

Załącznik nr 2 do wniosku o przeprowadzenie postępowania habilitacyjnego z dnia 19.04.2019

AUTOREFERAT

1. Imię i Nazwisko: Filip Mejza

2. Posiadane dyplomy, stopnie naukowe/ artystyczne – z podaniem nazwy, miejsca i roku ich uzyskania oraz tytułu rozprawy doktorskiej:

- lekarz medycyny – Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, dyplom nr 1568/146/98 z dnia 18.08.1998 r.

- doktor nauk medycznych – Uniwersytet Jagielloński Collegium Medicum, Wydział Lekarski, uchwała z dnia 15.10.2004 r. na podstawie rozprawy:

„Bezpieczeństwo stosowania selektywnych inhibitorów cyklooksigenazy-2 w astmie aspirynowej”

- specjalista chorób wewnętrznych – Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, dyplom nr 0705/2006.1/473 z dnia 13.04.2006 r.

- specjalista chorób płuc - Centrum Egzaminów Medycznych w Łodzi, dyplom nr 0739/2009.2/19 z dnia 8.12.2009 r.

3. Informacje o dotychczasowym zatrudnieniu w jednostkach naukowych/artystycznych:

- staż podyplomowy w Szpitalu Uniwersyteckim w Krakowie, 1998–1999 r.

- studia doktoranckie w II Katedrze Chorób Wewnętrznych UJ CM w Krakowie, od 1999–2003 r.

- II Katedra Chorób Wewnętrznych UJ CM w Krakowie, od 2003 r. do chwili obecnej, do 2014 roku w Klinice Pulmonologii, od 2014 r. do chwili obecnej w Pracowni Podejmowania Decyzji Klinicznych na stanowisku adiunkta

4. Wskazanie osiągnięcia* wynikającego z art. 16 ust. 2 ustawy z dnia 14 marca 2003 r. o stopniach naukowych i tytule naukowym oraz o stopniach i tytule w zakresie sztuki (Dz. U. 2016 r. poz. 882 ze zm. w Dz. U. z 2016 r. poz. 1311.):

a) tytuł osiągnięcia naukowego/artystycznego:

Przewlekłe zapalenie oskrzeli – epidemiologia, czynniki ryzyka i obciążenia związane z chorobą.

b) autor/autorzy, tytuł/tytuły publikacji, rok wydania, nazwa wydawnictwa:

- Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, Nastalek P, Nizankowska-Mogilnicka E, Burney PGJ; BOLD collaborators. Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. *Eur Respir J.* 2017; 50: 1700621

Wskaźnik *impact factor*: 12,242

Punktacja Ministerstwa Nauki i Szkolnictwa Wyższego (MNiSW): 45

- Mejza F, Nastalek P, Mastalerz-Migas A, Doniec Z, Skucha W. Coexistence of chronic bronchitis in chronic obstructive lung disease. *Adv Exp Med Biol.* 2018; 1114: 1-9

Wskaźnik *impact factor*: 1,760

Punktacja MNiSW: 25

- Mejza F, Nastalek P, Doniec Z, Skucha W. Symptoms of chronic bronchitis in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, burden, and risk factors in southern Poland. *Pol Arch Intern Med.* 2018; 128: 677-684

Wskaźnik *impact factor*: 2,658

Punktacja MNiSW: 30

Łączny wskaźnik *impact factor* dla osiągnięcia: 16,66

Łączna punktacja MNiSW dla osiągnięcia: 100

c) omówienie celu naukowego/artystycznego ww. pracy/prac i osiągniętych wyników wraz z omówieniem ich ewentualnego wykorzystania:

Wprowadzenie

Przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny należą do najczęściej zgłaszanych dolegliwości ze strony układu oddechowego. Obecność przewlekłego, produktywnego kaszlu to kluczowy objaw przewlekłego zapalenia oskrzeli (PZO). Najczęściej używana definicja PZO to obecność kaszlu z odkrztuszaniem plwociny przez większość dni przez co najmniej 3 miesiące w roku, przez co najmniej 2 kolejne lata. PZO było tradycyjnie rozpoznawane jako samoistna choroba, obecnie w powszechnej świadomości lekarskiej jest często – i nieprawidłowo – traktowane jedynie jako fenotyp przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP) i bardzo rzadko rozpoznawane u osób bez POChP. Aktualne dane dotyczące epidemiologii, czynników ryzyka i obciążeń związanych z obecnością PZO są niewystraszające, szczególnie u osób bez POChP. U chorych na POChP PZO stanowi ważny i częsty fenotyp, jednak wyniki badań oceniających częstość występowania PZO u pacjentów z POChP są bardzo rozbieżne (7,4–53%). POChP jest jedną z najczęstszych chorób przewlekłych, szacuje się, że na całym świecie choruje około 400 milionów chorych, z czego rocznie umiera około 3 milionów pacjentów. Przyjmując częstość występowania PZO na około 1/3 chorych na POChP, można oszacować, że problem ten może dotyczyć nawet około 130 milionów chorych na świecie. Pomimo, że dostępne dane sugerują, że charakterystyka tych chorych jest odmienna (m.in. mają oni większe ryzyko zaostrzeń)

zalecenia dotyczące postępowania w POChP nie biorą pod uwagę obecności objawów PZO (jedynym wyjątkiem są wskazania do zastosowania inhibitora PDE-4). Obecność objawów PZO u osób bez utrwalonej obturacji oskrzeli jest niedostatecznie zbadana. Podobnie jak w przypadkach chorych na POChP, dostępne oszacowania częstości występowania PZO w populacji ogólnej znacznie się różnią (od 2,6% do 16%). Większość aktualnych badań dotyczących tego zagadnienia skupiała się na ocenie związku PZO z ryzykiem rozwoju utrwalonej obturacji oskrzeli. Wbrew wnioskowi z klasycznej pracy Fletchera wiele nowszych, prospektywnych badań sugeruje, że ryzyko rozwoju POChP u osób z PZO jest zwiększone. Ponadto wyniki niektórych prac wskazują, że obecność PZO wiąże się ze zwiększonym ryzykiem zgonu. Relatywnie niewiele badań dotyczy aktualnego stanu zdrowia pacjentów z PZO. Poza zaleceniem przerwania narażenia na wziewne czynniki szkodliwe (np. zaprzestanie palenia tytoniu) nie ma dostępnych opartych na aktualnych danych naukowych metod leczenia tych chorych, nie opublikowano też ostatnio żadnych wytycznych dotyczących postępowania w tej grupie pacjentów. W swojej pracy klinicznej jako pulmonolog wielokrotnie spotkałem się z takimi przypadkami, dlatego zainteresowałem się tym tematem od strony naukowej.

