

Smulkiųjų kvėpavimo takų reikšmė gydant astmą

Kristina Stravinskaitė

LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika

Reikšminiai žodžiai: astma, smulkieji kvėpavimo takai, uždegimas, itin smulkios.

Santrauka. Straipsnyje nagrinėjama smulkiųjų kvėpavimo takų reikšmė sergant astma bei naujos astmos gydymo galimybės itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinio vaistu viename inhaliatoriuje.

Astma yra lėtinė kvėpavimo takų uždegimo liga. Uždegimui padidinus bronchų reaktyvumą įvairiems dirgikliams, susidaro laikina bronchų obstrukcija, pasireiškianti pasikartojančiais švokštimo, dusulio, krūtinės veržimo ar kosulio simptomais, ypač naktį ar paryčiais, praeinančiais savaime ar gydant.

Smulkiaisiais laikomi tie kvėpavimo takai, kurių skersmuo mažesnis nei 2 mm.

UŽDEGIMAS IR REMODELIACIJA SMULKIUOSIUOSE KVĖPAVIMO TAKUOSE

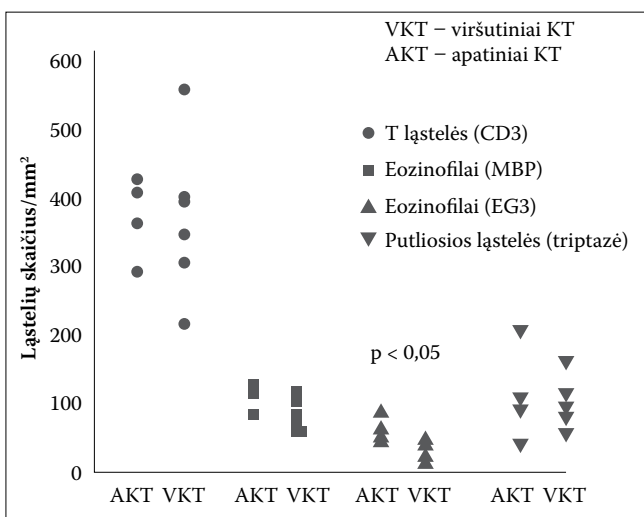
Uždegimas ir remodeliacija yra pagrindiniai astmos patologiniai požymiai. Daugelio tyrimų rezultatų duomenys rodo, kad sergant astma šie pokyčiai vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuo-

se. Nuo astmos mirusių asmenų autopsijos duomenimis, limfocitų ir eozinofilų skaičius būna padidėjęs tiek stambiuosiuose, tiek ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Struktūriniai smulkiųjų kvėpavimo takų adventicijos, pogleivio, raumenų pokyčiai sergant astma yra ryškesni nei sergant lėtine obstrukcine plaučių liga (LOPL). Ištyrus astma sergančių asmenų operacijos metu rezekuotų plaučių histologinę medžiagą, nustatyta, kad stambiųjų ir smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas yra toks pat, tačiau smulkiuosiuose kvėpavimo takuose jis ryškesnis (1 pav.) Sunkia astma sergančių pacientų transbronchinės biopsijos medžiagoje taip pat nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius smulkiuosiuose kvėpavimo takuose. Tiriant naktine astma sergančių asmenų bronchų ir alveolių nuoplovas (BAL) nustatytas padidėjęs uždegimo ląstelių skaičius bei makrofagų aktyvumas, pasireiškiantis aktyviomis deguonies formomis. Taigi visi šie duomenys rodo, kad, sergant astma, ląstelinė infiltracija ir struktūriniai pokyčiai smulkiuosiuose kvėpavimo takuose yra tokie patys kaip ir stambiuosiuose.

SMULKIEJI KVĖPAVIMO TAKAI SERGANT ASTMA: KVĖPAVIMO FUNKCIJOS TYRIMAI

Sergant astma, ženkliai padidėja smulkiųjų kvėpavimo takų reaktyvumas histaminui lyginant su sveikais asmenimis.

Tiesiogiai bronchoskopu matuojant kvėpavimo takų pasipriešinimą astma sergantiems asmenims, nustatyta, kad nuo smulkiųjų kvėpavimo takų priklauso net 60 proc. bendrojo kvėpavimo takų pasipriešinimo. Lyginant su sveikais asmenimis, astmos ligonių smulkiųjų kvėpavimo takų pasipriešinimas yra didesnis ir mažai kinta per parą.



1 pav. Smulkiųjų kvėpavimo takų uždegimas sergant astma

Plaučių hiperinflacija paprastai siejama su pokyčiais smulkiuosiuose kvėpavimo takuose ir funkcinės liekamosios talpos (FRC) bei liekamojo tūrio (RV) padidėjimu. Sergant sunkia astma, taip pat nustatomas padidėjęs RV. Plaučių hiperinflaciją sergant astma lemia sumažėjęs kvėpavimo takų praeinamumas ir priešlaikinis smulkiųjų kvėpavimo takų užsivėrimas išskvepiant, sumažėjęs plaučių elastingumas.

