* 2006; 117:3
4. P. Calverley, J. Anderson, B. Celli, G.T. Ferguson, C. Jenkins, P.W. Jones, J.C. Yates, J. Vestbo for the TORCH investigators. Salmeterol and Fluticasone Propionate and Survival in Chronic Obstructive Pulmonary Disease *N Engl J Med* 2007; 356:775
5. M. Mann, B. Chowdhury, E. Sullivan, R. Nicklas, R. Anthracite, R.J. Meyer Serious asthma exacerbations in asthmatics treated with high-dose formoterol. *Chest* 2003;124:70
6. R. Baumgartner, N. Hanania, W. Calhoun, S. Sahn, K. Sciarappa, J. Hanrahan. Nebulized arformoterol in patients with COPD: a 12-week, multicenter, randomized, double-blind, double-dummy, placebo- and active-controlled trial. *Clin Ther* 2007;29:261





# Ιδιοπαθής μη ειδική διάμεση πνευμονία

(Idiopathic Nonspecific Interstitial Pneumonia)

Report of an American Thoracic Society Project

William D. Travis<sup>1\*</sup>, Gary Hunninghake<sup>2\*</sup>, Talmadge E. King, Jr.<sup>3\*</sup>, David A. Lynch<sup>4\*</sup>, Thomas V. Colby<sup>5\*</sup>, Jeffrey R. Galvin<sup>6\*</sup>, Kevin K. Brown<sup>7</sup>, Man Pyo Chung<sup>8</sup>, Jean-François Cordier<sup>9</sup>, Roland M. du Bois<sup>10</sup>, Kevin R. Flaherty<sup>11</sup>, Teri J. Franks<sup>12</sup>, David M. Hansell<sup>13</sup>, Thomas E. Hartman<sup>14</sup>, Ella A. Kazerooni<sup>15</sup>, Dong Soon Kim<sup>16</sup>, Masanori Kitaichi<sup>17</sup>, Takashi Koyama<sup>18</sup>, Fernando J. Martinez<sup>11</sup>, Sonoko Nagai<sup>19</sup>, David E. Midthun<sup>20</sup>, Nestor L. Müller<sup>21</sup>, Andrew G. Nicholson<sup>22</sup>, Ganesh Raghu<sup>23</sup>, Moisés Selman<sup>24</sup> and Athol Wells<sup>10</sup>

Am J Respir Crit Care Med. 2008 Jun 15; 177(12):1338-47

**Τ**ο 2002 στις οδηγίες που αφορούσαν στις ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες και είχαν εκδοθεί με τη συνεργασία της αμερικανικής και της ευρωπαϊκής πνευμονολογικής εταιρείας (American Thoracic Society, ATS και European Respiratory Society ERS), η διάγνωση της ιδιοπαθούς μη ειδικής πνευμονίας (nonspecific interstitial pneumonia, NSIP) είχε θεωρηθεί ως προσωρινή. Αρκετοί διαπρεπείς πνευμονολόγοι που ασχολούνται με τα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα είχαν εκφράσει την άποψη ότι η NSIP δεν είναι ξεχωριστή νόσος, αλλά ένα μεγάλο καλάθι αχρήστων για περιπτώσεις διάμεσων νοσημάτων χωρίς τυπική ιστολογική και κλινική εικόνα.

Στην μελέτη αυτή τέθηκαν τα παρακάτω ερωτήματα:

- 1) Είναι η NSIP μία διακριτή νοσολογική οντότητα;
- 2) Αν ναι, τότε ποια είναι τα κλινικά, ακτινολογικά και ιστολογικά χαρακτηριστικά της;
- 3) Ποιος είναι ο ρόλος της ακτινολόγου και του παθολογοανατόμου στη διάγνωση της;
- 4) Για να τεθεί η διάγνωση της NSIP ποια άλλα νοσήματα πρέπει να αποκλειστούν και πως πρέπει να γίνει αυτό;

