

Inhaliuojamųjų bronchodilatatorių poveikio ventiliacinei plaučių funkcijai ypatumai sergant lėtine obstrukcine plaučių liga

Doc. dr. Alfredas Bagdonas

VĮ Kauno Raudonojo Kryžiaus klinikinė ligoninė

Reikšminiai žodžiai: lėtine obstrukcinė plaučių liga, ventiliacinė plaučių funkcija, inhaliuojamieji bronchodilatatoriai.

Santrauka. Lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezės tyrimai rodo, jog persistuojančio smulkiųjų kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos uždegimo sąlygojami struktūriniai pokyčiai lemia specifinių plaučių mechaninių savybių ir savito bronchų obstrukcijos mechanizmo atsiradimą. Dėl smulkiųjų kvėpavimo takų fibrozės ir jų stabilumą palaikančių plaučių parenchimos jungčių destrukcijos, kvėpavimo takai praranda gebėjimą atsispirti didėjančiam intratorakaliniam slėgiui ir iškvėpimo metu subliūkšta. Dėl šio reiškinio, kitaip vadinamo ekspiraciniu smulkiųjų bronchų kolapsu, labai sumažėja iškvėpimo oro srovė. Šis obstrukcijos mechanizmas itin būdingas sergant sunkia ir labai sunkia LOPL. Dėl šių pokyčių ramaus kvėpavimo ir ypač fizinio krūvio metu pasireiškia vadinamieji oro spąstai, kai dėl ribotos iškvėpimo oro srovės nepakanka laiko iškvėpti viso oro iš plaučių, dėl to padidėja oro tūris, liekantis plaučiuose iškvėpimo pabaigoje, t. y. atsiranda plaučių hiperinfliacija. Inhaliuojamųjų bronchodilatatorių (IB) poveikis ventiliacinei plaučių funkcijai pasireiškia šiais ypatumais: nors iškvėpimo oro srovė lieka ribota, dėl poveikio kvėpavimo takų lygiųjų raumenų tonusui, pasipriešinimui, neuromechaniniam plaučių išsiplėtimui bei kvėpuojamiesiems raumenims ženkliai padidėja galinis iškvėpimo oro tūris savaiminio kvėpavimo bei fizinio krūvio metu, todėl sumažėja plaučių hiperinfliacija. Ši farmakologinė plaučių tūrių redukcija po bronchodilatatoriaus inhaliacijos nesant FEV₁ pokyčių labai būdinga sergantiems sunkesne LOPL. Kadangi FEV₁ nustatomas forsuoto iškvėpimo mėginiumi, padidėjęs ekspiracinis smulkiųjų bronchų kolapsas maskuoja bronchų lygiųjų raumenų tonuso ir laidumo pokytį po bronchodilatatoriaus inhaliacijos. Plaučių tūrio rodikliai, ypač IC, kadangi jai išmatuoti nebūtina kūno pletizmografija, parodo tikrą IB poveikį oro spąstams ir plaučių tūrio struktūrai, tuo tarpu FEV₁ nėra informatyvus rodiklis vertinti IB poveikio efektyvumą sergantiems LOPL. Ilgalaike ir efektyvi LOPL simptomų ir plaučių hiperinfliacijos kontrolė pasiekama vartojant ilgai veikiančius IB, ypač tiotropį, bei ilgai veikiančių IB ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų sudėtinius preparatus.

Nustatyta, jog neurohumoraliniam bronchų lygiųjų raumenų tonuso reguliavimui didžiausią įtaką daro parasimpatinė (*n. vagus*) sistema, kurios cholinerginių nervų skaidulos baigiasi intramuraliniais ganglijais, besidriekiančiais nuo plaučių šaknų iki smulkiųjų bronchų. Šie nervai inervuoja ir epitelio taurines ląsteles bei pogleivio liaukas. Jų stimuliacija sukelia acetilcholino atsipalaidavimą, kuris aktyvina kvėpavimo takų lygiųjų raumenų ląstelių ir pogleivio liaukų muskarininius receptorius. Dėl to padidėja lygiųjų raumenų tonusas bei sekreto iš pogleivio liaukų išsiskyrimas į bronchų spin-

dį. Be neurogeninio reguliacijos būdo svarbų vaidmenį atlieka ir kiti receptoriai, kurių gausu lygiųjų raumenų ir epitelio ląstelėse, pogleivio liaukose, mastocituose, neutrofiluose ir kitose ląstelėse. Iš jų svarbiausi beta 2 adrenoreceptoriai. Nustatyta, jog sergant lėtine obstrukcine plaučių liga bei astma padidėja ne tik cholinerginis tonusas, bet ir padaugėja įvairių uždegimo mediatorių. Šiuo metu identifikuota per 20 mediatorių, kurie, tiesiogiai veikdami lygiųjų raumenų ląsteles, sukelia bronchų spazmą, pogleivio liaukas ir taurines ląsteles – hipersekreciją, virpamojo epitelio ląsteles –