Celem omawianych badań było:

- 1) oszacowanie częstości występowania objawów PZO u pacjentów z POChP i osób bez utrwalonej obturacji oskrzeli na świecie oraz w populacji polskiej
- 2) charakterystyka osób z objawami PZO w porównaniu do osób bez tych objawów w grupach:
 - chorych na POChP
 - osób bez utrwalonej obturacji oskrzeli
- 3) analiza czynników ryzyka związanych z obecnością objawów PZO u pacjentów z POChP i osób bez tej choroby.

Omówienie wyników poszczególnych prac

Mejza F, Gnatiuc L, Buist AS, Vollmer WM, Lamprecht B, Obaseki DO, Nastalek P, Nizankowska-Mogilnicka E, Burney PGJ; BOLD collaborators; BOLD study collaborators.

Prevalence and burden of chronic bronchitis symptoms: results from the BOLD study. Eur Respir J. 2017; 50: 1700621

Badanie to było oparte na analizie danych uzyskanych podczas badania BOLD (*Burden of Obstructive Lung Disease*). Badanie BOLD to międzynarodowy projekt, dotyczący epidemiologii POChP, w którym aktywnie uczestniczę od kilkunastu lat. W związku z moim zainteresowaniem tematyką PZO zaproponowałem analizę *trial-wide* dotyczącą tego tematu.

Do analizy włączono dane z wszystkich ośrodków, w których ukończono badanie BOLD do czasu rozpoczęcia projektu. W każdym z ośrodków uczestniczących w badaniu BOLD wybierano losowo grupę co najmniej 600 osób w wieku co najmniej 40 lat, w oparciu o aktualny spis ludności, ze stratyfikacją uwzględniającą wiek oraz płeć. U badanych przeprowadzano:

1) szczegółowy kwestionariusz, obejmujący m.in. pytania dotyczące różnorodnych narażeń na potencjalnie szkodliwe czynniki wziewne (palenie tytoniu, szczegółowe pytania o narażenia zawodowe oraz środowiskowe), objawy ze strony układu oddechowego, rozpoznane choroby i stosowane leczenie oraz kwestionariusz jakości życia.

2) spirometrię przed i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (salbutamolu), wykonywaną na całym świecie za pomocą spirometrów ndd Easy-One (ndd Medical Technologies; Zurych).

Objawy PZO zgodnie z najczęściej stosowaną definicją zdefiniowano jako obecność kaszlu i odkrztuszania plwociny przez większość dni przez co najmniej 3 miesiące w roku przez co najmniej 2 kolejne lata. Utrwaloną obturację oskrzeli (POChP) rozpoznawano na podstawie stwierdzenia wskaźnika $FEV_1/FVC < 0,7$ po podaniu leku rozkurczającego oskrzela (kryterium *Global Initiative for Obstructive Lung Disease* [GOLD]). Nasilenie duszności oceniano za pomocą zmodyfikowanej skali duszności Medical Research Council (mMRC), a jakość życia – za pomocą kwestionariusza Short Form 12 Health Survey (SF-12). Poszukiwanie czynników potencjalnie związanych ze zwiększonym ryzykiem obecności objawów PZO oparto na analizie regresji. W użytych modelach regresji uwzględniono liczne zmienne stanowiące potencjalne czynniki ryzyka; analizę prowadzono dla wszystkich badanych łącznie oraz osobno u osób z POChP i bez tej choroby. W celu oceny niezależnego związku objawów przewlekłego zapalenia oskrzeli z parametrami czynności płuc, nasileniem duszności i jakością życia zastosowano

odrębne modele regresji liniowej (dla FEV₁) i logistycznej (dla pozostałych zmiennych przekształconych na katetyryczne).

Łącznie do analizy włączono dane 23 855 osób z 33 ośrodków w 29 krajach na całym świecie. Częstość objawów PZO w całej badanej grupie wynosiła 3,1% (3,6% mężczyzn i 2,6% kobiet). U chorych na POChP odsetek ten wynosił 10,2%, a u osób bez utrwalonej obturacji oskrzeli – 2,2%. Częstość objawów PZO zwiększała się wraz z wiekiem (od 2,2% w grupie 40-49 lat do 4,3% w grupie osób >70 r.) jak również narażeniem na palenie tytoniu (1,8% u nigdy nie palących, 3,3% u byłych palaczy i 6,7% u palących aktualnie). Należy zauważyć, że objawy PZO były obecne u istotnego odsetka osób, które nigdy nie paliły tytoniu, w tym także u osób niepalących bez rozpoznanych chorób układu oddechowego i krążenia. Objawy PZO występowały częściej u narażonych na inne czynniki ryzyka niż czynne palenie tytoniu (bierne wdychanie dymu tytoniowego, narażenia zawodowe) jak również u pacjentów z chorobami, w których kaszel z odkrztuszaniem może być częścią obrazu klinicznego. Największy odsetek badanych zgłaszających objawy PZO stwierdzono w Lexington w USA, w wielu ośrodkach odsetek ten wahał się około 4–5%, a w kilku ośrodkach afrykańskich był mniejszy niż 1%. Co interesujące, stwierdzono bardzo duże rozbieżności w częstości występowania objawów PZO pomiędzy badanymi ośrodkami, które tylko w części (w około 18%) wyjaśniało różne narażenia na znane i potencjalne czynniki ryzyka. Uderzająco małe odsetki objawów PZO stwierdzono w jednym z ośrodków w Indiach oraz w krajach afrykańskich (Beninie, Nigerii i Malawi). Ta obserwacja może być wyjaśniona: 1) faktycznie małym odsetkiem występowania przewlekłego kaszlu z odkrztuszaniem w tych populacjach (co tylko częściowo wyjaśnia mały odsetek palenia tytoniu oraz występowania astmy na tych obszarach), 2) czynnikami kulturowymi związanym z niechęcią do zgłaszania tych objawów. Omawiane badanie jest pierwszym na świecie, w którym porównywano częstość występowania objawów PZO u osób powyżej 40 r. oraz na tak szeroką skalę. W jedynym przeprowadzonym wcześniej badaniu, w którym porównano objawy PZO w różnych krajach świata (jednak u młodszych osób, i w mniejszej liczbie ośrodków) również stwierdzono istotne różnice pomiędzy poszczególnymi krajami.

