

Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija

EXERCISE-INDUCED BRONCHOCONSTRICTION

LAIMA KONDRATAVIČIENĖ
LSMU MA Pulmonologijos klinika

Santrauka. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija – tai trumpalaikis kvėpavimo takų susiaurėjimas, atsirandantis po intensyvaus fizinio krūvio. Simptomai atsiranda praėjus 5–10 min. po fizinio krūvio ir savaime praeina po maždaug 30 min. nutraukus fizinį krūvį. Pagrindinis fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos kriterijus – forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) sumažėjimas 10 proc. arba daugiau nuo pradinio po fizinio krūvio provokacinio mėginio. Vis tik nėra vieningų gydymo rekomendacijų.

Reikšminiai žodžiai: fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, fizinio krūvio provokacinis mėginys, gydymas.

Summary. Exercise-induced bronchoconstriction is a short-term narrowing of the airways that occurs after intense physical exertion. Symptoms appear after 5–10 minutes after physical exertion and passes by itself after 30 min. after stopping physical activity. The main diagnostic criteria for exercise-induced bronchoconstriction is a decrease in FEV₁ ≥ 10% from the initial post-exercise challenge sample. However, there are no unified treatment recommendations.

Keywords: exercise-induced bronchoconstriction, physical exercise provocation test, treatment.

DOI: <https://doi.org/10.37499/PIA.1421>

IVADAS

Fizinio krūvio astma (angl. *exercise induced asthma*) – tai epizodinė bronchokonstrikcija po fizinio krūvio astma sergantiems pacientams [1]. Ši formuluotė gali būti klaidinanti, nes fizinis krūvis nėra savarankiškas astmos rizikos veiksnys, o tiksliau bronchų spazmo dirgiklis (angl. *trigger*) pacientams, jau sergantiems astma. Klinikinėse rekomendacijose vartojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos (angl. *exercise-induced bronchoconstriction*) terminas, kuris apibrėžiamas kaip ūminis bronchų spazmo priepuolis, atsirandantis fizinio krūvio metu arba dažniau praėjus kelioms minutėms po jo [2]. Šis apibrėžimas ir terminas yra tikslesnis, nes fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali būti stebima tiek astma sergantiems, tiek nesergantiems pacientams. Fizinio krūvio astmos terminas nerekomenduojamas vartoti, nes ne visi pacientai, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, serga astma, taip pat pabrėžiama, kad fizinis krūvis nesukelia astmos, o greičiau yra bronchokonstrikcijos dirgiklis [3]. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija yra bronchų hipereaktyvumo išraiška ir dažnai vienas pirmų astmos požymių, o pasireiškus astmos paūmėjimui – išnyksta paskutinė.

PAPLITIMAS

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimas bendrojoje populiacijoje svyruoja tarp 5–20 proc. [3]. Tikslus pacientų skaičius negali būti vertinamas dėl riboto klinikinių tyrimų skaičiaus bei skirtingų tyrimų metodų, tiriančių fizinio krūvio sukeltos bron-

chokonstrikcijos paplitimą pacientams, sergantiems ir nesergantiems astma. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija dažniau pasireiškia sportininkams, vaikams bei sergantiesiems rinitu [4]. Rodriguez ir kt. sisteminėje literatūros apžvalgoje ir metaanalizėje apžvelgia fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimą tarp skirtingų lyčių sportininkų [5]. Tiriant Italijos vasaros ir žiemos olimpinių rinktinių narius, didesnis fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pasireiškimas buvo vyrams, o bendras paplitimas – 14,7 proc. Tiriant Kanados plaukikus ir žiemos sporto atstovus, fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos paplitimas buvo didesnis tarp moteriškosios lyties sportininkų, o bendras paplitimas – 75 proc. tarp plaukikų bei 45 proc. tarp žiemos sporto atstovų [5]. Minėta sisteminė apžvalga rodo, kad skiriasi ne tik tiriamųjų imtys, fizinės veiklos rūšys, bet ir taikomi diagnostikos metodai.

APIBRĖŽIMO EVOLIUCIJA

Pirmą kartą fizinio krūvio astmos terminas paminėtas 1966 m. McNeill ir kt. klinikiniame tyrime [6]. Tuo metu fizinio krūvio astma apibrėžta kaip forsuoto iškvėpimo tūrio per pirmą sekundę (angl. *forced expiratory volume in 1st second*, FEV₁) sumažėjimas fizinio krūvio metu arba po jo, kai pacientai jau serga astma ir jų FEV₁ reikšmė nesinormalizuoja, praėjus 10–15 min. po fizinio krūvio. Praėjus vieneriems metams po išleis-tų McNeill klinikinių rekomendacijų, 1967 m. Sly ir kt. pamini fizinio krūvio bronchospazmo terminą bei jį apibrėžia kaip kvėpavimo takų susiaurėjimo per arba

po fizinio krūvio ar didelių fizinių pastangų metu įvykiantį fenomeną [7]. 1970 m. Fisher ir kt. apžvalginio tyrimo pavadinime pavartoja fizinio krūvio astmos terminą, tačiau pačiame straipsnyje terminas yra tikslinamas ir rekomenduojamas jau anksčiau minėtas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos apibrėžimas [8]. Peržiūrint 2023 m. Visuotinės astmos iniciatyvos (angl. *Global Initiative for Asthma*, GINA) rekomendacijas, vartojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos apibrėžimas, tačiau aiškių diagnostikos ir gydymo rekomendacijų nenurodoma (rekomenduojama fizinė veikla bendrai sveikatai gerinti) [9].