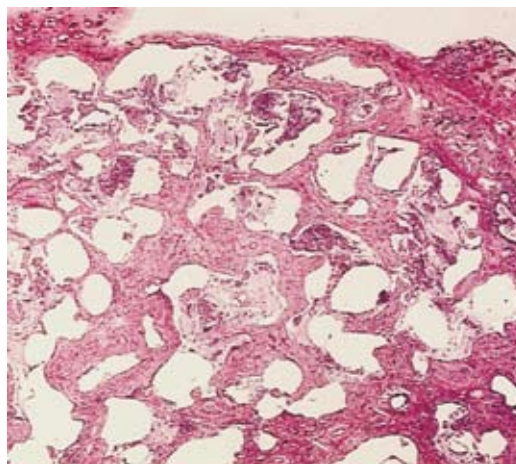
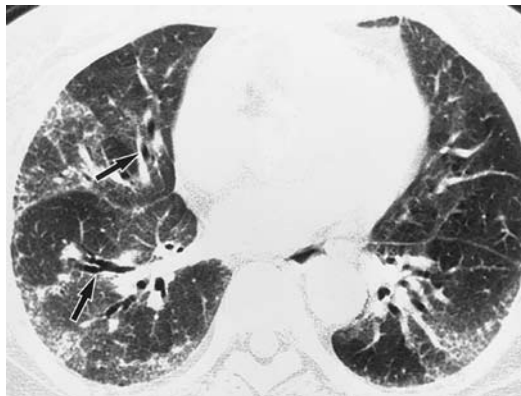
Συγκεντρώθηκαν στοιχεία για 305 περιπτώσεις με διάγνωση NSIP από όλους τους μελετητές. Αυτές ανασκοπήθηκαν και βγήκαν συμπεράσματα από 193 περιπτώσεις για τις οποίες υπήρχαν πλήρη κλινικά, ακτινολογικά και ιστολογικά δεδομένα. Τελικά διάγνωση NSIP τέθηκε σε 67 περιπτώσεις. Η μέση ηλικία των ασθενών κατά τη στιγμή της διάγνωσης ήταν 52 έτη. Το 67% των ασθενών ήταν γυναίκες, το 69% ήταν μη καπνιστές και το 46% ήταν ασιατικής καταγωγής. Τα συχνότερα συμπτώματα ήταν δύσπνοια (96%) και βήχας (87%). Το 69% παρουσίαζε περιοριστικό σύνδρομο στο λειτουργικό έλεγχο των πνευμόνων. Στην αξο-

νική τομογραφία υψηλής ευκρίνειας η κατανομή των βλαβών αφορούσε κυρίως στους κάτω λοβούς στο 92%, ήταν κυρίως στην περιφέρεια στο 46%, ενώ στο 47% η κατανομή ήταν διάχυτη. Στο 87% το πρότυπο ήταν δικτυωτό, βρογχεκτασίες εξ' έλλξεως υπήρχαν στο 82%

των περιπτώσεων και γενικά μείωση πνευμονικού όγκου στο 77%. Οι βιοψίες πνεύμονα ανέδειξαν ομοιογενή πάχυνση των κυψελιδικών τοιχωμάτων με ένα φάσμα αλληλοίψεων από κυτταρικού τύπου έως και ινωτικού. Η πενταετής επιβίωση των ασθενών ήταν 82.3%. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η NSIP αποτελεί μια διακριτή κλινική οντότητα η οποία εμφανίζεται κυρίως σε μη καπνίστριες γυναίκες μέσης ηλικίας. Η πρόγνωση της NSIP είναι πολύ καλή.