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono, że z obecnością objawów PZO niezależnie od innych czynników związane były: starszy wiek (OR dla różnicy 10 lat 1,39; 95%CI: 1,22–1,58, p=0,001), gorsze wykształcenie (OR dla wydłużenia czasu edukacji o 1 rok 0,97; 95%CI: 0,94–0,99,

$p=0,031$, aktualne palenie tytoniu (OR 2,74; 95%CI: 1,94–3,87, $p=0,001$), narażenie zawodowe na opary (OR 1,90; 95%CI: 1,24–2,92), $p=0,003$), astma (OR 7,9; 95%CI: 5,73–10,91, $p=0,001$), rozpoznany rak płuc (OR 6,42; 95%CI: 1,34–30,70, $p=0,020$) oraz przewlekłe choroby płuc w wywiadzie rodzinnym (OR 1,78; 95%CI: 1,19–2,66, $p=0,005$). W modelu regresji ograniczonym do chorych na POChP czynniki ryzyka były podobne, natomiast w analizie ograniczonej do osób bez POChP nie stwierdzono istotnego statystycznie związku objawów CB z wykształceniem oraz obecnością przewlekłych chorób płuc w wywiadzie rodzinnym. W celu oceny związku intensywności palenia tytoniu z obecnością objawów PZO przeprowadzono niezależną analizę regresji w modelu ograniczonym do osób aktualnie palących, w której stwierdzono taki związek (OR dla palenia o 10 papierosów więcej dziennie 1,63; 95%CI: 1,37–2,00; $p<0,001$).

Obecność objawów PZO zarówno u chorych na POChP, chorych na astmę oraz pacjentów z nakładaniem astmy i POChP wiązała się z gorszą czynnością płuc. U chorych na POChP częstość objawów PZO zwiększała się wraz ze pogarszaniem się czynności płuc; w analizie wieloczynnikowej wykazano, że związek obecności objawów PZO i gorszej czynności płuc (FEV_1) jest niezależny od innych czynników zakłócających (w tym narażenia na palenie tytoniu, narażeń zawodowych, wieku, płci i innych). Również u badanych bez utrwalonej obturacji oskrzeli stwierdzono niezależny związek obecności objawów PZO z gorszą czynnością płuc.

Zarówno u chorych na POChP, jak i u badanych bez tej choroby stwierdzono niezależny od innych czynników (w tym od czynności płuc) związek obecności objawów PZO z:

- 1) istotną klinicznie dusznością (zdefiniowaną jako nasilenie duszności ≥ 2 w skali mMRC)
- 2) częstością zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego, zdefiniowaną jako nasilenie objawów utrudniające codzienne czynności lub powodujące nieobecność w pracy (OR u wszystkich badanych 4,28; 95%CI: 3,07–5,95, u chorych na POChP 5,66; 95%CI: 3,08–10,41 i u osób bez POChP 3,66; 95%CI: 2,41–5,55), nasileniem objawów wymagające kontaktu z lekarzem oraz nasileniem objawów wymagającym hospitalizacji. Jako potencjalne czynniki zakłócające w analizie regresji uwzględniono między innymi wpływ astmy i palenia tytoniu.
- 3) gorszą jakością życia (w tej analizie uwzględniono również dodatkowe potencjalne czynniki zakłócające, takie jak nadciśnienie, cukrzyca i przebyty udar). Warto zauważyć, że w zastosowanych modelach stwierdzono, że niezależny wpływ objawów PZO na jakość życia był silniejszy niż w przypadku POChP lub astmy.

Podsumowując, badanie to było pierwszą pracą na świecie, w której porównano częstość występowania objawów PZO w populacji osób w wieku co najmniej 40 lat w kilkudziesięciu krajach w różnych regionach świata. Wykazano istotne różnice w częstości występowania objawów PZO, stwierdzono, że palenie aktualnie, ale nie w przeszłości wiąże się ze zwiększonym ryzykiem objawów PZO oraz stwierdzono niezależny od innych potencjalnych czynników zakłócających związek obecności objawów PZO ze wskaźnikami stanu zdrowia.

Omawiane wyżej badanie przyniosło interesujące wyniki, było jednak badaniem wielośrodkowym, co mogło wpłynąć na wyniki niektórych analiz wieloczynnikowych (pomimo uwzględnienia projektu badania podczas planowania analizy regresji). Było to związane m.in. z potencjalnie różną charakterystyką PZO w bardzo odmiennych regionach świata. Z tego względu postanowiłem przeprowadzić badanie na dużej grupie z jednego ośrodka w Polsce. Ponadto uznałem, że interesujące będzie przeprowadzenie analizy na większej, pochodzącej z jednego ośrodka grupie chorych na POChP, rozpoznanej na podstawie kryterium $FEV_1/FVC < \text{dolnej granicy normy (lower limit of normal – LLN)}$. W badaniu BOLD, którego początki sięgają 2004 roku, POChP rozpoznawano na podstawie kryterium $FEV_1/FVC < 0,7$, zalecanego przez GOLD. Jego stosowanie w badanej grupie wiekowej prowadzi do istotnej nadrozpoznowalności POChP, szczególnie w najstarszych grupach wiekowych. Użycie kryterium $FEV_1/FVC < LLN$, zalecane m.in. przez Polskie Towarzystwo Chorób Płuc, eliminuje ten problem.