PATOGENEZĖ

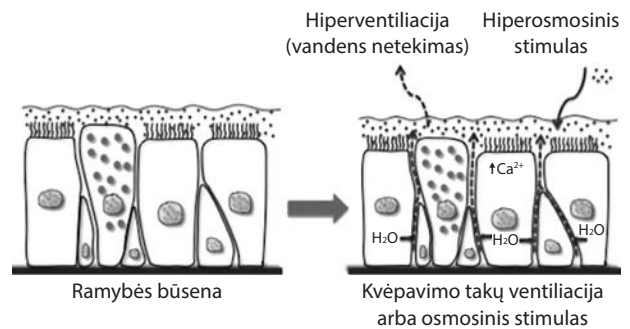
Fizinio krūvio bronchokonstrikcijos mechanizmui paaiškinti pasiūlytos trys pagrindinės teorijos: osmosinė teorija, šiluminė teorija bei kvėpavimo takų pažaidos teorija [10, 11]. Šiuo metu osmosinė teorija yra laikoma pagrindine fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastimi. Osmosinė teorija teigia, kad padidėjusi kvėpavimo takų ventiliacija, pagreitėjus kvėpavimo dažniui, sukelia kvėpavimo takų dehidrataciją, dėl kurios atsiranda trumpalaikė hiperosmosinė būklė bei pasyvus vandens judėjimas iš kvėpavimo takų epitelinių ląstelių, siekiant atkurti kvėpavimo takų paviršiaus osmoliariškumą. Dėl vandens judėjimo, epitelinės ląstelės išbrinksta, skatinamas uždegiminių mediatorių išsiskyrimas, sukeliantis bronchų lygiųjų raumenų susitraukimą (1 pav.) [12]. Pabrėžiama, kad, netenka vandens, sumažėja temperatūra, tačiau osmosinės medžiagos nepakeičia kvėpavimo takų temperatūros.

Kitas galimas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patogenezės mechanizmas – šiluminė teorija. Padidėjusi kvėpavimo takų ventiliacija sukelia temperatūros pokyčius, kurie lemia kvėpavimo takų sienelių dehidrataciją ir vėliau sukelia vietinę vazokonstrikciją. Kvėpavimo takų atvėsimas stimuliuoja cholinerginius receptorių, padidindamas tiek bronchų lygiųjų raumenų tonusą, tiek sekreciją bronchuose [13]. Kai kvėpavimo takų sienelės atgauna normalią temperatūrą, bronchų susiaurėjimą sukelia mechaninis kraujagyslių išsiplėtimo, kraujagyslių perkrovos, padidėjusio jų pralaidumo bei bronchų sienelės edemos (paburkimo) poveikis. Šiluminės teorijos atveju uždegiminiai mediatoriai neišsiskiria ir bronchų lygieji raumenys nesusitraukia, bet bronchokonstrikcija vertinama kaip tiesioginis poveikis kraujagyslėms ir jų pažaidą lemiantis veiksnys [14].

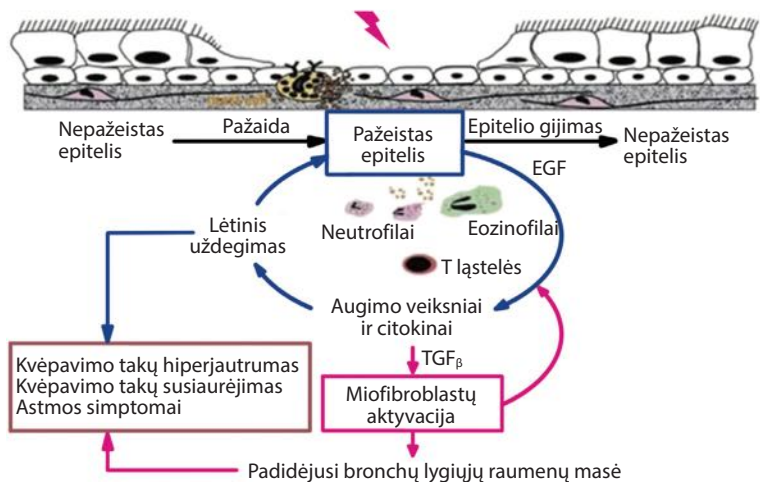
Trečioji fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastis – kvėpavimo takų pažaidos teorija. Kvėpavimo takų pažaida skirstoma į tiesioginį kvėpavimo takų epitelio pažeidimą bei netiesioginį

[15]. Dažniausia tiesioginio kvėpavimo takų epitelio priežastis – viršutinių kvėpavimo takų infekcijos, kurios sportininkams pasireiškia žymiai dažniau [16]. Netiesioginis kvėpavimo takų pažeidimas grindžiamas bronchų epitelio ląstelių pažeidimu. Ramybės būsenoje bronchų epitelis yra veikiamas įvairių jėgų, kurias sukelia oro srautas ir transepitelinio spaudimo gradientas [17]. Šios jėgos didėja, didėjant kvėpavimo dažniui, t. y. greitėjant ventilacijai. Ramiai kvėpuojant slėgio gradientas yra -8,5 cm Hg, o fizinio krūvio metu jis gali siekti -20 cm Hg. Įrodyta, kad aukštas slėgis pažeidžia epitelio ląsteles ir jų sluoksnį *in vitro*. Pakartotinė pažaida gali sukelti bronchų hiperreaktyvumą ir kvėpavimo takų remodeliaciją [12]. Šioje teorijoje labai svarbi ir įkvepiamo oro kokybė, nes sportininkai dėl tachipnėjos ilgą laiką kvėpuoja dideliu kiekiu nekondicionuoto (įvairių frakcijų) oro. Taip pat skiriasi fizinio krūvio pobūdis (pvz., treniruotės vyksta lauke arba uždaroje patalpoje) bei specifinė sportinės veiklos aplinka (pvz., žiemos arba vandens sportas) (2 pav.) [14].