Η μελέτη, που παρουσιάστηκε, είναι πολύ σημαντική, καθώς υπογράφεται από τους πλέον εξειδικευμένους επιστήμονες στα διάμεσα νοσήματα του πνεύμονα, γιατρούς αναφοράς σε παγκόσμια κλίμακα. Αναλύθηκαν περιστατικά που συγκεντρώθηκαν από 24 ειδικά κέντρα της Ευρώπης και της Αμερικής. Διευκρινίζει με σαφήνεια ότι η NSIP είναι διακριτή κλινική οντότητα και αποτελεί μία από τις ιδιοπαθείς διάμεσες πνευμονίες, απαντώντας στο ερώτημα που είχε τεθεί από τις οδηγίες του 2002. Για να τεθεί με ακρίβεια η διά-

γνωση της πρέπει να υπάρξει συνεργασία του κλινικού γιατρού, του ακτινολόγου και του παθολογοανατόμου, καθώς είναι γνωστό ότι το ίδιο ιστολογικό πρότυπο εμφανίζεται και σε άλλα νοσήματα που προσβάλλουν τον πνεύμονα όπως τα νοσήματα του συνδετικού ιστού και η εξωγενής αλλεργική κυψελιδίτιδα. Επειδή, η νόσος δεν είναι συχνή, είναι επιτακτικό να συνεχίσουν οι ομάδες εργασίας της ATS και της ERS να εξετάζουν τα δεδομένα των ασθενών που πάσχουν από NSIP, έτσι ώστε να εξαχθούν ασφαλέστερα συμπεράσματα και να περιγραφεί κατά το δυνατόν καλύτερα αυτή η νόσος.



# Η προγνωστική αξία της μέτρησης ιντερφερόνης- $\gamma$ (IFN- $\gamma$ ) σε ολικό αίμα για την ανάπτυξη ενεργού φυματίωσης μετά από πρόσφατη μόλυνση με *Mycobacterium tuberculosis*

(Predictive Value of a Whole Blood IFN- $\gamma$  Assay for the Development of Active Tuberculosis Disease after Recent Infection with *Mycobacterium tuberculosis*)

Roland Diel<sup>1</sup>, Robert Loddenkemper<sup>2</sup>, Karen Meywald-Walter<sup>3</sup>, Stefan Niemann<sup>4</sup> and Albert Nienhaus<sup>5</sup>

<sup>1</sup>School of Public Health, University of Düsseldorf, Düsseldorf, Germany, <sup>2</sup>German Central Committee against Tuberculosis, Lungenklinik Heckeshorn, HELIOS, Klinikum Emil von Behring, Berlin, Germany, <sup>3</sup>Public Health Department Hamburg-Mitte, Hamburg, Germany,

<sup>4</sup>National Reference Center for Mycobacteria, Research Center Borstel, Borstel, Germany, <sup>5</sup>Institution for Statutory Accident Insurance and Prevention in the Health and Welfare Services, Hamburg, Germany

Am J Respir Crit Care Med. 2008 May 15; 177(10):1164-70

**Ο** παραδοσιακός τρόπος ελέγχου των ατόμων που ήρθαν σε στενή επαφή με πάσχοντες από πνευμονική φυματίωση για την πιθανότητα μόλυνσής τους είναι η δερματική δοκιμασία φυματίνης (tuberculin skin test, TST). Το πρόβλημα της μεθόδου, όπως είναι γνωστό, είναι το μεγάλο ποσοστό ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων, που κυρίως οφείλεται στο ιστορικό εμβολιασμού των εξεταζομένων ή την παρουσία άτυπων μυκοβακτηριδίων. Πολλές μελέτες έχουν δημοσιευτεί και αφορούν σε μία νέα μέθοδο ελέγχου πιθανής μόλυνσης από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Η μέθοδος QuantiFERON-TB Gold In-Tube assay (QFT) βασίζεται στη μέτρηση της ειδικής για το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης ιντερφερόνης- $\gamma$  στο αίμα. Αυτό που δεν έχει μελετηθεί είναι η δυνατότητα της νέας αυτής μεθόδου να προβλέπει την πιθανότητα οι ασθενείς που πάσχουν από λανθάνουσα φυματιώδη λοίμωξη (latent tuberculosis infection, LTBI) να αναπτύξουν ενεργό φυματίωση. Σκοπός της μελέτης που παρουσιάζεται είναι η σύγκριση των δύο μεθόδων, της TST και του QFT ως προς τη δυνατότητα πρόβλεψης ανάπτυξης ενεργού νόσου εντός δύο ετών από την επαφή με το μολυσματικό άτομο.

