

Praca oryginalna

Analiza sposobów interpretacji próby rozkurczowej.**The assessment of reversibility in airway obstruction**

Izabela Toczyska, Wojciech Lubiński, Andrzej Chciałowski

Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii Centralnego Szpitala Klinicznego MON, Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie

Kierownik: Prof. dr hab. med. T. Płusa

Summary: In the medical literature there have been described some methods to determine bronchodilator response. They are different because of the required percentage increase in FEV_1 and/or FVC and the way of expressing results -as the percent of predicted or initial value. This study on 38 subjects evaluated that there is better bronchodilator responses when the results are presented as the percentage of the initial value compared with the predicted value. The intensity of improvement in FEV_1 depends on the baseline airway obstruction. There are more meaningful responses in subjects with 'poor' initial value when using the criteria of change in FEV_1 as a percentage of initial value. About 10% of positive responses are misunderstood as 'poor' when it was considered improvement only in FEV_1 (they are positive with reference only to FVC).

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 499:504**Key words:** reversibility, predicted and initial value.**Wstęp.**

Poprawa drożności dróg oddechowych po zastosowaniu leku o właściwościach rozszerzających oskrzela, obserwowana jest zarówno u zdrowych (1,2,3), jak i u chorych z obturacyjnym upośledzeniem sprawności wentylacyjnej płuc (1,4). Na podstawie stopnia poprawy wskaźników spirometrycznych, głównie FEV_1 – natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej i/lub FVC – natężonej pojemności życiowej, ocenia się odwracalność obturacji, wykonując tzw. próbę rozkurczową. Jej istotą jest ponowne badanie spirometryczne, 15 minut po inhalacji krótko działającego leku rozszerzającego oskrzela. W piśmiennictwie przedstawia się kilka sposobów interpretacji tej próby. Według ATS (American Thoracic Society), do uznania jej za dodatnią, upoważnia poprawa FEV_1 i/lub FVC o ponad 12% w stosunku do wartości wyjściowej, z towarzyszącą poprawą w wartościach bezwzględnych o ponad 200ml (1). American College of Chest Physicians zaleca uznanie próby za dodatnią przy zwiększeniu FEV_1 i/lub FVC o 15-25%, w stosunku do wartości wyjściowej w przynajmniej w 2 z 3 badań (5). Według Intermountain Thoracic Society dolna granica istotnej reakcji na lek, wynosi 15% dla FVC i 12% dla FEV_1 w stosunku do wartości wyjściowej (6). Tymczasem w często cytowanych zaleceniach ERS (European Respiratory Society) dotyczących standaryzacji badań czynnościowych płuc z 1993r., do uznania próby za dodatnią wymagana jest poprawa FEV_1 i/lub FVC o więcej

niż 200ml, z jednoczesnym przyrostem procentowym wskaźników większym niż 12% w odniesieniu do wartości należnej (7). Podobne jest aktualne stanowisko polskich ekspertów, zawarte w zaleceniach dotyczących wykonywania badań spirometrycznych PTFP z 2004r (8). Jednakże, zalecenia te dopuszczają interpretację próby jako dodatniej, przy poprawie powyżej 200ml i 15% w stosunku do wartości wyjściowej, z uwzględnieniem błędu nadrozpoznawalności dodatniej próby u osób, u których stwierdza się ciężki stopień obturacji (8).

Zgodnie z przedstawionymi powyżej kryteriami, zalecenia poszczególnych towarzystw nie są jednolite. Inne są wymagane progi procentowe poprawy i inny jest punkt odniesienia wyniku – wartość wyjściowa lub należna. Próba odpowiedzi na pytanie, w jakim stopniu posługiwanie się różnymi kryteriami oceny stopnia odwracalności zmienia interpretację wyniku, wydaje się bardzo aktualna, szczególnie z klinicznego punktu widzenia, ponieważ potwierdzenie odwracalności zwężenia oskrzeli ma dużą wartość w diagnostyce różnicowej astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). (1,7,8,9).

Cel pracy.**Celem pracy była ocena:**

1. Zmiany liczebności dodatnich prób rozkurczowych (w tej samej grupie badanych) w zależności od zastosowania różnych kryteriów oceny odwracalności obturacji (poprawa o więcej

niż 12% lub 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej lub o więcej niż 12% do wartości należnej)

2. Jak zmienia się liczebność dodatnich prób rozkurczowych przy uwzględnieniu zmiany w wartości FEV_1 bez interpretacji FVC?

Material i Metody.