Šiuo metu atsiranda ir naujų fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos priežastis aiškinančių mechanizmų. Vienas jų – ląstelinis mechanizmas. Manoma, kad bazofilinės ląstelės yra susijusios su fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patofiziologija, nes profesionalių sportininkų skrepliuose rastas padidėjęs šių



1 pav. Osmosinė teorija [12]



2 pav. Kvėpavimo takų pažaidos teorija [18]

EGF (angl. *epidermal growth factor*) – epidermio augimo veiksnys; TGF β (angl. *transforming growth factor β*) – transformuojantis augimo veiksnys beta.

Pulmonologija ir alergologija

ląstelių kiekis [19]. Kitų tyrimų duomenimis, padidėjęs neutrofilų skaičius skrepliuose yra susijęs su kvėpavimo takų uždegimu. Remiantis šiuo rezultatu, rekomenduojama fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją skirstyti į endotipus: T2 ir ne T2 uždegimo [20]. Intensyvus fizinis aktyvumas gali sukelti laikiną imuninės sistemos sutrikimą ir pereiti prie santykinai paplitusio didelio T2 (uždegiminio) atsako, kliniškai susijusio su padidėjusiu atopijos paplitimu [21]. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija taip pat nustatoma ir pacientams, kuriems nėra alerginio įsijautrinimo. Tokiuose ne T2 variantuose bronchų epitelio pažeidimas, kurį tiesiogiai sukelia fizinis aktyvumas, įvardytas kaip dar vienas svarbus patogeninis mechanizmas (3 pav.).

DIAGNOSTIKA

Klinikiniai simptomai

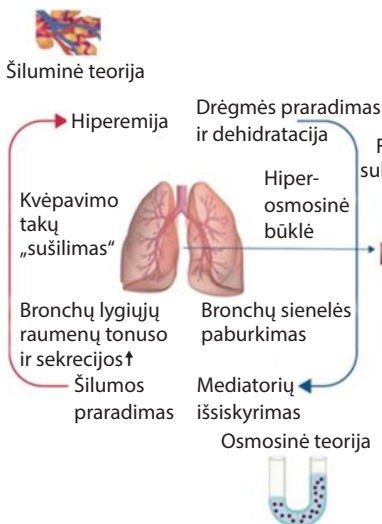
Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija diagnozuojama išmatuojant plaučių tūrių pokyčius spirometri-

jos metu, o ne pagal simptomus. Klinikiniai simptomai, kurie siejami su intensyviu fiziniu krūviu, pvz., dusulys, kosulys, švokštimas arba skrepliavimas, nėra specifiniai [22]. Bronchokonstrikcija paprastai pasireiškia po 3 min. nuo fizinio krūvio pradžios, o piką pasiekia po 10–15 min. (4 pav.) [23].

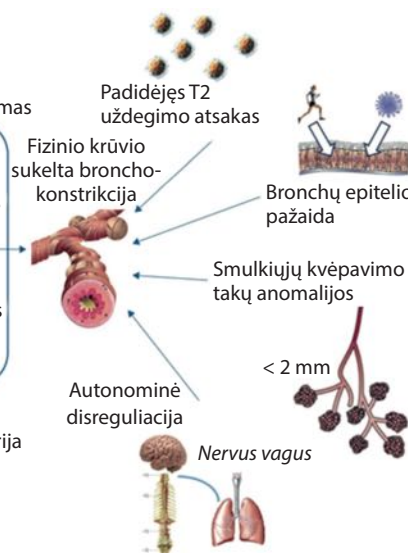
Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija turi būti įtariama pacientams, kurie skundžiasi fizinio krūvio išprovokuotais simptomais. Atliekant spirometriją ramybės būsenoje, plaučių tūriai bus normalūs, tačiau tai diagnozės nepaneigia. Siekiant patvirtinti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, atliekami bronchų reaktyvumo tyrimai (provokaciniai mėginiai). Pirmiausia, atliekamas bronchų provokacinis mėginys su metacholinu, jei gautas rezultatas neigiamas – fizinio krūvio provokacinis mėginys.