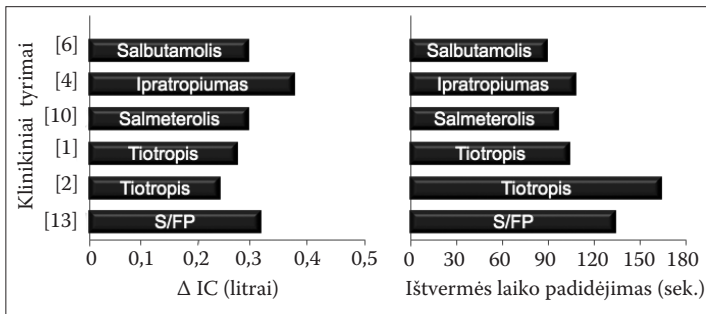
blakstienėlių pažeidimą ir funkcijos sutrikimą bei gali sužadinti kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos remodeliavimosi procesus. Sergant astma, bronchų laidumo sutrikimą dažniausiai sąlygoja bronchų spazmas ir kvėpavimo takų gleivinės edema, o sergant LOPL, šie obstrukcijos sindromo mechanizmai nėra pagrindiniai ir vieninteliai. Be to, vertėtų prisiminti, jog stambiųjų kvėpavimo takų sienelėje imtinai iki skiltelinių bronchų yra hialininės kremzlės žiedai, kurie palaiko jų spindžio stabilumą. Kadangi lygiųjų raumenų skaidulų sluoksnis čia menkas, jų susitraukimas negali reikšmingiau susiaurinti spindžio, taigi vyraujantis obstrukcijos mechanizmas yra sekreto sankaupos spindyje, trachėjos ir stambesniųjų bronchų diskinezija dėl membraninės dalies prolapsu arba spaudimas iš išorės. Smulkesniųjų kvėpavimo takų sienelėje (žemiau 7 bronchų generacijos) hialininės kremzlės žiedai išnyksta, ir jų spindžio funkcinį stabilumą palaiko gausus sienelėje esančių elastinių skaidulų, storesnis lygiųjų raumenų sluoksnis bei prie išorinės kvėpavimo takų sienelės prisitvirtinūsios „atitempiančios“ plaučių parenchimos struktūros, kurių dėka net forsuito iškvėpimo metu ženkliai padidėjus intrapleuriniam slėgiui smulkieji kvėpavimo takai nesuspaudžiami. Šiose bronchų generacijose sergant lėtinėmis obstrukcinėmis plaučių ligomis bronchų laidumo sutrikimą ir ypač iškvėpimo srovės sumažėjimą lemia ne tik bronchų spazmas, gleivinės edema ar hipersekrecija, bet ir negrįžtami struktūriniai kvėpavimo takų bei plaučių parenchimos pokyčiai.