Oceniono 38 prób rozkurczowych wykonanych u 23 mężczyzn i 15 kobiet w wieku od 22 do 84 lat (średnio $58,5 \pm 13,8$ lat). U wszystkich chorych objawy podmiotowe i przedmiotowe sugerowały obecność obturacji dróg oddechowych, bez jednoznacznego rozpoznania choroby. Spirometria i wykonana próba rozkurczowa, stanowiły podstawowy element diagnostyki różnicowej astmy oskrzelowej i POChP. Badania wykonywano spirometrem MasterLab firmy Jaeger kalibrowanym codziennie automatycznie. Polegały one na zapisie krzywych przepływ-objętość podczas natężonego wydechu i były przeprowadzane zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego z 2004 r., dotyczącymi wykonywania badań spirometrycznych (8). Wskazaniem do wykonania próby rozkurczowej było stwierdzenie obturacji w badaniu wyjściowym, którą rozpoznawano przy obniżeniu wskaźnika $FEV_1\%FVC < 70\%$. Stopień ciężkości obturacji określano wartością wskaźnika $FEV_1\%$, przyjmując następujące progi obturacji: łagodnej, umiarkowanej, ciężkiej i bardzo ciężkiej odpowiednio 80, 50 i 30% wartości należnej. Chorzy przyjmowali wzięwnie krótkodziałający β_2 -mimetyk (salbutamol w dawce 0,2mg) i po 15min oceniano stopień uzyskanej poprawy. Liczbę prób dodatnich stwierdzanych na podstawie FEV_1 i/lub FVC w grupie badanej, obliczano przyjmując progi istotnej poprawy 12% i 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej, a następnie 12% w odniesieniu do wartości należnej. Dodatkowo oceniono czy uwzględnienie istotnej poprawy obydwu wskaźników, zmienia odsetek prób dodatnich w porównaniu do poprawy ocenianej tylko na podstawie wskaźnika FEV_1 . Podstawowym kryterium kwalifikującym próbę jako dodatnią bez względu na kryterium odsetkowe i sposób odniesienia, była poprawa w bezwzględnych wartościach wskaźników FEV_1 i FVC > 200 ml.

Analizę statystyczną wykonano przy użyciu programu Statistica. Zmienne określające stopień poprawy FEV_1 i FVC po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, wyrażone w odsetku wartości wyjściowej jak i należnej, wykazywały rozkład normalny (test Kołmogorowa-Smirnowa). Otrzymałą róż-

nicę w wartościach średnich FEV_1 i FVC u tych samych osób po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela porównano statystycznie raz w odniesieniu do wartości wyjściowych, a następnie do wartości należnych stosując test t. Następnie obliczono liczbę prób dodatnich spełniających warunki poprawy wartości FEV_1 i FVC stosując kryterium 12%, a następnie 15% w odniesieniu do wartości wyjściowej oraz 12% do wartości należnej. Obliczono również liczebność dodatnich prób rozkurczowych, jeśli zostaną uwzględnione tylko zmiany w wartości FEV_1 bez interpretacji FVC. Otrzymane wyniki odniesiono do całości grupy i wyrażono w wartościach odsetkowych, które porównano testem różnic pomiędzy dwoma wskaźnikami struktury pochodzącymi z próbki o rozkładzie normalnym. Oceniając zależność pomiędzy liczbą dodatnich prób rozkurczowych a wyjściowym zwężeniem oskrzeli, obliczono współczynniki korelacji Pearsona. Wyniki uznawano za istotne przy $p < 0,05$.

Wyniki.

W żadnym z wyjściowych badań spirometrycznych wskaźnik $FEV_1\%FVC$ nie przekraczał 70%. Jego średnia wartość wynosiła $52,43 \pm 13,1\%$. U 5 chorych po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, obserwowano wartości wskaźnika $FEV_1\%FVC > 70\%$. U 33 badanych, nadal stwierdzano zaburzenia o charakterze obturacji.