Remiantis Amerikos krūtinės ląstos draugijos (angl. *American Thoracic Society*, ATS) klinikinėmis rekomendacijomis, fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija patvirtinama, kai FEV₁ sumažėja ≥ 10 proc. nuo pradinio po fizinio krūvio [22]. Atliekami mažiausiai du FEV₁ matavimai serijomis po fizinio krūvio, o didžiausia priimtina vertė registruojama kiekvienu intervalu (paprastai praėjus 5, 10, 15 ir 30 min. po fizinio krūvio). Didesnė nei 10 proc. sumažėjimo vertė, pagrįsta FEV₁ procentinio sumažėjimo vidurkiu su dviem standartiniais nuokrypiais, sveikiems asmenims, neturintiems šeiminės astmos diagnozės, įsijautrinimo įkvėpiamiems oro alergenams arba neseniai nustatytos viršutinių kvėpavimo takų infekcijos. Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pakartojamumas yra nustatomas dviem bandymais, kai tarp bandymų sutapimas yra 76 proc. FEV₁ procentinis sumažėjimas yra $\pm 14,6$ proc., kai abu bandymai rodo ≥ 10 proc. kritimą, o atliekant vieną bandymą – $\pm 15,7$ proc. Taigi, siekiant patvirtinti arba paneigti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, rekomenduojama atlikti du bandymus. Nustatant fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos sunkumo laipsnį, naudojamas mažiausias procentinis FEV₁ sumažėjimas per 30 min. po fizinio krūvio, lyginant su pradiniu. Lengva fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, jei FEV₁ sumažėja > 10 proc., bet mažiau nei 25 proc., vidutinio sunkumo – ≥ 25 –50 proc., sunki, kai FEV₁ sumažėjimas būna ≥ 50 proc.

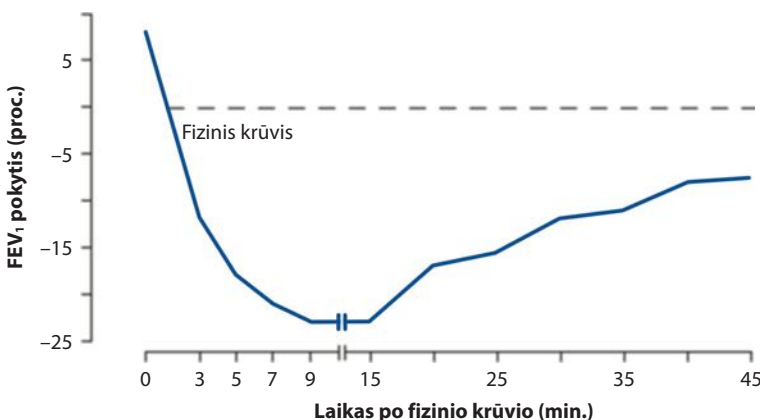
Dažniausiai minimi mechanizmai



Naujai siūlomi mechanizmai



3 pav. Naujai siūlomi fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos patogenetiniai mechanizmai [11]



4 pav. Bronchokonstrikcijos pasireiškimo laikas po fizinio krūvio [22]

FEV₁ (angl. *forced expiratory volume in 1st second*) – forsuoto iškvėpimo tūris per pirmą sekundę.

krūvio pobūdis, trukmė ir intensyvumas, įkvepiamo oro temperatūra bei drėgmė. Svarbi ir trukmė nuo pastarojo fizinio krūvio, nes kai kurie asmenys gali būti nejautrūs kitam fizinio krūvio stimului iki 4 val.

Dažniausiai naudojamas fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos nustatymo protokolas – laipsniško fizinio krūvio didinimas, per 2–4 min. pasiekiant didžiausią ventilacijos laipsnį. Tyrimo metu rekomenduojama kvėpuoti sausu oru ($< 10 \text{ mg H}_2\text{O/l}$) su nosies spaustuku, bėgant arba minant dviratį, siekiant širdies susitraukimo dažnio (ŠSD) padidėjimo iki 80–90 proc. nuo numatyto maksimalaus (maksimalus numatytas ŠSD apskaičiuojamas pagal formulę: $220 - \text{tiriamojo amžius metais}$) arba plaučių ventilacijos padidėjimo 17,5–21,0 karto nuo pradinės FEV_1 reikšmės. Pasiekus maksimalų krūvį, tiriamasis turi tęsti tyrimą tuo pačiu lygiu dar 4–6 min. Vaistų nuo astmos bei nesteroidinių vaistų prieš uždegimą vartojimas, neseniai patirtas fizinis krūvis arba įkvepiamųjų alergenų poveikis gali turėti įtakos fizinio krūvio testo sunkumui.

Nors minėtose klinikinėse rekomendacijose pabrėžiamas ŠSD arba ventilacijos padidėjimas, tačiau vieningo sutarimo, kokia turėtų būti fizinio krūvio apkrova, nėra. Pagal 1999 m. ATS rekomendacijas, fizinio krūvio apkrovai parinkti naudojama formulė vatai (W) = $53,76 \times \text{FEV}_1 (\text{l}) - 11,07$. Pirmą minutę fizinio krūvio apkrova apskaičiuojama 60 proc. numatyto krūvio (pagal anksčiau minėtą formulę), antrą – 75 proc., trečią – 90 proc., o nuo ketvirtos minutės – 100 proc. [24]. Tačiau vėliau atnaujintose ir išleistose ATS rekomendacijose ši formulė neminima [22]. Pateikta formulė gali būti netikslė, kai tiriami profesionalūs sportininkai, nes jie gali nepasiekti maksimalaus fizinio krūvio, o nesportuojantiems asmenims parinktas fizinis krūvis gali būti per didelis. Silva ir kt. tyrė fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos pasireiškimą skirtingose oro temperatūrose. Tyrimo duomenimis, rekomenduojamas tyrimo laikas – 15 min., fizinio krūvio apkrovą skirstant į tris skirtingus lygius: 30 W, 60 W ir 120 W. Rekomenduojama kiekvieną ciklo fazę tęsti po 5 min., o po 15 min. fizinio krūvio apkrovos – 5 min. atsistatymo fazę [25].