Mejza F, Nastalek P, Mastalerz-Migas A, Doniec Z, Skucha W. Coexistence of chronic bronchitis in chronic obstructive lung disease. Adv Exp Med Biol. 2018; 1114: 1-9

Badanie to było oparte na analizie dane uzyskane w ramach projektu „Akcja Zdrowie –program profilaktyki i ochrony zdrowia nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc na terenie powiatu proszowickiego”, w ramach którego przeprowadzono badanie ankietowe oraz badanie spirometryczne przed i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela. Udział w badaniu zaproponowano wszystkim mieszkańcom powiatu proszowickiego w Małopolsce w wieku co najmniej 40 lat. Kwestionariusz badania zawierał pytania dotyczące: podstawowych informacji demograficznych, narażenia na znane i potencjalne wziewne czynniki szkodliwe (palenie, bierne palenie, stosowanie elektronicznych papierosów), narażeń zawodowych, kontaktu z azbestem w gospodarstwie domowym, objawów chorób układu oddechowego (m.in. duszności, kaszlu, odkrztuszania plwociny, krwioplucia oraz utraty masy ciała) oraz rozpoznania

lekarskich i wykonanych wcześniej badań. Ankiety były zbierane przez przeszkolonych ankieterów. Spirometria była wykonywana u osób z jakimikolwiek objawami ze strony układu oddechowego lub narażonych na palenie lub inne wziewne czynniki szkodliwe przez przeszkolone pielęgniarki. POChP rozpoznawano na podstawie stwierdzenia $FEV_1/FVC < LLN$. Definicja PZO była taka sama jak stosowana w uprzednio omówionym badaniu, jednak w porównaniu z kwestionariuszem używanym w badaniu BOLD uproszczono pytania dotyczące poszczególnych objawów (w badaniu BOLD było to aż 8 pytań, w kwestionariuszu aktualnie omawianego badania – 4 pytania).

Łącznie dane ankietowe dobrej jakości uzyskano od 14323 badanych, co stanowiło około 70% liczby mieszkańców powiatu w wieku co najmniej 40 lat. Z 4105 osób, których dane spirometryczne były dostępne do analizy (około 20% docelowej populacji mieszkańców powiatu w wieku co najmniej 40 lat), POChP rozpoznano u 547 badanych. Objawy PZO były obecne u 16,8% chorych na POChP; odsetek był większy u mężczyzn i u aktualnie palących papierosy oraz zwiększał się wraz ze stopniem ciężkości obturacji (stadium spirometrycznym POChP wg GOLD). W badaniu tym oceniano także czas trwania objawów PZO, stwierdzając, że u około 2/3 pacjentów (65,2%) utrzymywały dłużej niż 5 lat. Jest to istotna obserwacja, sugerująca, że nie należy traktować PZO jako zjawiska przemijającego. Zwracał uwagę duży odsetek palących aktualnie tytoń: 1) w grupie wszystkich chorych na POChP było to aż 35,7% – w terenie o bardzo dobrej opiece pulmonologicznej; 2) 53,9% u chorych z objawami PZO; te odsetki z jednej strony wskazują na konieczność intensyfikacji interwencji ukierunkowanych na zaprzestanie palenia w tej grupie chorych, a z drugiej – na błędne traktowanie PZO wyłącznie jako „choroby palących papierosy” – około 46% tych pacjentów nie paliło aktualnie tytoniu.

W porównaniu z chorymi na POChP bez objawów PZO, pacjenci zgłaszający te objawy mieli cięższą postać choroby. Różnice podstawowych badanych parametrów pomiędzy tymi grupami były znaczne – ponad 10% w przypadku FEV_1 ($68,8 \pm 20,2$ vs $79,6 \pm 20,9$; $p < 0,001$) i około 1,4 punktu w skali mMRC ($1,7 \pm 2,0$ vs $0,3 \pm 0,1$; $p < 0,001$); duszność zgłaszało około 76% chorych z objawami PZO i tylko około 43% pacjentów bez tych objawów. Również hospitalizacje z powodu zaostrzeń dolegliwości ze strony układu oddechowego występowały istotnie statystycznie częściej u chorych z objawami PZO.

Porównano również nasilenie duszności i czynność płuc w zależności od zgłaszanych dolegliwości ze strony układu oddechowego. Definicja PZO („kaszel z odkrztuszaniem plwociny przez większość dni przez co najmniej 2 miesiące przez co najmniej 2 kolejne lata) jest definicją arbitralną, a jej zastosowanie najprawdopodobniej zaniża oszacowania częstości występowania przewlekłego kaszlu z odkrztuszaniem plwociny. W omawianej pracy wykazano, że częstość przewlekłego kaszlu jest około 2-krotnie większa niż PZO, a częstość przewlekłego odkrztuszania plwociny również była wyraźnie większa niż PZO. Co jednak istotne, nawet pacjenci, u których przewlekły kaszel i/lub przewlekłe odkrztuszanie plwociny nie spełniało definicji PZO mieli większe nasilenie duszności i gorszą czynność płuc.

Chorzy zgłaszający objawy PZO znacznie częściej podawali postawione wcześniej rozpoznanie POChP oraz astmy; z tą obserwacją wiążą się dwa wnioski:

1) częste współistnienie rozpoznania astmy z objawami PZO wymagało weryfikacji hipotezy, że za obraz kliniczny u chorych z objawami PZO odpowiada nakładanie astmy i POChP, jednak w analizie wieloczynnikowej (uwzględniającej m.in. astmę oraz palenie tytoniu jako potencjalne czynniki zakłócające) stwierdzono, że zarówno w przypadku gorszej czynności płuc, jak i nasilenia duszności w skali mMRC związek z obecnością objawów PZO był niezależny od innych czynników. Wniosek ten potwierdzają to wyniki analiz przeprowadzonych w grupie, w której wykluczono chorych z rozpoznaniem astmy.