Średnia poprawa wskaźnika FEV_1 odniesiona do wartości wyjściowej wynosiła $11,5 \pm 10\%$, a należnej $6,9 \pm 6,6\%$. Stwierdzana różnica była istotna statystycznie ($p < 0,05$). Dla wartości wskaźnika FVC średnia poprawa odniesiona do wartości wyjściowej wynosiła $8,1 \pm 7,1\%$, a do wartości należnej $7,4 \pm 6,5\%$. Różnice nie były istotne statystycznie. ($p > 0,05$) Wyniki ilustruje ryc. 1

Liczbę dodatnich prób rozkurczowych ocenianych po uwzględnieniu różnych kryteriów i punktów odniesienia, wyrażono w wartościach bezwzględnych oraz jako wartości odsetkowe badanej populacji. Stosując kryterium 12% poprawy w stosunku do wartości wyjściowej u 17 (44,7%) chorych stwierdzono dodatnią próbę rozkurczową. Przy zastosowaniu 15% progu istotnej poprawy, dodatnią próbę stwierdzono u 14 chorych (36,8%). Odnosząc wynik próby do wartości należnej i przyjmując za kryterium poprawy 12%, dodatni wynik próby stwierdzono u 11 chorych (28,9%). Różnice nie były istotne statystycznie. Wyniki przedstawia ryc. 2

Następnie oceniano zmianę liczebności dodatnich prób rozkurczowych, po uwzględnieniu zmia-

- Ryc 1 Wartości średnie i odchylenia standardowe średniej poprawy A) FEV₁, B) FVC odniesionej do wartości wyjściowej lub
należnej
- Fig 1. The mean values and the standard deviations of the improvement A) FEV₁, B) FVC with reference to the initial or pre-
dicted values

- Ryc 2 Liczba dodatnich prób rozkurczowych w zależności od przyjętych kryteriów.
- Fig 2 the number of reversibility depending on the accepted criteria

ny w wartości FEV₁ bez interpretacji FVC. Odnosząc wynik próby do wartości wyjściowej i przyjmując 12 % próg istotnej poprawy, w 3 przypadkach próba była ujemna dla FEV₁, a dodatnia dla FVC. Jeśli wyniki odniesiono do 15% proggu poprawy w porównaniu do wartości wyjściowej, próba była ujemna w zakresie FEV₁, a dodatnia w zakresie FVC również w 3 przypadkach (7,9%). Gdy wynik oceniono w stosunku do wartości należnej (wzrost o 12%), dodatnią próbę rozpoznano u 6 chorych (15,7%) w zakresie FVC, przy braku istotnej popra-

wy w wartości FEV₁. Wyniki nie były istotne statystycznie.

Dodatkowo oceniono zależność pomiędzy stopniem ciężkości obturacji w badaniu wstępnym, a częstością rozpoznawania dodatniej próby rozkurczowej, jeśli wyniki odniesiono do wartości wyjściowej lub należnej. Zależności nie były istotne statystycznie, a współczynnik korelacji wynosił odpowiednio: $r = -0,15$, i $r = 0,26$ co zilustrowano na ryc. 3

- Ryc.3 Stopień odwracalności obturacji w zależności od wyjściowej wartości FEV_1 (○ poprawa w stosunku do wartości wyjściowych i ■ poprawa w stosunku do wartości należnych).
- Fig. 3 Reversibility depending on the initial FEV_1 (○ improvement according to the initial values, ■ improvement according to the predicted values).

Omówienie:

Astma oskrzelowa i POChP są chorobami płuc charakteryzującymi się upośledzeniem przepływu powietrza przez drogi oddechowe. O ile w astmie zmniejszenie przepływu jest przeważnie odwracalne to w POChP zaburzenia wentylacji są utrwalone i w mniejszym stopniu reagują na zastosowane leczenie. Dlatego też w POChP próba rozkurczowa zazwyczaj jest ujemna, a w astmie dodatnia. Zdarzają się jednak przypadki ciężkiej astmy z zaawansowanym remodelingiem i brakiem odwracalności obturacji, jak również chorzy na POChP z nadreaktywnością oskrzeli, u których stwierdza się dodatnią próbę rozkurczową. W tych przypadkach jednoznaczne zróżnicowanie obydwu chorób bywa niemożliwe. Umiejętność prawidłowej oceny próby rozkurczowej ma nadal kluczowe znaczenie w diagnostyce różnicowej. Ustalenie arbitralnej granicy istotnej poprawy po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela jest niezwykle trudne. Według ATS (1) zmienność nie przekraczająca 8% i 150ml w wartościach FEV_1 , może wystąpić pomiędzy pojedynczymi pomiarami u tej samej osoby. W grupie 40 chorych skierowanych na badania czynnościowe oddychania (bez ustalonego rozpoznania), wykaza-

no, że zastosowanie placebo powoduje w kolejnym badaniu spirometrycznym wzrost FEV_1 średnio o 12,3% (178ml), a FVC o 14,9% (340ml) (wg 1). W większości badań, po zastosowaniu leku rozszerzającego oskrzela, wartość 95% przedziału ufności dla poprawy odniesionej do wartości wyjściowej, oscyluje wokół 8-15% (wg ATS) oraz 7,7-10,5% (220-315ml) dla FEV_1 i 5,2 do 10,7% dla FVC wg ERS (7). Zmienność ta może być powodowana wahaniami dobowymi jak i innymi czynnikami np. polimorfizmem genu dla receptora β_2 determinującego odpowiedź rozkurczową. Zjawisko poprawy wskaźników spirometrycznych po lekach rozszerzających oskrzela, wymaga standaryzacji i jednoznacznych kryteriów oceny.