DIFERENCINĖ DIAGNOSTIKA

Kai nėra kvėpavimo takų hiperjautrumo, atliekant bronchų provokacinius mėginius, turi būti apsvaistytos kitos alternatyvios diagnozės. Viena jų – fizinio krūvio sukelta balso stygų disfunkcija (angl. *exercise induced laryngeal dysfunction*) [26]. Ši patologija gali būti pagrįsta, kai simptomai išnyksta iškart nutraukus fizinį krūvį bei nestebimas prieš fizinį krūvį įkvėpto bronchus plečiamojo vaisto poveikis [23]. Apibrėžiamos trys fizinio krūvio sukeltos balso stygų disfunkcijos priežastys. Pirmą – paradoksinė balso stygų disfunkcija. Ši disfunkcija laikoma sindromu, kurio metu balso

stygos juda netaisyklingai ir vystosi dalinė viršutinių kvėpavimo takų obstrukcija. Antra priežastis – fizinio krūvio sukelta laringocelė. Laringocelė – tai gerklų skilvelio maišo cistinis išsiplėtimas, pripildytas oru. Trečioji priežastis – fizinio krūvio sukelta laringomalacija, t. y. gerklų anomalija, sukelianti viršutinių kvėpavimo takų obstrukciją [26].

Kita priežastis – fizinio krūvio sukelta dispnėja ir hiperventiliacija. Hiperventiliacija sukelia hipokapniją be bronchokonstrikcijos, todėl asmuo skundžiasi skausmu krūtinėje intensyvaus fizinio krūvio metu. Įtariant šią patologiją, rekomenduojamas širdies ir kvėpavimo fizinio krūvio tolerancijos testas (angl. *cardiopulmonary exercise test*, CPET). Kitos kiek retesnės būklės, kurias reikia atskirti nuo fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos: fizinio krūvio sukelta arterinė hipoksemija (dažniausiai pasireiškia gerai treniruotiems sportininkams, kurių deguonies pasisavinimas yra didelis), su fizinio krūviu susijusi gastroezofaginio reflukso liga bei psichologinės problemos (nerimas) [26].

Jungtinė darbo grupė, skirta apibrėžti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos praktinius aspektus, rekomenduoja apsvaistyti atlikti fizinio krūvio provokacinius mėginius, siekiant nustatyti, ar simptomai atsiranda dėl fizinio krūvio sukeltos dusulio, ar hiperventiliacijos [27]. Dusulys fizinio krūvio metu taip pat gali būti siejamas su gretutinėmis ligomis, tokiomis kaip lėtinė obstrukcinė plaučių liga arba įvairios restrikcinės plaučių ligos (pvz., dėl nutukimo) [27]. Jei fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija paneigiama, turi būti svarstoma siųsti pacientą konsultuoti gydytojui kardiologui, siekiant dusulį fizinio krūvio metu diferencijuoti nuo širdies ir kraujagyslių sistemos ligų.

GYDYMAS

Gydymo rekomendacijos pagal ATS bei 2016 m.

Jungtinės darbo grupės rekomendacijos

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos gydymas skirstomas į farmakologinį ir nefarmakologinį. Remiantis ATS klinikinėmis rekomendacijomis [22], specifinių gydymo rekomendacijų nėra, nes fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali pasireikšti tiek sergantiesiems, tiek nesergantiesiems astma. Farmakologinės priemonės apima trumpo veikimo β_2 agonisto (TVBA) ir ilgo veikimo β_2 agonisto (IVBA), ilgo veikimo įkvepiamojo muskarino receptorių blokatoriaus (IVMB) bei įkvepiamųjų gliukortikoidų (IGK) skyrimą.

Pacientams, sergantiems astma ir kuriems nustatyta fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojami TVBA 15 min. prieš fizinį krūvį (stipri rekomendacija, aukštas įrodymų lygmuo). Pabrėžtina, kad kasdienis TVBA vartojimas sukelia toleranciją, todėl TVBA turėtų būti vartojamas tik periodiškai, siekiant užkirsti kelią fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai.

Pulmonologija ir alergologija

Gydymas ilgo veikimo įkvepiamuoju vaistu pradedamas skirti tada, kai TVBA poreikis padažnėja arba TVBA pradedami vartoti kiekvieną dieną. Remiantis ATS rekomendacijomis, rekomenduojamas IGK skyrimas (nors jis nepatvirtintas fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai gydyti), tačiau pabrėžiama, kad, siekiant maksimalaus pagerėjimo, gali reikėti 2–4 sav. gydymo kurso (silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo). Pagrindinis IGK skyrimo privalumas – palaikomoji terapija, kai astmos simptomų kontrolė nėra optimali. ATS nerekomenduoja vartoti vienkartinės IGK dozės prieš numatytą fizinį krūvį. Pacientams, kuriems išlieka simptomai, nepaisant TVBA vartojimo prieš fizinį krūvį, arba tiems, kurie vartoja TVBA kasdien, kasdienis IVBA vartojimas (kaip monoterapija) nerekomenduojamas dėl nustatyto ryšio su paūmėjimų dažniu [28, 29]. Kai fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija nepalengvėja skiriant TVBA, rekomenduojamas kasdienis IVMB vartojimas 2 val. prieš fizinį krūvį, siekiant stabilizuoti putliąsias ląsteles. Šiose rekomendacijose pabrėžiama, kad alergiškiems pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija ir kuriems išlieka simptomai, nepaisant TVBA vartojimo prieš fizinį krūvį, arba tiems, kuriems TVBA vartojimas padažnėja, rekomenduojami antihistamininiai vaistai (silpna rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo). Atsižvelgiant į nefarmakologines gydymo priemones, pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojamas apšilimas prieš fizinį krūvį (stipri rekomendacija, vidutinis įrodymų lygmuo), tačiau sportininkams, kurie treniruojasi šaltomis oro sąlygomis, rekomenduojamos priemonės (pvz., kaukės), kurios sušildo ir sudrėkina orą prieš treniruotę (silpna rekomendacija, žemas įrodymų lygmuo) [22].