2) duża różnica w częstości podawanego przez chorych wcześniejszego rozpoznania POChP (26,1 vs 6,4%, a po uwzględnieniu rozpoznania rozedmy 28,3 vs 8,6%) sugeruje, że obecność objawów PZO może być jednym z czynników powodujących, że chorzy na POChP zgłaszają się do lekarza. Hipoteza ta wymaga weryfikacji, ponieważ można argumentować, że za częstszy kontakt z lekarzem odpowiada większe nasilenie duszności lub większa częstość zaostrzeń u tych chorych.

W analizie wieloczynnikowej oceniającej potencjalne czynniki ryzyka objawów PZO stwierdzono, że tylko aktualne palenie tytoniu (poza astmą i gorszą czynnością płuc, również uwzględnionymi w modelu) było związane ze zwiększonym ryzykiem objawów PZO (OR dla palenia aktualnie 3,48; 95%CI: 1,59–7,60; p=0,002).

W kolejnej pracy oceniono badanych z objawami PZO bez utrwalonej obturacji oskrzeli.

Mejza F, Nastalek P, Doniec Z, Skucha W. Symptoms of chronic bronchitis in individuals without chronic obstructive pulmonary disease: prevalence, burden, and risk factors in southern Poland. Pol Arch Intern Med. 2018; 128: 677-684

W pracy tej użyto tej samej bazy danych jak w badaniu omówionym powyżej, pochodzącej z badania prowadzonego w ramach projektu „Akcja Zdrowie –program profilaktyki i ochrony zdrowia nowotworów złośliwych oskrzeli i płuc na terenie powiatu proszowickiego”. Wśród 4105 osób z wynikiem spirometrii przed i po podaniu leku rozkurczającego oskrzela, w oparciu o wynik spirometrii wykluczono POChP u 3558 badanych (86,7%). Objawy PZO stwierdzono u 9,1% badanych, a po wykluczeniu badanych zgłaszających wcześniejsze rozpoznanie astmy odsetek ten wyniósł 7,6%. Częstość występowania objawów PZO w badanej populacji w wieku co najmniej 40 lat, bez POChP oszacowano na 7,12% (95%CI: 6,70–7,56). Po wykluczeniu pacjentów zgłaszających rozpoznanie astmy szacunek ten wyniósł 6,31% (95CI: 5,90–6,74). Wyniki te wskazują na bardzo częste występowanie objawów PZO w badanej populacji. Ze względu na przebadanie dużego odsetka mieszkańców powiatu precyzja oszacowania jest bardzo duża. Częstość przewlekłego kaszlu i przewlekłego odkrztuszania plwociny nie spełniających wszystkich kryteriów PZO była w badanej grupie wyraźnie większa: przewlekły kaszel (kaszel przez większość dni przez co najmniej 3 miesiące w roku) występował u 16,0%, a przewlekłe odkrztuszanie plwociny (odkrztuszanie plwociny przez większość dni przez co najmniej 3 miesiące w roku) – u 10,6%. Charakterystyka badanych z objawami PZO była podobnie jak w przypadku chorych na POChP z PZO. Części byli to mężczyźni, palący papierosy oraz osoby gorzej wykształcone.

W porównaniu z osobami bez objawów PZO u badanych zgłaszających te objawy częściej występowała duszność (60,1% vs 27,5%). Również nasilenie duszności, oceniane za pomocą skali mMRC było w tej grupie większe ($1,5 \pm 1,6$ vs $0,5 \pm 1,1$; $p < 0,01$); interesujące jest, że osoby te pomimo prawidłowej czynności płuc miały nasilenie duszności znacznie większe niż chorzy na POChP bez objawów PZO (w skali mMRC odpowiednio $1,5 \pm 1,6$ vs $0,3 \pm 0,1$). Wykluczenie z analizy badanych zgłaszających rozpoznanie astmy nie zmieniało dużych różnic pomiędzy grupami (duszność u 53,9 vs 24,1%, mMRC $1,2 \pm 1,5$ vs $0,4 \pm 1,1$; $p < 0,01$).

Badani z objawami PZO mieli nieznacznie, ale statystycznie istotnie mniejszą FEV₁ i FEV₁/FVC, więcej zaostrzeń objawów ze strony układu oddechowego wymagających hospitalizacji oraz częściej przyjmowali leki działające na układ oddechowy. Po wykluczeniu z analizy badanych

zgłaszających rozpoznanie astmy utrzymywały się istotne statystycznie różnice pomiędzy badanymi z objawami PZO, a badanymi bez tych objawów. Interesujący jest bardzo duży odsetek badanych z objawami PZO i z prawidłową czynnością płuc zgłaszających duszność – po wykluczeniu przypadków z rozpoznaniem astmy ponad połowa badanych (53,9%) miała duszność, pomimo, że różnice w czynności płuc pomiędzy osobami z objawami PZO, a badanymi bez tych objawów nie były duże (FEV_1 po wykluczeniu astmy $101,7 \pm 16,5$ vs $104,0 \pm 16,8$; $p=0,03$), w analizie wieloczynnikowej nie stwierdzono niezależnego związku objawów PZO z FEV_1 , natomiast związek objawów PZO z nasileniem duszności był niezależny od innych czynników (w tym od czynności płuc). Sugeruje to, że mechanizm duszności u tych pacjentów może być inny niż obniżenie rezerw wentylacyjnych.

Jedynie u 4,4% badanych lekarz wcześniej rozpoznał PZO. Rozpoznanie to postawiono u 7,4% badanych z objawami PZO, po wykluczeniu chorych z rozpoznaną astmą odsetek ten wynosił 5,95%. Rozpoznanie PZO otrzymało również 4,1% badanych nie spełniających kryteriów PZO.