Badaną grupę stanowiły osoby bez ustalonego rozpoznania, u których próba rozkurczowa miała być podstawą dalszej diagnostyki w kierunku astmy oskrzelowej lub POChP. Średnia wartość wskaźnika $FEV_1\%FVC$ wynosiła $52,43 \pm 13,1\%$. Odchylenie standardowe świadczy o niewielkim rozrzucie cechy i potwierdza, że u wszystkich badanych rozpoznanie obturacyjnego zespołu zaburzeń sprawności wentylacyjnej płuc nie budziło wątpliwości.

Średnią poprawę wskaźników FEV_1 i FVC odniesiono raz do wartości wyjściowej, a następnie do

wartości należnej. Stwierdzono niższy odsetek poprawy, jeśli wartość odniesiono do wartości należnej (dla wskaźnika FEV_1 różnica była istotna statystycznie). Znamienne różnice średnich, znalazła odzwierciedlenie również w różnicach indywidualnych w liczebności dodatnich prób rozkurczowych w badanej grupie. Jeśli za kryterium dodatniej próby rozkurczowej przyjęto poprawę FEV_1 lub FVC o 12% w stosunku do wartości wyjściowych (kryteria ATS), to dodatnią próbę stwierdzono u 17 chorych (44,5%). Jeśli u tych samych osób przeliczono wyniki uznając próbę za dodatnią przy poprawie również o 12% jednak w odniesieniu do wartości należnych (kryteria ERS), to próbę dodatnią stwierdzono u 11 chorych (28,9%). Różnica w liczebności prób była wyraźna choć nie uzyskano istotności statystycznej, na co prawdopodobnie miała wpływ, zbyt mała liczba ocenianych badań. Nie bez znaczenia może wydawać się kompozycja badanej grupy (liczba osób z POChP i astmą oskrzelową). Uwzględniając wyniki prób rozkurczowych można przypuszczać, że w badanej grupie ok. 30% stanowili chorzy na astmę oskrzelową, a pozostałe 70% na POChP. Jednak należy wyraźnie zaznaczyć, że wyniki obliczano dla każdej osoby indywidualnie z zastosowaniem różnych kryteriów i punktów odniesienia, co zmniejszało wpływ niejednorodności grupy na otrzymane wyniki.

Opublikowane ostatnio polskie zalecenia, nie precyzują jednoznacznie sposobu oceny próby rozkurczowej, co może prowadzić do znacznych różnic w ich interpretacji (8). W zaleceniach podkreśla się, że interpretacja próby dodatniej powinna dotyczyć zarówno wskaźnika FEV_1 jak i FVC, a za kryterium istotnej poprawy należy przyjąć zwiększenie wartości wskaźników o 12% w odniesieniu do wartości należnej. W zaleceniach tych dopuszczono możliwość stosowania kryterium istotnego wzrostu wskaźników na poziomie 12 i 15% wartości wyjściowej z uwagą, że może to prowadzić do nadrozpoznawalności dodatnich prób u osób z nasiloną obturacją w badaniu wstępnym (8).

Otrzymane wyniki jednoznacznie wykazały, że zastosowanie różnych punktów odniesienia (wartość wyjściowa lub należna), wpływa na liczbę prób dodatnich, a co za tym idzie na dalsze rozpoznanie. Różnice te są widoczne mimo małej liczebności grupy. Interpretacja wyniku do wartości należnej zalecana przez ERS, eliminuje paradoksalne zjawisko rozpoznawania dodatnich prób rozkurczowych chorych na POChP z zawansowaną postacią choroby. U 50% chorych z ciężką POChP stosując kryterium 15% poprawy do wartości wyjściowej,

uzyskuje się dodatni wynik próby rozkurczowej (10).