2016 m. Jungtinės darbo grupės rekomendacijų atnaujinime [27] remiamasi pirmą kartą 2010 m. išleistos sisteminės literatūros apžvalgos rekomendacijomis [3]. Atnaujintose rekomendacijose, taip pat kaip ir ATS rekomendacijose, patariama skirti TVBA, siekiant išvengti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos tiek sergantiems, tiek nesergantiems astma pacientams, taip pat siekiant greičiau atkurti plaučių funkciją. Jungtinė darbo grupė rekomenduoja atsargiai skirti monoterapiją TVBA arba derinant su IGK dėl potencialios tolerancijos (sutrumpėja poveikio trukmė bei reikšmė). IGK, skiriami su kitomis prevencinėmis priemonėmis, gali mažinti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos simptomų dažnį ir sunkumą, nors nebūtinai juos eliminuos pacientams, sergantiems astma. Vis tik šių rekomendacijų atnaujinime pabrėžiama, kad IGK vartojimas, kaip prevencinė priemonė pacientams, nesergantiems astma, tačiau jaučiantiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, yra prieštaringas dėl įrodymų stygiaus iš *ad hoc* klinikinių tyrimų ir prasto pacientų, kuriems

nustatytas neutrofilinis uždegimas, atsako. Kaip ir ATS rekomendacijose, kasdienis IVMB vartojimas kartu su IGK nerekomenduojamas, nebent kartu nustatyta ir vidutinio sunkumo arba sunki astma.

Tiek IVMB, tiek putliąsias ląsteles stabilizuojamosios medžiagos laikomos tinkamomis skirti gydyti prieš fizinį krūvį. IVMB (ipratropio bromidas) gali būti skiriamas, jei nėra atsako į kitus medikamentus, tačiau jo veiksmingumas, siekiant mažinti fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, neįrodytas.

Gydymas pagal skirtingas medikamentų grupes

TVBA yra vienintelė veiksminga gydymo priemonė, siekiant išvengti protarpinės fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos [27]. TVBA stimuliuoja β_2 receptorius, esančius kvėpavimo takų lygiųjų raumenų paviršiuje, taip sukeldama jų relaksaciją ir bronchodilataciją, taip pat užkirsdama kelią putliųjų ląstelių degranuliacijai [22]. Įrodyta, kad pacientams, sergantiems astma ir jaučiantiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, TVBA veiksmingai užkerta kelią FEV₁ sumažėjimui [30]. Derinant TVBA su nefarmakologinėmis priemonėmis (apšilimu prieš fizinį krūvį), TVBA sukelia papildomą apsauginį poveikį nuo fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos išsivystymo, lyginant su tik TVBA arba tik apšilimu [31].

Aštuonių atsitiktinių imčių kontroliuojamųjų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo 162 dalyviai, rezultatų apžvalga parodė, kad 4 sav. IGK vartojimas prieš fizinį krūvį gali sumažinti FEV₁ kritimą po fizinio krūvio, remiantis „Cochrane“ duomenų baze [32]. IGK yra patvirtinti tik pacientams, sergantiems astma, o pacientams, patiriantiems tik fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją, gali būti ne tokie veiksmingi. Viename tyrime pastebėta, kad fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos sąlygoti simptomai po 22 sav. IGK gydymo kurso daugumai pacientų (67 proc.) nepasikeitė [33].

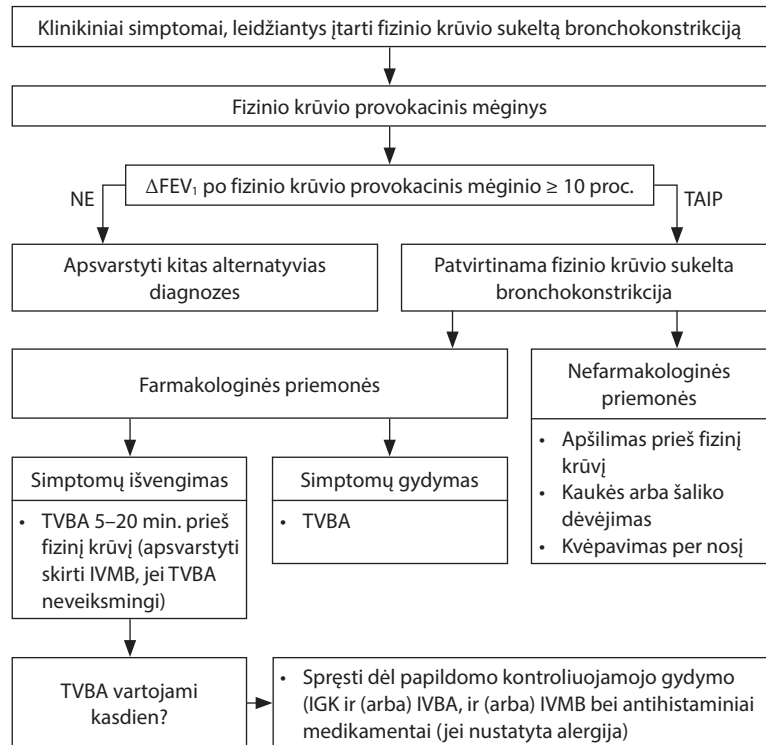
Įrodyta, kad formoterolis gali lengvinti fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos simptomus, tačiau kasdienis IVBA ir IGK derinio vartojimas nerekomenduojamas fizinio krūvio sukeltai bronchokonstrikcijai gydyti, nebent pacientas jau serga vidutinio sunkumo arba sunkia astma [3, 21, 24]. TVBA palyginimas su IVBA (salmeteroliu) pacientams, sergantiems lengva arba vidutinio sunkumo kontroliuojama astma (n = 12), parodė, kad abu gydymo režimai sumažino FEV₁ kritimą po fizinio krūvio. Po 1 val. fizinio krūvio skiriant TVBA, FEV₁ sumažėjimas buvo 3,8 ± 5,5 proc., o IVBA – 0,83 ± 6,2 proc., kai placebo grupėje FEV₁ sumažėjimas buvo 27,1 ± 7,3 proc. [35]. Tačiau Bonini ir kt. metaanalizės rezultatai parodė, kad bronchus apsaugantis salmeterolio poveikis, praėjus 9 val. po gydymo, sumažėja po 4 sav. [35].