W analizie wieloczynnikowej stwierdzono niezależny związek następujących czynników z obecnością objawów PZO: płci męskiej, aktualnego palenia tytoniu (podobnie jak w poprzednich omawianych pracach, nie stwierdzono związku z paleniem tytoniu w przeszłości), biernego narażenia na dym tytoniowy, narażenia zawodowego na środki chemiczne oraz ogrzewania domu gazem. Trend w kierunku istotności statystycznej był widoczny także w przypadku zawodowego narażenia na nawozy lub pestycydy. Zgodnie z przewidywaniami, w analizie obejmującej osoby z astmą stwierdzono również niezależny od innych czynników związek astmy z objawami PZO, dlatego zgodnie z wcześniejszym planem przeprowadzono analizy dodatkowe po wykluczeniu pacjentów z astmą, których wyniki były podobne do wyżej przedstawionych. W analizie ograniczonej do nigdy nie palących osób bez astmy niezależnymi czynnikami związanymi ze zwiększonym ryzykiem obecności objawów PZO były zawodowe narażenie na środki chemiczne oraz ogrzewanie domu gazem. Na podstawie dostępnych w piśmiennictwie danych i wyników własnych można wysunąć hipotezę, że PZO mogą powodować różnorodne narażenia, o ile mają wystarczającą intensywność i czas trwania. Niespodziewaną obserwacją było stwierdzenie niezależnego związku ogrzewania domu gazem z obecnością objawów PZO. Obecność w powietrzu wewnątrz pomieszczeń produktów spalania gazu jest hipotezą, która należało wykluczyć (kotły gazowe są nowoczesnymi urządzeniami nie emitującymi zanieczyszczeń do powietrza wewnątrz domu, poza tym nie

stwierdzono związku objawów PZO z używaniem gazu do gotowania) . Obecny jest zatem prawdopodobnie nieujęty w kwestionariuszu badania czynnik wiążący się zarówno z ogrzewaniem domu gazem, jak i ryzykiem objawów PZO. Mógłby to być np. poziom zamożności, ale ten czynnik wiąże się z ryzykiem POChP, a podobnego sygnału (związku ogrzewania domu gazem z ryzykiem POChP) nie obserwowaliśmy w analizach, w których zmienną zależną była utrwalona obturacja oskrzeli. Interesującą hipotezą jest np. potencjalny wpływ nowoczesnej konstrukcji budynku, wiążącą się z większą jego szczelnością i mniejszym tempem wymiany powietrza ze środowiskiem zewnętrznym.

Podsumowanie i praktyczne zastosowanie uzyskanych wyników

Podsumowując, najważniejsze wyniki omówionego wyżej cyklu prac były następujące :

- 1) w populacji osób w wieku co najmniej 40 lat objawy PZO są w Polsce bardzo częste; po wykluczeniu badanych z rozpoznaniem astmy ich częstość w badanej populacji Małopolski oszacowano na 6,31% (95CI: 5,90–6,74).
- 2) znaczna częstość występowania objawów PZO dotyczy większości badanych krajów Europy i Ameryki, natomiast na innych kontynentach sytuacja jest zróżnicowana; w krajach afrykańskich częstość objawów PZO jest prawdopodobnie znacznie mniejsza
- 3) obecność objawów PZO wiąże się z istotnym obciążeniem – większą częstości duszności i większym jej nasileniem, koniecznością stosowania przewlekłego leczenia i zaostrzeniami objawów powodującymi konieczność konsultacji lekarskich i hospitalizacji oraz z gorszą jakością życia. Obserwacje te dotyczą zarówno chorych na POChP jak i badanych bez utrwalonej obturacji oskrzeli, i stwierdzono je zarówno w analizie populacji Małopolski, jak i badanych z kilkunastu krajów na świecie
- 4) rozpoznanie PZO postawiono u bardzo małego odsetka badanych zgłaszających objawy PZO
- 5) czynniki ryzyka związane z obecnością objawów PZO to przede wszystkim narażenie na aktualne palenie papierosów (ale nie palenie w przeszłości) oraz inne narażenia na substancje szkodliwe obecne we wdychanym powietrzu (np. narażenie zawodowe na substancje chemiczne).

Opisane wyżej wyniki stanowią podstawę do dalszych badań:

1) duża częstość objawów PZO w populacji bez utrwalonej obturacji oskrzeli i rozpoznania astmy wymaga weryfikacji klinicznej w celu postawienia rozpoznania klinicznego PZO; badanie takie planuję przeprowadzić w populacji, które dotyczyły wyżej opisane badania prowadzone w Małopolsce.

2) stwierdzenie małego odsetka osób z przewlekłym kaszlem i odkrztuszaniem w kilku krajach afrykańskich oraz jednym z ośrodków badania BOLD w Indiach jest interesujące, i wymaga dalszych prac dla określenia, czy faktycznie mamy do czynienia z populacjami o innej charakterystyce występowania objawów ze strony dróg oddechowych

3) stwierdzony niezależny od innych czynników związek ogrzewania domu gazem z obecnością objawów PZO u osób bez POChP wymaga weryfikacji w celu określenia, czy jest wynikiem wpływu niezidentyfikowanego czynnika zakłócającego, czy też konstrukcja nowoczesnych budynków ogrzewanych gazem niesie ze sobą szkodliwy wpływ na układ oddechowy.

Wyniki te mają potencjalne zastosowania praktyczne:

1) duża częstość występowania objawów PZO wśród badanych bez POChP i bez rozpoznania astmy oraz ich gorszy stan zdrowia i jakość życia wymaga zwrócenia uwagi klinicznej na takich pacjentów. Niewątpliwie u pewnego odsetka z nich przewlekły kaszel i odkrztuszanie plwociny jest wtórne do chorób takich jak przewlekły nieżyt nosa lub innych schorzeń nieujętych w kwestionariuszach omawianych wyżej badań, jednak uzyskane wyniki sugerują, że faktyczna częstość PZO u osób bez obturacji oskrzeli jest bardzo duża, a chorzy ci wymagają pomocy lekarskiej. Konieczna jest charakterystyka kliniczna tych pacjentów, która może stanowić podstawę do zaplanowania badań interwencyjnych; obecnie poza metodami służącymi zaprzestaniu palenia tytoniu nie ma żadnych opartych na danych naukowych interwencji, które można by było zalecić tym chorym.

2) opisane wyżej wyniki potwierdzają wcześniejsze doniesienia o cięższej charakterystyce POChP u pacjentów z objawami PZO; jednak aktualne wytyczne postępowania w POChP poświęcają temu problemowi zaskakująco mało uwagi (poza oceną wskazań do zastosowania inhibitora PDE-4 decyzje o zastosowaniu interwencji u chorych na POChP nie biorą pod uwagę obecności objawów PZO).