Pastarųjų metų LOPL patogenezės tyrimai rodo, jog persistuojančio smulkiųjų kvėpavimo takų ir plaučių parenchimos uždegimo sąlygojami struktūriniai pokyčiai lemia specifinių plaučių mechaninių savybių ir savito bronchų obstrukcijos mechanizmo atsiradimą. Dėl smulkiųjų kvėpavimo takų fibrozės ir jų stabilumą palaikančių plaučių parenchimos jungčių destrukcijos, kvėpavimo takai praranda gebėjimą atsispirti didėjančiam intratorakaliniam slėgiui ir iškvėpimo metu subliūksta. Dėl šio reiškinio, kitaip vadinamo ekspiraciniu smulkiųjų bronchų kolapsu, labai sumažėja iškvėpiamo oro srovė. Šis obstrukcijos mechanizmas itin būdingas sergant sunkia ir labai sunkia LOPL. Dėl šių pokyčių ramaus kvėpavimo ir ypač fizinio krūvio metu pasireiškia vadinamieji oro spąstai, kai dėl ribotos iškvėpiamo oro srovės nepakanka laiko visiškai iškvėpti oro iš plaučių, dėl to padidėja oro tūris, liekantis plaučiuose spontaneo iškvėpimo pabaigoje, t. y. atsiranda plaučių hiperinfliacija. Esant bet kokios kilmės ventiliacinio poreikio padidėjimui, ryškėja ir oro spąstai, sąlygojantys sparčiai didėjančią dinaminę hiperinfliaciją ir progresuojantį dusulį. Šie patologiniai kvėpavimo takų ir mechaninių plaučių savybių pokyčiai lemia ženklus plaučių tūrio struktūros pokyčius. Nors dažnai vartojamas terminas „statinė plaučių tūrio struktūra“ skatina mus manyti, jog plaučių tūriai yra statiški, t. y. nekintantys, o iškvėpiamo oro srovė turi maksimalią ribą, sergant LOPL taip nėra: pagrindiniai plaučių tūrio struktūros rodikliai – įkvėpimo talpa (IC) bei funkcinė liekamoji plaučių talpa (FRC) per dieną

nuolat kinta pagal paciento fizinį aktyvumą ir bronchus plečiančių vaistų vartojimą. Taigi vienas iš pagrindinių šiuolaikinio LOPL gydymo tikslų – išvengti ar sumažinti paciento kasdienės veiklos sąlygojamus plaučių tūrio struktūros kitimus – dinaminę hiperinfliaciją.

Nepaisant pažangos tyrinėjant LOPL uždegimo mechanizmus, inhaliuojamieji bronchodilatatoriai (IB) išlieka LOPL simptominio gydymo pagrindas. Jų skiriama pagal poreikį siekiant palengvinti epizodinius ar nuolatinius simptomus arba reguliariai – simptomų kontrolei ar prevencijai. LOPL gydymui vartojami greitai ir ilgai veikiančios inhaliuojamieji beta 2 agonistai, trumpai ir ilgai veikiančios anticholinerginiai vaistai bei jų deriniai. Be pagrindinio bronchų spazmą atpalaiduojančio poveikio IB pasižymi ir kitu bronchų laidumą gerinančiu poveikiu. Inhaliuojamieji anticholinerginiai vaistai slopina gleivių sekreciją ir gali sumažinti į bronchų spindį išskiriamo sekreto kiekį. Neseniai įrodyta, jog gydant ilgai veikiančiu anticholinerginiu vaistu tiotropiumu pavyksta ne tik ženkliai atpalaiduoti lygiųjų raumenų spazmą, bet ilgainiui sumažinti ir bazinį lygiųjų raumenų tonusą, kuris, sergant LOPL, būna padidėjęs. Viename iš neseniai atliktų klinikinių tyrimų nustatyta, jog tiotropis patikimai sumažino ir kvėpavimo raumenų pertempimą bei nuovargį. Inhaliuojamieji beta 2 agonistai pagerina mukociliarinį klirensą, sumažina bronchų gleivinės paburkimą, slopina neutrofilų ir eozinofilų kaupimąsi bronchų gleivinėje.

Tradiciskai IB poveikio pobūdis ir efektyvumas vertinamas atliekant kvėpavimo funkcijos tyrimą. Spirometrija, kaip geriausiai standartizuotas, objektyvus ir plačiai prieinamas tyrimo metodas, laikomas „auksiniu standartu“ nustatant LOPL diagnozę bei ligos sunkumą. Iki šiol bronchų obstrukcijos laipsniui, jos grįžtamumui, gydymo efektyvumui bei ligos prognozei įvertinti yra taikomas forsuito iškvėpimo tūrio per pirmąją sekundę (FEV_1) tyrimas. Žinoma, jog šis rodiklis gana tiksliai atspindi iškvėpiamo oro srovės pokyčius po IB sergant astma. Tačiau gydant IB LOPL sergančius ligonius, FEV_1 dažniausiai patikimai nepadidėja, nors simptomai (dusulys, fizinio krūvio toleravimas) reikšmingai pagerėja. Be to, pastebėta, kad esant sunkiai LOPL dėl ryškesnio ekspiracinio smulkiųjų bronchų kolapso pagrindinis bronchų obstrukcijos rodmuo FEV_1/FVC po bronchodilatatoriaus inhaliacijos gali netgi sumažėti. P. Barnes duomenimis, tik apie 10 proc. LOPL ligonių nustatomas didesnis nei 12 proc. obstrukcijos grįžtamumas vertinant FEV_1 pokyčius. Dar prieš 10 metų D. E. O'Donnell nustatė, jog sergant LOPL po ipratropiumo bromido inhaliacijos gerokai padidėjo įkvėpimo talpa, patikimai sumažėjo liekamas plaučių tūris (RV) bei funkcinė liekamoji plaučių talpa, tačiau FEV_1 patikimai nepakito. Ši ventilacinė plaučių funkcijos pagerėjimą po bronchodilatatoriaus inhaliacijos D. E. O'Donnell pavadino „farmakologine plaučių hiperinfliacijos redukcija“. Tolesniais darbais jis nustatė, jog IB ženkliai sumažina dinaminę plaučių hiperinfliaciją bei atitolina oro spąstų pasireiškimą fizinio krūvio metu, dėl to pagerėja fizinio krūvio toleravimas,



