

Uždegimo ir gydymo įtaka lėtinės obstrukcinės plaučių ligos progresavimui

Doc. dr. Kęstutis Malakauskas

KMU Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: lėtinė obstrukcinė plaučių liga, ligos progresavimas, uždegimas, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, ilgai veikiančys β_2 agonistai.

Santrauka. Per pastarąjį dešimtmetį geriau suvokus lėtinės obstrukcinės plaučių ligos (LOPL) patogenezę, LOPL imta laikyti daugiakomponente liga, kuriai būdingi struktūriniai ir funkciniai ne tik plaučių, bet ir sisteminiai pokyčiai. Tačiau universalių, visapusiškai paaiškinančių LOPL išsivystymo ir progresavimo mechanizmų kilmė nėra iki galo aiški. Daugybės tyrimų duomenys leidžia teigti, kad kvėpavimo takų ir sisteminis uždegimas – labai svarbus LOPL patogenezės komponentas, mat skatina sparčiau blogėti plaučių funkciją, dažnina ligos paūmėjimus, pablogina sveikatos būklę, sukelia gretutines ligas, kaip antai širdies ir kraujagyslių ligos, osteoporozė, raumenų atrofija. Geresnis LOPL mechanizmų supratimas skatina ieškoti, kurti bei taikyti efektyvų gydymą, kurio vienas iš tikslų – slopinti uždegimą.

Lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL) – pagrindinė iš lėtinių neinfekcinių kvėpavimo sistemos ligų, lemianti didelį sergamumą ir mirtingumą, ekonomines išlaidas pasaulyje. LOPL išsivystyti didelės reikšmės turi profilaktikos priemonės, o ankstyva jų diagnostika bei efektyvaus gydymo taikymas naudingas ne tik medicininiu, bet ir ekonominiu požiūriu. Šiuo metu LOPL pasaulyje yra ketvirta pagrindinė mirtingumo priežastis. Deja, numatomas tolesnis LOPL paplitimo ir mirtingumo nuo jos didėjimas. Iki 2020 m. LOPL gali lemti daugiau kaip 6 milijonus mirties atvejų pasaulyje per metus ir būti trečioji pagrindinė priežastis mirčių struktūroje. Prognozuojama, kad sergamumo LOPL ir tuo pačiu mirtingumo didėjimas artimiausiais dešimtmečiais bus susijęs su tolesniu rizikos veiksnių poveikiu, ypač rūkymu, bei gyventojų amžiaus struktūros pokyčiais, t. y. gyvenimo trukmės ilgėjimu.

LOPL – tai patologinė būklė, kurios įmanoma išvengti, ji yra gydytina ir pasireiškia ne visiškai išnykstančia kvėpavimo takų obstrukcija. Kvėpavimo takų obstrukcija progresuoja ir yra susijusi su neįprastu uždegiminiu plaučių atsaku į įkvepiamas kenksmingas daleles arba dujas, pirmiausia, rūkant cigaretes. LOPL ne tik pažeidžia plaučius, bet ir sukelia reikšmingų

sisteminių padarinių. LOPL būdingų patologinių uždegimo pokyčių randama centriniuose ir periferiniuose kvėpavimo takuose, plaučių parenchimoje ir plaučių kraujagyslėse. Įvairiose plaučių audinio vietose padaugėja makrofagų, T limfocitų (labiausiai CD8+) ir neutrofilų. Suaktyvėjusios uždegimo ląstelės išskiria įvairių mediatorių: leukotrieną B_4 (LTB_4), interleukiną 8 (IL-8), tumoro nekrozės faktorių (TNF- α) ir kitų, pažeidžiančių plaučio struktūrą ir (arba) palaikančių neutrofilų sukeltą uždegimą. Manoma, kad be uždegimo LOPL patogenezei svarbūs dar du procesai – plaučių proteazių ir antiproteazių pusiausvyros sutrikimas ir oksidacinis stresas. Šie skirtingi mechanizmai sukelia patologinių pokyčių, kurie savo ruožtu lemia LOPL būdingus fiziologinius nukrypimus: gleivių hipersekreciją, mukociliarinę disfunkciją, kvėpavimo takų obstrukciją ir hiperinfliaciją, dujų apykaitos sutrikimą, plaučių hipertenziją, sisteminį poveikį.