3) duży odsetek palących tytoń chorych na POChP nie jest obserwacją w żaden sposób nowatorską, jednak wymaga tu wzmianki ze względu na krytyczne znaczenie palenia dla progresji POChP i wskazuje na konieczność intensyfikacji działań zmierzających do walki z nałogiem palenia tytoniu w tej populacji

4) bardzo mały odsetek chorych na POChP bez objawów PZO, u których wcześniej rozpoznano POChP/rozedmę płuc (8,6% w porównaniu z 28,3% w przypadku chorych z objawami PZO) może być argumentem przemawiającym za spirometrycznymi badaniami przesiewowymi chorych narażonych na czynniki ryzyka POChP

5) związek ogrzewania domu gazem z obecnością objawów PZO u osób bez POChP wymaga potwierdzenia, ale weryfikacja hipotezy, że konstrukcja nowoczesnych budynków ogrzewanych gazem wiąże się ze szkodliwym wpływem na zdrowie ma potencjalnie duże znaczenie praktyczne.

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo - badawczych (artystycznych).

Dane bibliometryczne

Analiza bibliometryczna wszystkich osiągnięć naukowych:

- 29 prac oryginalnych, w tym 22 opublikowanych w czasopismach posiadających *impact factor* (łączy *impact factor*: 132,204; punktacja MNiSW 705)
- 11 opisów przypadków, opublikowanych w czasopismach nieposiadających *impact factor* (90 punktów MNiSW)
- 20 prac poglądowych, w tym 14 jako pierwszy autor i 1 opublikowana w czasopiśmie posiadającym *impact factor* (łączy *impact factor*: 2,658, punktacja MNiSW 163)
- 24 rozdziały w podręcznikach krajowych
- 62 prace popularno-naukowe i inne
- 18 streszczeń ze zjazdów, w tym 14 ze zjazdów międzynarodowych i 4 ze zjazdów krajowych
- 1 publikacja w suplementach czasopism

- 4 listy do redakcji czasopism

- 3 publikacje z udziałem autora w badaniach wielośrodkowych (łączny *impact factor* 42,178)

Punktacja całkowitego dorobku naukowego (z wyłączeniem streszczeń zjazdowych, listów do redakcji i publikacji z badań wielośrodkowych) wynosi:

Sumaryczny Impact Factor : 134,862

łączna punktacja MNISW: 958

Liczba cytowań: 780

Liczba cytowań bez autocytowań: 773

Współczynnik Hirscha (dot. wszystkich publikacji): 14

Omówienie pozostałych osiągnięć naukowo – badawczych

Moje pozostałe osiągnięcia naukowo badawcze koncentrują się wokół dwóch obszarów – pulmonologii klinicznej oraz medycyny opartej na danych naukowych (*evidence-based medicine*). W początkowym okresie mojej kariery naukowej zajmowałem się głównie astmą aspirynową (obecnie określaną jako choroba układu oddechowego zaostrzana przez niesteroidowe leki przeciwzapalne). Aktywnie uczestniczyłem w 2 badaniach, w których po raz pierwszy na świecie wykazano bezpieczeństwo stosowania selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 (rofekoksybu i celekokszybu) u chorych na astmę aspirynową (Clin Exp Allergy 2001; 31: 219-25 i J Allergy Clin Immunol 2003; 111: 1116-21), które to prace były podstawą mojej rozprawy doktorskiej. Uczestniczyłem również w jednym z pierwszych na świecie badań, w którym u chorych na astmę aspirynową oceniano skuteczność leku przeciwleukotrienowego, montelukastu; w badaniu tym wykazano jego korzystny wpływ na zmniejszenie objawów choroby i poprawę czynności płuc oraz jakości życia (Eur J Clin Invest 2002; 32: 949-55). Kontynuując badania dotyczące selektywnych inhibitorów cyklooksygenazy 2 wraz z dr Tuleją badaliśmy wpływ rofekoksybu (lek ten został wycofany z rynku) na generację prostacykliny, tromboksanu i trombiny we krwi wypływającej z nacięć skóry (Arterioscler Thromb Vasc Biol 2003; 23: 1111-5). W badaniu tym nie wykazaliśmy wpływu rofekoksybu na mierzone parametry, w przeciwieństwie do wyraźnego efektu aspiryny i naproksenu. Od 2004

roku jestem zaangażowany w międzynarodowy projekt *Burden of Obstructive Lung Disease* (BOLD). Uczestniczyłem w pierwszych szkoleniach w ramach tego projektu, a następnie czynnie uczestniczyłem w badaniu BOLD w Polsce (kierowałem szkoleniami ankieterów i personelu spirometrycznego, zajmowałem się m.in. kontrolą ich pracy, koordynacją zbierania danych, projektowaniem analiz danych lokalnych oraz przygotowaniem publikacji). Wyniki badania BOLD w Polsce zostały opublikowane w 2007 roku (Pol Arch Med Wewn. 2007; 117: 402-10) i pokazały m.in. bardzo duży odsetek występowania POChP w badanej populacji. Częstość występowania „klinicznie istotnej” POChP (zdefiniowanej jako $FEV_1/FVC < 0,7$ i $FEV_1 < 80\%$ wn. po leku rozkurczającym oskrzela) oszacowano na 10,9%. W kolejnym roku zaangażowałem się w prowadzony przez kolegów z McMaster University w Kanadzie projekt mający na celu ocenę bezpieczeństwa stosowania długo działających β_2 -mimetyków, podawanych łącznie z wziewnymi glikokortykosteroidami u chorych na astmę. We wcześniejszych pracach wykazano, że długo działających β_2 -mimetyki stosowane bez glikokortykosteroidów wziewnych zwiększają ryzyko zgonu u chorych na astmę. Metaanalizy opublikowane w wyniku tych badań (Am J Respir Crit Care Med 2008; 178: 1009-16, Pol Arch Med Wewn 2008; 118: 627-35) były jednymi z pierwszych prac, w których wykazano bezpieczeństwo łącznego stosowania długo działających β_2 -mimetyków z wziewnymi glikokortykosteroidami w astmie.