Jak przedstawia rycina 3, liczba prób dodatnich zależna jest od nasilenia obturacji w badaniu wstępnym, im cięższa obturacja tym częściej próbę rozkurczową kwalifikuje się jako dodatnią, przy ocenie w stosunku do wartości wyjściowej. Przeciwnie zjawisko obserwowano, jeśli wynik próby odniesiono do wartości należnej. Jest to ogólnie znane zjawisko, przemawiające za koniecznością oceny próby w stosunku do wartości należnej. Taki sposób interpretacji urealnia otrzymane wyniki i cechuje się znacznie większą specyficznością (11). W przyszłości koniecznym wydaje się sformułowanie jednoznacznych kryteriów kwalifikacji spirometrycznej próby rozkurczowej, ponieważ obecnie dowolność interpretacji zawarta w zaleceniach, jest powodem powstania znacznych różnic. W analizowanym materiale u części chorych (u 6 z 38 badanych), próba zmieniła się z dodatniej na ujemną, gdy odniesiono (12% poprawę) do wartości należnej, a nie wyjściowej.

Dosyć powszechną praktyką jest ocena próby rozkurczowej na podstawie tylko wartości FEV_1 . Przedstawione wyniki jednoznacznie sugerują, że pominięcie oceny FVC prowadzi do ok. 8% błędnie interpretowanych (jako ujemne) prób przy odniesieniu do wartości wyjściowej i 16%, po odniesieniu do wartości należnych. Jest to szczególnie ważne w przypadkach nierozpoznanej astmy oskrzelowej, ponieważ stwierdzenie ujemnej próby rozkurczowej (przy łagodnej lub umiarkowanej obturacji $FEV_1 > 50\%$), sugeruje rozpoznanie POChP (bez wskazań do zastosowania steroidów wziewnych) i powoduje nieprawidłową decyzję terapeutyczną prowadzącą do dalszej progresji choroby. Nieco inne jest znaczenie klinicznie próby rozkurczowej u chorych na POChP. Ujemny wynik wcale nie oznacza, że przewlekłe stosowanie leków rozszerzających oskrzela nie przyniesie poprawy w postaci złagodzenia objawów, liczby zaostrzeń i zwiększenia zależnej od zdrowia jakości życia.

Wnioski.

1. Liczba dodatnich prób rozkurczowych zwiększa się, gdy wyniki odnoszone są do wartości wyjściowych w porównaniu z odniesieniem do wartości należnych.
2. Przy uwzględnieniu zmian tylko w wartości FEV_1 , błędnie ujemna ocena próby rozkurczowej notowana była w od 8-16% przypadków.

Piśmiennictwo

1. American Thoracic Society. Lung function testing: selection of reference values and interpretative strategies. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 1202-1218.
2. Lorber DB, Kaltenborn W, Burrows B. Responses to isoproterenol in a general population sample. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 855-61.
3. Dales RE, Spitzer WO, Tousignant P, Schechter M, Suissa S. Clinical interpretation of airway response to a bronchodilator: epidemiologic considerations. *Am Rev Respir Dis* 1988; 138:317-20.9
4. Anthonisen NR, Wright EC, and the IPPB Trial Group. Bronchodilator response in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis* 1986; 133: 814-9.
5. Committee report. Criteria for the assessment of reversibility in airways obstruction: report of the committee on emphysema, American College of Chest Physicians. *Chest* 1974; 65: 522-3.
6. Morris AH, Kanner RE, Crapo RO, Gardner RM. Clinical pulmonary function testing: a manual of uniform laboratory procedures. 2nd ed. Salt Lake City, UT: Intermountain Thoracic Society, 1984.
7. Standardized Lung Function Testing. Official Statement of the European Respiratory Society. *Eur Respir J*, 1993, 6, Suppl.16.
8. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego dotyczące wykonywania badań spirometrycznych. *Pneumonol Alergol Pol* 2004/72, Suppl 2.
9. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Ftyzjopneumologicznego rozpoznawania i leczenia przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP). *Pneumonol i Alergol Pol* 2002/70, Suppl 2.
10. Lubiński W., Toczyska I, Chciałowski A. Wpływ leków na sprawność wentylacyjną płuc u chorych na POChP Badanie wstępne. Zjazd Polskiej Grupy ERS Szczyrk 2004
11. Chabra SK, Vijayan VK, Gupta R De S. Expression of bronchodilator response: comparison on four indices *Respir.Med.* 2002 96:611-4

Wpłynęła: 10.01.2005 r.
Adres: Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii CSK MON, WIM,
00-909 Warszawa, ul Szaserów 128