KVĖPAVIMO TAKŲ UŽDEGIMAS IR LOPL PROGRESAVIMAS

Apie tai, kas lemia LOPL progresavimą, daug diskutuojama. Nors metimas rūkyti cigaretes stabdo ser-

gančiųjų LOPL plaučių funkcijos blogėjimą bei ligos progresavimą, manoma, kad ir kiti veiksniai, kaip antai gleivių hipersekrecija, kvėpavimo takų infekcija ir padidėjęs bronchų reaktivumas, gali persistuoti ir skatinti ligos progresavimą [1]. Šiandien LOPL laikoma daugiakomponente liga, kuriai būdingas ir vietinis, kvėpavimo takų, ir sisteminis uždegimas. Kvėpavimo takų uždegimas sąlygoja ne tik bronchų obstrukciją, bet ir kvėpavimo takų struktūrinius pokyčius (pvz., alveolių destrukciją), mukociliarinę disfunkciją, kitus funkciniais pokyčiais. Sisteminis uždegimas sukelia skeleto raumenų atrofiją ir kūno masės mažėjimą [2]. Yra įrodymų, kad kvėpavimo takų ir sisteminis uždegimas yra susijęs su LOPL progresavimu [3]. Todėl tikėtina, kad kontroliuojant, t. y. slopinant, uždegimą galima lėtinti ir ligos progresavimą.

Klinikinis LOPL progresavimas iki šiol vertinamas remiantis blogėjančia plaučių funkcija, t. y. periodiškai matuojant forsuoto iškvėpimo tūrį per pirmąją sekundę (FEV₁). Akivaizdu, kad FEV₁ pokyčiai negali tiksliai atspindėti ligos poveikio pacientų sveikatai. Todėl į LOPL progresavimo sąvoką turi būti įtraukti kiti požymiai ar kriterijai: ligos paūmėjimų dažnumas, sveikatos būklės blogėjimas, komplikacijų išsivystymas.

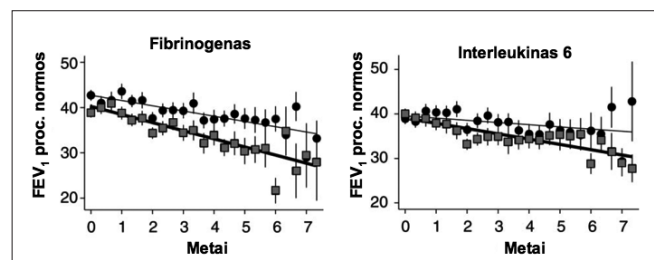
Geriau suvokus uždegimo mechanizmus, skatinančius LOPL progresavimą, gali būti rasta veiksmingesnė ligos gydymo strategija. Kad tai nėra vien hipotetiniai samprotavimai, rodo ne vienas tyrimas, nustatęs, kad uždegimas skatina blogėti plaučių funkciją (lentelė). Daug tyrimų rodo, kad neutrofilų kiekis skrepliuose, IL-6, IL-8, TNF-α, fibrinogenas yra plaučių funkcijos mažėjimo, ligos sunkumo ir dažnų paūmėjimų veiksniai (1 pav.) [4, 5, 6]. Nors bakterijų kolonizacijos vaidmuo ligos progresavimui nėra išsiaiškintas, pūlingi LOPL paūmėjimai yra susiję su sustiprėjusiu neutrofiliniu kvėpavimo takų uždegimu, padidėjusia IL-8 ir LTB4 koncentracija [7]. Eozinofilija bronchų sekrete taip pat gali būti svarbi, ypač virusinės infekcijos sukulto LOPL paūmėjimo atveju [8]. Nustatyta, kad, sergant LOPL, padidėjusi sisteminio C reaktyviojo baltymo koncentracija yra susijusi plaučių funkcijos ir sveikatos būklės blogėjimu [5], ligos sunkėjimu [9], dažnu hospitalizavimu ir mirtimi [10].