W kolejnych latach moje zainteresowania badawcze koncentrowały się na epidemiologii obturacyjnych chorób płuc oraz zagadnieniach *evidence-based medicine*. Przeprowadziłem między innymi prospektywne badanie obserwacyjne, mające na celu opisanie aktualnego postępowania u chorych na POChP w Polsce (Pneumonol Alergol Pol 2009; 77: 507-16). Analizą objęto dane od 2958 chorych na POChP, stwierdzono między innymi bardzo częste stosowanie wziewnych glikokortykosteroidów przez lekarzy uczestniczących w badaniu (łącznie 79,9% i aż 62,2% chorych na lekką POChP). W ramach współpracy z naukowcami z McMaster University (m.in. Gordonem Guyattem, jednym z twórców *evidence-based medicine*) zaangażowałem się w projekt SATIRE (*Subgroup Analysis of Trials Is Rarely Easy*), mający na celu charakterystykę analizy podgrup stosowanej w badaniach naukowych (Trials 2009; 10: 101). Wynikiem była między innymi praca pokazująca, że charakterystyka publikacji wpływa na jakość analizy podgrup stosowanej w badaniu – badania sponsorowane przez przemysł farmaceutyczny częściej wykorzystują analizę podgrup, a ponadto analiza podgrup w tych badaniach częściej

nie spełnia kryteriów jakości (BMJ 2011; 342: d1569). W *British Medical Journal* opublikowaliśmy artykuł charakteryzujący jakość analizy podgrup stosowanej w badaniach, pokazujący, że w dużym odsetku prac naukowych analiza podgrup nie spełnia kryteriów jakości, stanowiący ostrzeżenie, że w niektórych przypadkach należy z rezerwą podchodzić do wyników takich analiz (BMJ 2012; 344: e1553). Prace z tym zespołem kontynuowałem przy kolejnej analizie dotyczącej jakości artykułów naukowych w zależności od miejsca ich publikacji; wykazano, że badania publikowane w renomowanych czasopismach różnią się istotnie jakościowo od tych publikowanych w czasopismach o mniejszej liczbie cytowań (*J Clin Epidemiol* 2013; 66: 286-95). Z grupą międzynarodowych autorów uczestniczyłem w badaniu QuGAR, które celem była ocena metodologiczna jakości wytycznych dotyczących alergicznego nieżyty nosa (*J Allergy Clin Immunol* 2014; 133: 777-83). Użytkownicy wytycznych powinni mieć świadomość, że jakość niektórych wytycznych jest niewystarczająca; nasze wyniki wykazały bardzo różną jakość opublikowanych wytycznych dotyczących alergicznego nieżyty nosa.

Kontynuowałem jednocześnie pracę w grupie naukowców badania BOLD, uczestnicząc między innymi w przygotowaniu publikacji porównującej poprawę wyników spirometrii pod wpływem leku rozkurczającego oskrzela w 14 krajach na świecie (*Thorax* 2012; 67: 718-26), w której między innymi oszacowano górną granicę normy dla zmian FEV₁ pod wpływem leku rozkurczającego oskrzela. W kolejnej pracy opartej na danych z badania BOLD oceniano różne metody wykrywania POChP oparte na użyciu danych kwestionariuszowych i/lub szczytowego przepływu wydechowego (*Eur Respir J* 2013; 41: 548-55). Tematyką POChP zajmowałem się również lokalnie, analizując dane zebrane w Małopolsce, pod kątem wpływu spalania biomasy i narażeń zawodowych na czynność płuc (*Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80: 509-15). Wykazaliśmy między innymi, że większość (prawie 95% badanych) w czasie swojego życia przez pewien czas było narażonych na spalanie biomasy (węgla, koksu i/lub drewna), a używanie do węgla do gotowania lub ogrzewania było związane z gorszą czynnością płuc. W związku z moim zainteresowaniem tematyką POChP i przewlekłego zapalenia oskrzeli uczestniczyłem w międzynarodowym projekcie, którego celem było wykrycie genetycznej predyspozycji do fenotypu przewlekłego zapalenia oskrzeli, co m.in. doprowadziło do wykrycia związku mutacji genu *SATB1* z fenotypem przewlekłego odkrztuszania plwociny (*PLoS One* 2014; 9: e91621). Uczestniczyłem również w pracy prezentującej nową kwalifikację obturacji

oskrzeli w POChP, opartą na FEV₁/FVC a nie FEV₁ jak dotychczas (COPD 2017; 14: 469-475). Zajmowałem się też m.in. tematyką obturacyjnego bezdechu sennego – wykazaliśmy, że choroba ta może wpływać na systemowe wytwarzanie prostacykliny, co być może stanowi mechanizm adaptacyjny mający przeciwdziałać znanym niekorzystnym wpływom obturacyjnego bezdechu sennego na układ krążenia (Adv Med Sci 2016; 61: 154-9). W ostatnim czasie ponownie zająłem się tematyką astmy aspirynowej, biorąc m.in. udział w pracach analizujących zmiany stężenia eikozanoidów w płwocinie indukowanej u pacjentów z tą chorobą (Allergy 2018 Nov 17; praca w trakcie publikacji); w badaniu tym wykazano m.in. zmniejszenie stężenia prostaglandyny E₂ w indukowanej płwocinie u chorych na astmę aspirynową po próbie prowokacyjnej z aspiryną.

Oprócz zainteresowań naukowych czynnie uczestniczę w promocji wiedzy medycznej wśród lekarzy oraz chorych. Jestem autorem kilkudziesięciu artykułów popularnonaukowych, popularyzujących wiedzę na temat chorób układu oddechowej (m.in. omówienia wytycznych i opisy przypadków) oraz ponad 100 artykułów internetowych na ten temat. Jestem członkiem Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc oraz European Respiratory Society. Recenzowałem publikacje dla Polskiego Archiwum Medycyny Wewnętrznej oraz Advances in Respiratory Medicine (dawniej Pneumonologia i Alergologia Polska).

Z wyrazami szacunku