Leukotrienų receptorių antagonistai (LRA) rekomenduojami kaip profilaktinė priemonė pacientams,

sergantiems astma ir turintiems fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją. Remiantis klinikinių tyrimų duomenimis, geriamojo montelukasto skyrimas vieną kartą per dieną (5 arba 10 mg) per 3 d. gali sumažinti plaučių funkcijos kritimą po fizinio krūvio [36]. Atlikus bendrą septynių klinikinių tyrimų analizę, pastebėta, kad pacientams, sergantiems astma su fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, vidutinis didžiausias FEV₁ sumažėjimas po fizinio krūvio buvo 10,7 proc. mažesnis vartojant IVMB, lyginant su placebo [22].

Remiantis ATS klinikinėmis rekomendacijomis, rekomenduojamas 10–15 min. apšilimas prieš fizinį krūvį bei tokio pat laiko intervalo atvėsimas po fizinio krūvio. Svarbus ir kvėpavimo pobūdis pro nosį bei kaukės dėvėjimas šaltu oru. Esant šaltam ir sausam orui, pacientams, kuriems pasireiškia fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, rekomenduojama vengti fizinio krūvio [22].

Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos bei gydymo algoritmas pateikiamas 5 pav.



5 pav. Fizinio krūvio sukeltos bronchokonstrikcijos diagnostikos ir gydymo algoritmas [22]

FEV₁ – forsuoto išvėpimo tūris per pirmą sekundę; TVBA – trumpo veikimo β₂ agonistai; IVBA – ilgo veikimo β₂ agonistai; IVMB – ilgo veikimo įkvepiamasis muskarino receptoriaus blokatorius; IGK – įkvepiamieji gliukortikoidai.

APIBENDRINIMAS

Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali pasireikšti tiek astma sergantiems, tiek nesergantiems pacientams. Fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija gali lemti didelę emocinę naštą bei apriboti pacientų fizinį aktyvumą, o tuo pačiu lemti gyvenimo kokybės suprastėjimą. Reikalingas išsamesnis pacientų bei gydytojų specialistų supažindinimas su fizinio krūvio sukelta bronchokonstrikcija, nes ankstyvas jos atpažinimas ir diagnozavimas gali padėti išspręsti daugelį psichosocialinių problemų. Vis dar stinga klinikinių tyrimų ir įrodymų, kaip spręsti šią problemą. Lieka ir neatsakytų klausimų – nėra vieningo sutarimo, ar fizinio krūvio sukeltą bronchokonstrikciją reikia vertinti kaip sindromą, ar ligą. Taip pat nėra vieningo gydymo algoritmo, todėl kiekvieno paciento gydymas turi būti individualus, o kylantis klausimas – ar sportuoti – paliekamas spręsti pačiam pacientui.

LITERATŪRA

1. Storms WW. Asthma associated with exercise. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005;25(1):31–43.
2. Pigakis KM, Stavrou VT, Pantazopoulos I, Daniil Z, Kontopodi AK, Gourgoulianis K. Exercise-induced bronchospasm in elite athletes. *Cureus*. 2022;14(1):e20898.
3. Weiler JM, Anderson SD, Randolph C, Bonini S, Craig TJ, Pearlman DS, et al. Pathogenesis, prevalence, diagnosis, and management of exercise-induced bronchoconstriction: a practice parameter. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 2010;105(6):S1–47.
4. Smoliga JM, Weiss P, Rundell KW. Exercise induced broncho-

constriction in adults: evidence based diagnosis and management. *BMJ*. 2016;352:h6951.