ŠIUOLAIKINIO LOPL GYDYMO PAGRINDAS – UŽDEGIMĄ SLOPINANTIS GYDYMAS

Gydant LOPL, derinamos nemedikamentinės ir medikamentinės priemonės, pritaikytos prie individualių paciento poreikių, remiantis ligos sunkumu. Yra keletas efektyvių nemedikamentinių priemonių: metimas rūkyti, reabilitacija, tinkama mityba, ilgalaikė deguonies terapija, chirurginis gydymas. Metimas rūkyti yra svarbi priemonė, kuri, kaip įrodyta, lėtina LOPL progresavimą (lėtina FEV₁ mažėjimo spartą), mažina sergamumą ir yra viena iš nedaugelio veiksmingų priemonių siekiant sumažinti mirtingumą nuo LOPL [11]. Svarbu, kad metimo rūkyti poveikis nepriklauso nuo poveikio uždegimui [12]. Pastarųjų metų tyrimai rodo, kad net fiziniai pratimai gali sukelti palankių imuninių pokyčių, pasireiškiančių uždegimo mažėjimu, sergant LOPL [13].

Lentelė. UŽDEGIMO ŽYMENYS, SUSIJĘ SU LOPL PROGRESAVIMU

LOPL progresavimo požymiai	Uždegimo žymenys
Plaučių funkcijos pablogėjimas (vertinant FEV ₁)	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ fibrinogeno koncentracija kraujyje • ↑ C reaktyviojo baltymo koncentracija serume • ↑ mieloperoksidazės koncentracija skrepliuose
Ligos sunkėjimas	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ IL-8 kiekis skrepliuose • ↑ TNF-α serume • ↑ C reaktyviojo baltymo koncentracija serume • ↑ neutrofilų, makrofagų, CD8+ ir CD4+ T limfocitų ir B limfocitų kvėpavimo takų audinyje
Dažni LOPL paūmėjimai	<ul style="list-style-type: none"> • ↑ neutrofilų skaičius skrepliuose • ↑ IL-6 koncentracija skrepliuose • ↑ IL-8 koncentracija skrepliuose ir bronchoalveolinio lavažo skystyje • ↑ fibrinogeno koncentracija kraujyje

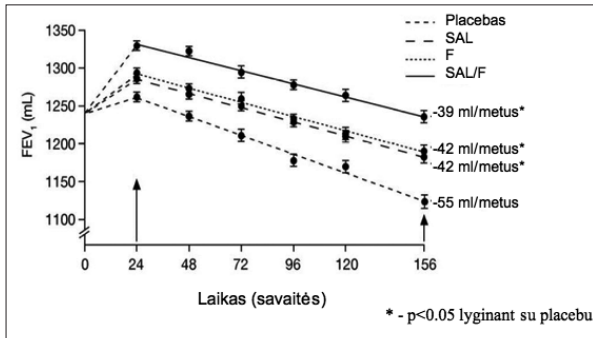


1 pav. PLAUČIŲ FUNKCIJOS, IŠREIKŠTOS FEV₁ PROC. NORMOS, KITIMAS 7 METŲ LAIKOTARPIU LOPL PACIENTAMS, KURIŲ FIBRINOGENO KONCENTRACIJA KRAUJO SERUME IR IL-6 – SKREPLIUOSE, MAŽA (●), PALYGINTI SU PACIENTAIS, KURIŲ FIBRINOGENO IR IL-6 KONCENTRACIJOS BUVO DIDELĖS (■). Pacientams, kurių fibrinogeno ir IL-6 koncentracijos buvo didelės, LOPL progresavo sparčiau (Pagal 4).

LOPL medikamentinio gydymo pagrindas – bronchus plečiantys vaistai ir inhaliuojamieji gliukokortikoidai. Bronchus plečiančių vaistų skiriama pagal poreikį siekiant palengvinti epizodinius ar nuolatinius simptomus arba reguliariai simptomų profilaktikai bei kontrolei. Pavartojus bronchus plečiančių vaistų, FEV₁ rodmuo gali tik šiek tiek pagerėti, tačiau bronchus plečiantys vaistai dažnai lemia didesnius plaučių tūrio pokyčius, mažina liekamąjį tūrį ir (arba) atitolina dinaminės hiperinflacijos pradžią fizinio krūvio metu. Abu minėti pokyčiai mažina dusulio intensyvumą, gerina fizinio krūvio toleravimą. Nustatytas ilgai veikiančių bronchus plečiančių vaistų palankus klinikinis poveikis gydant LOPL. Metaanalizės duomenimis, gydymas ilgai veikiančiais β₂ agonistais salmeteroliu ar formoteroliu [14] bei anticholinerginiu vaistu tiotropiu [15] labai pagerino ligonių plaučių funkciją ir su sveikata susijusią gyvenimo kokybę, sumažino ligos paūmėjimų riziką, palyginti su placebo. Tačiau nei ilgai veikiančios β₂ agonistai, nei tiotropis neturėjo įtakos (nei didino, nei mažino) rizikai mirti nuo visų priežasčių.