Pav. ĮKVĖPIMO TALPOS (IC) RAMYBĖJE IR FIZINIO KRŪVIO IŠTVERMĖS POKYTIS GYDANT LOPL LIGONIUS INHALIUOJAMAJAIS BRONCHODILATORIAIS (KLINIKINIŲ TYRIMŲ DUOMENYS)

sumažėja dusulys. Ryšys tarp fizinio pajėgumo padidėjimo, dusulio sumažėjimo ir FEV₁ kitimo buvo menkas arba jo nenustatyta, o IC padidėjimas po bronchodilatatoriaus tiek ramybės, tiek fizinio krūvio metu, glaudžiai siejosi su fizinio pajėgumo padidėjimu bei dusulio sumažėjimu. Kituose klinikiuose tyrimuose taip pat nustatyta, jog sergant vidutinio sunkumo ir sunkia LOPL IC padidėjimas po bronchodilatatoriaus inhaliacijos ramybės glaudžiai susijęs su kvėpuojamojo tūrio ir deguonies suvartojimo padidėjimu fizinio krūvio metu, dusulio sumažėjimu ir ištvermės laiko padidėjimu pastovaus veloergometrinio krūvio metu.

Taigi IB poveikis ventilicinei plaučių funkcijai pasireiškia šiais ypatumais: nors iškvėpamo oro srovė lieka ribota, dėl poveikio kvėpavimo takų lygiųjų raumenų tonusui, pasipriešinimui, neuromechaniniam plaučių išsiplėtimui bei kvėpuojamiesiems raumenims ženkliai padidėja galinis iškvėpamo oro tūris savaiminio kvėpavimo bei fizinio krūvio metu, todėl sumažėja plaučių hiperinflacija. Ši plaučių tūrių (TLC, FRC, RV) redukcija po bronchodilatatoriaus inhaliacijos nesant FEV₁ pokyčių, labai būdinga sergant sunkesne LOPL. Kadangi FEV₁ nustatomas forsuoto iškvėpimo mėginio, padidėjęs ekspiracinis smulkiųjų bronchų kolapsas maskuoja bronchų lygiųjų raumenų tonuso ir laidumo pokytį po bronchodilatatoriaus inhaliacijos.

Plaučių tūrio rodikliai, ypač IC, kadangi jai išmatuoti nebūtina kūno pletizmografija, parodo tikrą IB poveikį oro spąstams ir plaučių tūrio struktūrai, tuo tarpu FEV₁ nėra informatyvus rodiklis vertinti IB poveikio efektyvumą LOPL atvejais.

Nors visi IB veikia panašiai, atskirų vaistų klasių efektyvumas skiriasi. Klinikiniais tyrimais nustatyta (pav.), jog po trumpai veikiančių IB inhaliacijos IC smarkiai padidėja, bet šis efektas trumpalaikis. Tuo tarpu ilgai veikiančios IB pasižymi ilgalaikė hiperinflacijos redukcija, geriau kontroliuoja LOPL simptomus. Atliekant pastovaus veloergometrinio krūvio (iki 60–75 proc. maksimalaus) mėginį po gydymo IB, nustatyta, jog patikimai padidėjo ištvermės laikas, sumažėjo dusulys krūvio metu (pav.). Vartojant kartu ilgai veikiančią beta 2 agonistą ir tiotropį pasireiškia papildomas poveikis plaučių tūrių defliacijai. Be to, nustatyta, jog vartojant salmeterolio/flutikazono propionato (S/FP) sudėtinį preparatą labiau padidėja IC ir fizinio krūvio toleravimas nei gydant vien salmeteroliu. Taigi ilgalaikė ir efektyvi LOPL simptomų ir plaučių hiperinflacijos kontrolė pasiekama vartojant ilgai veikiančius IB,

ypač tiotropį, bei ilgai veikiančių IB ir inhaliuojamųjų gliukokortikoidų sudėtinius preparatus.