5. Rodriguez Bauza DE, Silveyra P. Sex differences in exercise-induced bronchoconstriction in athletes: a systematic review and meta-analysis. *IJERPH*. 2020;17(19):7270.
6. McNeill RS, Nairn JR, Millar JS, Ingram CG. Exercise-induced asthma. *Q J Med*. 1966;35(137):55–67.
7. Sly RM, Heimlich EM, Busser RJ, Strick L. Exercise-induced bronchospasm: Effect of adrenergic or cholinergic blockade. *Journal of Allergy*. 1967;40(2):93–9.
8. Fisher HK, Holton P, Buxton RS, Nadel JA. Resistance to breathing during exercise-induced asthma attacks. *Am Rev Respir Dis*. 1970;101(6):885–96.
9. Levy ML, Bacharier LB, Bateman E, Boulet LP, Brightling C, Buhl R, et al. Key recommendations for primary care from the 2022 Global Initiative for Asthma (GINA) update. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2023;33(1):7.
10. Rasmussen SM, Hansen ESH, Backer V. Asthma in elite athletes – do they have Type 2 or non-Type 2 disease? A new insight on the endotypes among elite athletes. *Front Allergy*. 2022;3:973004.
11. Bonini M, Usmani OS. Let research leave you breathless, not physical exercise! *ERJ Open Res*. 2018;4(1):00010–2018.
12. Hallstrand TS, Altemeier WA, Aitken ML, Henderson WR. Role of cells and mediators in exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2013;33(3):313–28, vii.
13. Anderson SD, Daviskas E. The mechanism of exercise-induced asthma is. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(3):453–59.
14. Kippelen P, Anderson SD, Hallstrand TS. Mechanisms and biomarkers of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2018;38(2):165–82.
15. Chimenti L, Morici G, Paternò A, Santagata R, Bonanno A, Profta M, et al. Bronchial epithelial damage after a half-marathon in nonasthmatic amateur runners. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2010;298(6):L857–62.
16. Gleeson M, Pyne DB. Respiratory inflammation and infections in high-performance athletes. *Immunol Cell Biol*. 2016;94(2):124–31.

17. **Bonini M, Fioretti D, Sargentini V, Del Giacco S, Rinaldi M, Tranquilli C, et al.** Increased nerve growth factor serum levels in top athletes. *Clin J Sport Med.* 2013;23(3):228–31.
18. **Kippelen P, Anderson SD.** Pathogenesis of exercise-induced bronchoconstriction. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2013;33(3):299–312, vii.
19. **Bonini M, Gramiccioni C, Fioretti D, Ruckert B, Rinaldi M, Akdis C, et al.** Asthma, allergy and the Olympics: a 12-year survey in elite athletes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2015;15(2):184–92.
20. **Rasmussen SM, Hansen ESH, Backer V.** Asthma in elite athletes - do they have Type 2 or non-Type 2 disease? A new insight on the endotypes among elite athletes. *Front Allergy.* 2022;3:973004.
21. **Couto M, Kurowski M, Moreira A, et al.** Mechanisms of exercise-induced bronchoconstriction in athletes: Current perspectives and future challenges. *Allergy.* 2018;73(1):8–16
22. **Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al.** An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016–27.
23. **Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N.** Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):31.
24. **Crapo RO, Casaburi R, Coates AL, Enright PL, Hankinson JL, Irvin CG, et al.** Guidelines for methacholine and exercise challenge testing-1999. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):309–29.
25. **Silva A, Appell HJ, Duarte JA.** Influence of environmental temperature and humidity on the acute ventilatory response to exercise in asthmatic adolescents. *AEHD.* 2011;2(1):69–75.
26. **O'Byrne PM.** Exercise-induced bronchoconstriction: Elucidating the roles of leukotrienes and prostaglandins. *Pharmacotherapy.* 1997;17(1P2).
27. **Weiler JM, Brannan JD, Randolph CC, Hallstrand TS, Parsons J, Silvers W, et al.** Exercise-induced bronchoconstriction update-2016. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138(5):1292–5.e36.
28. **Castle W, Fuller R, Hall J, Palmer J.** Serevent nationwide surveillance study: comparison of salmeterol with salbutamol in asthmatic patients who require regular bronchodilator treatment. *BMJ.* 1993;306(6884):1034–7.
29. **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(1):15–26.
30. **Anderson SD, Lambert S, Brannan JD, Wood RJ, Koskela H, Morton AR, et al.** Laboratory protocol for exercise asthma to evaluate salbutamol given by two devices. *Med Sci Sports Exerc.* 2001;33(6):893–900.
31. **Mickleborough TD, Lindley MR, Turner LA.** Comparative effects of a high-intensity interval warm-up and salbutamol on the bronchoconstrictor response to exercise in asthmatic athletes. *Int J Sports Med.* 2007;28(6):456–62.
32. **Koh MS, Tee A, Lasserson TJ, Irving LB.** Inhaled corticosteroids compared to placebo for prevention of exercise induced bronchoconstriction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;2007(3):CD002739
33. **Kojima N, Ohya Y, Futamura M, Akashi M, Odajima H, Adachi Y, et al.** Exercise-induced asthma is associated with impaired quality of life among children with asthma in Japan. *Allergol Int.* 2009;58(2):187–92.
34. **Newnham DM, Ingram CG, Earnshaw J, Palmer JB, Dhillon DP.** Salmeterol provides prolonged protection against exercise-induced bronchoconstriction in a majority of subjects with mild, stable asthma. *Respir Med.* 1993;87(6):439–44.
35. **Bonini M.** Beta-2 agonists for exercise-induced bronchoconstriction in children. *Paediatr Respir Rev.* 2014;15(1):42–4.
36. **Colice G, Calhoun WJ.** Section 2. Exercise-induced bronchospasm: albuterol versus montelukast: highlights of the asthma summit 2009: beyond the guidelines. *World Allergy Organ J.* 2010;3(2):23–30.