Nuolatinis LOPL gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais budezonidu ar flutikazono propionatu nesustabdo progresuojančio FEV₁ rodiklio mažėjimo, t. y. nelėtina plaučių funkcijos blogėjimo [16, 17], bet retina LOPL paūmėjimų dažnumą [18] ir mažina mirštamumą [19].

Tyrimai rodo, kad, derinant tarpusavyje įvairių grupių bronchus plečiančius vaistus ar juos derinant su inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais, gydymas esti



2 pav. LOPL LIGONIŲ PLAUČIŲ FUNKCIJOS KITIMAS 3 METŲ LAIKOTARPIU VARTOJANT SALMETEROLĮ SU FLUTIKAZONO PROPIONATU (SAL/FP), TIK FLUTIKAZONO PROPIONATĄ (FP), TIK SALMETEROLĮ (SAL) ARBA PLACEBĄ (TORCH STUDIJA). Nustatyta, kad lėčiausiai plaučių funkcija blogėjo salmeterolį su flutikazono propionatu vartojusiųjų grupėje (Pagal 27).

veiksmingesnis nei vien tik atskirais vaistais [20, 21, 22]. Vienerių metų ir ilgesnės trukmės tyrimai įrodė, kad sudėtinis gydymas inhaliuojamuoju gliukokortikoidu ir ilgai veikiančiu β_2 agonistu viename inhaliatoriuje pagerina ligonių plaučių funkciją ir sveikatos būklę, sumažina simptomus ir paūmėjimus, palyginti su atskirai vartojamais vaistais [23, 24, 25, 26]. Nors ligos progresavimas ir sisteminio uždegimo laipsnis nebuvo specialiai vertinti šiuose tyrimuose, apibendrinti tyrimų rezultatai leidžia manyti, kad inhaliuojamojo gliukokortikoido ir ilgai veikiančio β_2 agonisto derinys gali modifikuoti LOPL progresavimą. TORCH tyrimu [23] nustatyta, kad salmeterolio derinys su flutikazono propionatu sumažina mirties nuo bet kurios priežasties riziką, palyginti su kontroline grupe, 17,5 procentų, nors skirtumas nebuvo statistiškai reikšmingas. TORCH tyrimu įrodyta, kad salmeterolis kartu su flutikazono propionatu ne tik reikšmingai retino ligos paūmėjimus, metinį hospitalizavimo dažnumą, pagerino pacientų sveikatos būklę ir plaučių funkciją, palyginti kontrolinės grupės [23], bet ir gerokai sulėtino plaučių funkcijos blogėjimą trijų metų laikotarpiu (2 pav.) [27]. Tai pirmieji rezultatai, kurie leidžia teigti, jog LOPL medikamentinis gydymas gali turėti įtakos plaučių funkcijos blogėjimui. Anksčiau buvo įrodyta, kad plaučių funkcija lėčiau blogėja, kai sergantieji LOPL meta rūkyti. Netiesioginiam šios prielaidos pagrindimui įtakos turi kitų tyrimų rezultatai,

įrodę salmeterolio ir flutikazono propionato derinio uždegimą slopinantį poveikį sergant LOPL, įskaitant kvėpavimo takų uždegimo, CD8+ ląstelių skaičiaus ar ląstelių, ekspresuojančių TNF- α , IL-8, sumažėjimą [28, 29, 30]. Be to, sergantiesiems LOPL, inhaliuojamieji gliukokortikoidai mažina C reaktyviojo baltymo koncentraciją kraujo serume [31]. Ryškesnį klinikinį salmeterolio ir flutikazono derinio efektą, palyginti su atskirai vartojamais vaistais, gali lemti stipresnis uždegimo slopinimas, sąlygotas sinerginio šių vaistų poveikio. Nustatyta, kad inhaliuojamieji gliukokortikoidai gali sustiprinti β_2 adrenoreceptorių raišką, o ilgai veikiančius β_2 agonistai – uždegimą slopinantį gliukokortikoidų poveikį didindami gliukokortikoidinių receptorių aktyvumą.