Ventilacinės plaučių funkcijos ir simptomų pagerėjimą gydant IB lemia jų poveikis kvėpavimo takų pasipriešinimui ir plaučių ventilacinės funkcijos neuromechaninėms savybėms.

INHALED BRONCHODILATOR EFFECT PECULIARITIES ON VENTILATORY LUNG FUNCTION IN CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

ALFREDAS BAGDONAS
KAUNAS RED CROSS CLINICAL HOSPITAL

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, ventilatory lung function, inhaled bronchodilator therapy.

Summary. Inhaled bronchodilator therapy is the first option in improving lung function, dyspnoea and exercise endurance in patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD). Most of the studies have showed that airway obstruction in COPD is irreversible. Now it is known that despite present slight changes in traditional spirometry, bronchodilator therapy contributes to a significant decrease of lung hyperinflation. Inhaled bronchodilator therapy facilitates lung emptying and reduces air trapping. The successive improvement in inspiratory muscle function and neuromechanical coupling of the respiratory system contribute to dyspnoea relief. This pharmacological lung volume reduction can occur in the absence of change in FEV₁, particularly in advanced COPD. Optimal control of COPD symptoms is achieved by using long-acting inhaled bronchodilators and combination therapy of inhaled corticosteroids and long-acting β₂-agonists.

LITERATŪRA

- 0'Donnell DE, Fluge T, Gerken F, et al. Effects of tiotropium on lung hyperinflation, dyspnoea and exercise tolerance in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23:832-840.
- Maltais F, Hamilton A, Marciniuk D, et al. Improvements in symptom-limited exercise performance over eight hours with once-daily tiotropium inpatients with COPD. *Chest* 2005; 128:1168-1178.
- 0'Donnell DE, Hamilton AL, Webb KA. Sensory-mechanical relationships during high intensity, constant-work-rate exercise in COPD. *J Appl Physiol* 2006; 101:1025-1035.
- 0'Donnell DE, Lam M, Webb KA. Spirometric correlates of improvement in exercise performance after anticholinergic therapy in COPD. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:524-549.
- Newton M, 0'Donnell DE, Forkert L. Response of lung volumes to inhaled salbutamol in a large population of patients with severe hyperinflation. *Chest* 2002; 121:1042-1050.
- Tantucci C, Duguet A, Similowski T, Zelter M, Derenne OP, Milic-Emili J. Effect of salbutamol on dynamic hyperinflation in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1998; 12: 799-804.
- Celli B, ZuWallack R, Wang S, Kesten S. Improvement in resting inspiratory capacity and hyperinflation with tiotropium in COPD patients with increased static lung volumes. *Chest* 2003; 124:1743-1748.
- 0'Donnell DE, Forkert L, Webb KA. Evaluation of bronchodilator responses in patients with "irreversible emphysema". *Eur Respir J* 2001; 18:914-920.
- Peters MM, Webb KA, 0'Donnell DE. Combined physiological effects of bronchodilators and hyperoxia on exertional dyspnoea in normoxic COPD. *Thorax* 2006; 61:559-567.
- 0'Donnell DE, Voduc N, Fitzpatrick M, Webb KA. Effect of salmeterol on the ventilatory response to exercise in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 2004; 24:86-94.
- Belman MJ, Botnick WC, Shin JW. Inhaled bronchodilators reduce dynamic hyperinflation during exercise in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153:967-975.
- Chrystyn H, Mulley BA, Peake MD. Dose response relation to oral theophylline in severe chronic obstructive airways disease. *BMJ* 1988; 297:1506-1510.
- 0'Donnell DE, Sciurba F, Celli B, et al. Effect of fluticasone propionate/salmeterol on lung hyperinflation and exercise endurance in COPD. *Chest* 2006; 130: 647-656.
- van Noord JA, Aumann JL, Janssens E, et al. Effects of tiotropium with and without formoterol on airflow obstruction and resting hyperinflation in patients with COPD. *Chest* 2006; 129:509-517.