Μελετήθηκαν 601 άτομα που είχαν έρθει σε στενή επαφή με ασθενείς που έπασχαν από φυματίωση με θετικά πτύελα. Όλοι εξετάστηκαν με TST και QFT και τέθηκαν σε παρακολούθηση για 103 ( $\pm$  13.5) εβδομάδες. Η ανάλυση ήταν πολυπαραγοντική λαμβάνοντας υπόψη γνωστούς παράγοντες κινδύνου για μόλυνση από μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης. Το 40.4% (243/601) των ατόμων που εξετάστηκαν είχαν θετική TST, με όριο σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες τα 5 mm, ενώ μόνο το 11% (66/601) ήταν QFT θετικοί. Το ποσοστό των θετικών αποτελεσμάτων του QFT συσχετιζόταν στατιστικά σημαντικά με

το χρόνο έκθεσης των εξετασθέντων, αλλά όχι και το ποσοστό των θετικών TST. Έξι άτομα ανέπτυξαν ενεργό φυματίωση. Όλοι ήταν QFT θετικοί και είχαν αρνηθεί να λάβουν προφυλακτική αγωγή. Το ποσοστό ανάπτυξης ενεργού νόσου επί των QFT θετικών ασθενών ήταν 14.6%, στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο από το αντίστοιχο ποσοστό των TST θετικών ασθενών, που ήταν 2.3% ( $p < 0.003$ ). Ένας από τους έξι ασθενείς που

ανέπτυξε ενεργό νόσο είχε αρνητική δοκιμασία TST. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι το QFT είναι εξίσου ευαίσθητη μέθοδος ανίχνευσης LTBI, ενώ είναι πιο ακριβής δείκτης εξέλιξης σε ενεργό νόσο από την παραδοσιακή μέθοδο TST.

Συμπερασματικά, είναι γνωστό ότι το QFT έχει λιγότερα ψευδώς θετικά αποτελέσματα από την TST, αλλά μέχρι σήμερα δεν είναι γνωστό αν είναι καλύτερη εξέταση από την TST για την πρόβλεψη ανά-

πτυξης ενεργού νόσου. Η παρούσα μελέτη επιχειρεί να απαντήσει σε αυτό το ουσιαστικό ερώτημα. Ο αριθμός των ασθενών που τελικά ανέπτυξε ενεργό νόσο (μόνο 6 ασθενείς) δεν είναι επαρκής για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αλλά φαίνεται ότι το QFT είναι περισσότερο ακριβής δείκτης εξέλιξης της LTBI σε ενεργό νόσο.

Το κόστος της εξέτασης είναι υψηλότερο από αυτό της TST και προς το παρόν χρησιμοποιείται στις περισσότερες χώρες για τον έλεγχο ατόμων υψηλού κινδύνου χωρίς να έχει ξεκαθαριστεί πλήρως σε ποιες περιπτώσεις είναι καλό να πραγματοποιείται. Τα αποτελέσματα της μελέτης, αν επιβεβαιωθούν με πρόσθετα δεδομένα και από άλλες ομάδες κινδύνου για εξέλιξη της LTBI σε ενεργό νόσο, θα επηρεάσουν σε μεγάλο βαθμό τη στρατηγική ελέγχου της φυματίωσης σε παγκόσμια κλίμακα, τόσο σε οικονομικό επίπεδο, όσο και σε επίπεδο σχεδιασμού πολιτικών υγείας.