LITERATŪRA

1. Altose MD. Approaches to slowing the progression of COPD. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:125-130.
2. Agusti AG. COPD, a multicomponent disease: implications for management. *Respir Med* 2005;99:670-682.
3. Gan WQ, Man SFP, Senthilselvan A, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and systemic inflammation: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 2004; 59:574-580.
4. Donaldson GC, Seemungal TA, Patel IS, et al. Airway and systemic inflammation and decline in lung function in patients with COPD. *Chest* 2005;128:1995-2004.
5. Man SF, Connett JE, Anthonisen NR, et al. C-reactive protein and mortality in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006;61:849-853.
6. Parr DG, White AJ, Bayley DL, et al. Inflammation in sputum relates to progression of disease in subjects with COPD: a prospective descriptive study. *Respir Res* 2006;7:136.
7. Gompertz S, O'Brien C, Bayley DL, et al. Changes in bronchial inflammation during acute exacerbations of chronic bronchitis. *Eur Respir J* 2001;17:1112-1119.
8. Papi A, Bellettato CM, Braccioni F, et al. Infections and airway inflammation in chronic obstructive pulmonary disease severe exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:1114-1121.
9. Broekhuizen R, Wouters EF, Creutzberg EC, et al. Raised CRP levels mark metabolic and functional impairment in advanced COPD. *Thorax* 2006;61:17-22.
10. Dahl M, Vestbo J, Lange P, et al. C-reactive protein as a predictor of prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:250-255.
11. Anthonisen NR, Skeans MA, Wise RA, et al. The effects of a smoking cessation intervention on 14.5-year mortality: a randomized clinical trial. *Ann Intern Med* 2005;142:233-239.
12. Gamble E, Grootendorst DC, Hattotuwa K, et al. Airway mucosal inflammation in COPD is similar in smokers and ex-smokers: a pooled analysis. *Eur Respir J* 2007;30:467-471.
13. Garrod R, Ansley P, Canavan J, et al. Exercise and the inflammatory response in chronic obstructive pulmonary disease (COPD) – does training confer anti-inflammatory properties in COPD? *Med Hypotheses* 2007;68:291-298.
14. Appleton S, Poole P, Smith B, et al. Long-acting beta2-agonists for poorly reversible chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001104.
15. Barr RG, Bourbeau J, Camargo CA, et al. Tiotropium for stable chronic obstructive pulmonary disease: A meta-analysis. *Thorax* 2006;61:854-862.
16. Pauwels RA, Lofdahl CG, Laitinen LA, et al. Long-term treatment with inhaled budesonide in persons with mild chronic obstructive pulmonary disease who continue smoking. European Respiratory Society Study on Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *N Engl J Med* 1999;340:1948-1953.
17. Burge PS, Calverley PM, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: the ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-1303.
18. Alsaedi A, Sin DD, McAlister FA. The effects of inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review of randomized placebo-controlled trials. *Am J Med* 2002;113:59-65.
19. Sin DD, Wu L, Anderson JA, et al. Inhaled corticosteroids and mortality in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60:992-997.
20. Baloiara Villar A, Vilarino Pombo C. Bronchodilator efficacy of combined salmeterol and tiotropium in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Arch Bronconeumol* 2005;41:130-134.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 31).

PROGRESSION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE: IMPACT OF INFLAMMATION AND THERAPEUTIC INTERVENTION

KĘŠTUTIS MALAKAUSKAS
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
KAUNAS MEDICAL UNIVERSITY

Key words: Chronic obstructive pulmonary disease, disease progression, inflammation, inhaled steroids, long-acting beta-agonists.

Summary. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is a major cause of morbidity and mortality. This multicomponent disease involves both airway and systemic inflammation at all stages and may influence the progression of disease. This article reviews evidence linking inflammation and COPD progression, and the potential role of anti-inflammatory therapies. Better understanding of the specific inflammatory mechanisms underlying COPD disease progression will likely lead to more effective management of the disease.