ITIN SMULKIŲ DALELIŲ ĮKVEPIAMIEJI VAISTAI ASTMAI GYDYTI

Įkvepiamieji gliukokortikoidai (ĮGK) yra pagrindiniai kontroliuojamieji vaistai astmai gydyti. Jie mažina kvėpavimo takų uždegimą, pagerina plaučių funkciją, mažina simptomus bei paūmėjimų dažnumą, jų sisteminis poveikis menkas.

Kadangi uždegimas ir remodeliacija sergant astma vyksta visame bronchų medyje, gydymas turėtų veikti tiek stambiuosius, tiek smulkiuosius kvėpavimo takus. Tačiau daugumos įkvepiamųjų vaistų dalelės nusėda stambiuosiuose kvėpavimo takuose. Kad įkvepiamojo vaisto dalelės pasiektų smulkiuosius kvėpavimo takus, jų dydis turi būti 1,5–3 μm.

Pagal tarptautines astmos gydymo rekomendacijas (GINA) sudėtinis gydymas ĮGK ir ilgo veikimo beta 2 agonistais (IVBA) pradedamas trečioje gydymo pakopoje. Šioje pakopoje, siekiant kontroliuoti ligą, pirmenybė teikiama ĮGK mažų dozių deriniui su IVBA. Kadangi šių vaistų derinys pasižymi adityviniu poveikiu, efektui pasiekti paprastai pakanka mažos ĮGK dozės. Šiuo metu rinkoje yra trys sudėtiniai vaistai (ĮGK/IVBA) viename inhaliatoriuje: budezonidas ir formoterolis (BUD/FT), flutikazono propionatas ir salmeterolis (FP/S) bei naujai sukurtas itin smulkių dalelių beklometazono dipropionato ir formoterolio (BDP/FT) derinys. Klinikinės studijos (ICAT-E), kurioje buvo lyginamas BDP/FT (*Foster*[®]) ir FP/S (*Seretide*[™]) efektyvumas gydant vidutinio sunkumo ir sunkia astma sergančius ligonius, duomenys rodo, kad BDP/FT (*Foster*[®] dozuotas aerosolinis inhaliatorius (DAI)) kaip ir FP/S (*Seretide*[™]) pagerina plaučių funkciją ir padidina dienų be astmos simptomų skaičių. Tačiau BDP/FT (*Foster*[®]) pradeda veikti greičiau ir padidina forsuoatą gyvybinę plaučių talpą (FVC), t. y. mažina plaučių hiperinflaciją labiau nei FP/S (*Seretide*[™]). Klinikinė studija (ICAT-SY), kuria lygintas BDP/FT (*Foster*[®]) ir BUD/FT (*Symbicort*[®]) efektyvumas gydant vidutinę ir sunkia astma sergančius pacientus, taip pat rodo, kad BDP/FT (*Foster*[®]) lygiai taip pat kaip BUD/FT (*Symbicort*[®]) pagerina plaučių funkciją ir padidina dienų be astmos simptomų skaičių.

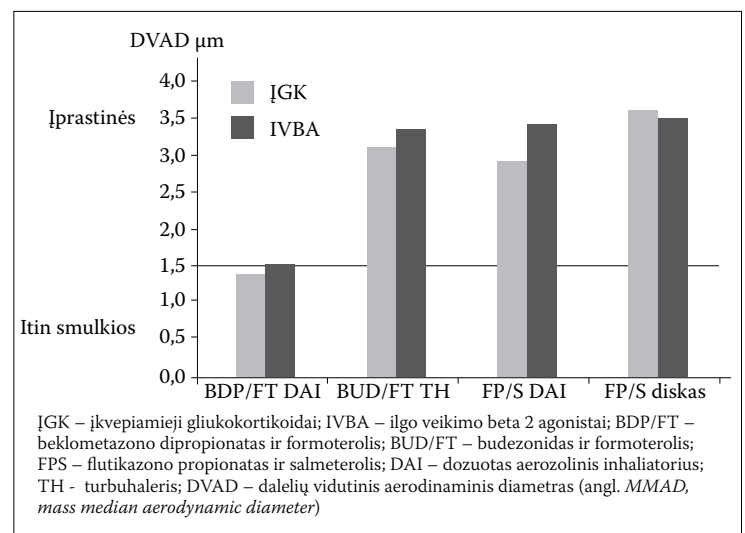
ITIN SMULKIŲ DALELIŲ BEKLOMETAZONO DIPROPIONATO IR FORMOTEROLIO DERINIO POVEIKIS SMULKIESIEMS KVĖPAVIMO TAKAMS

Nėra aišku, kaip skiriasi šių sudėtinių vaistų poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams gydant astmą. Šie sudėtiniai vaistai skiriasi pagal įkvepiamųjų dalelių dydį.

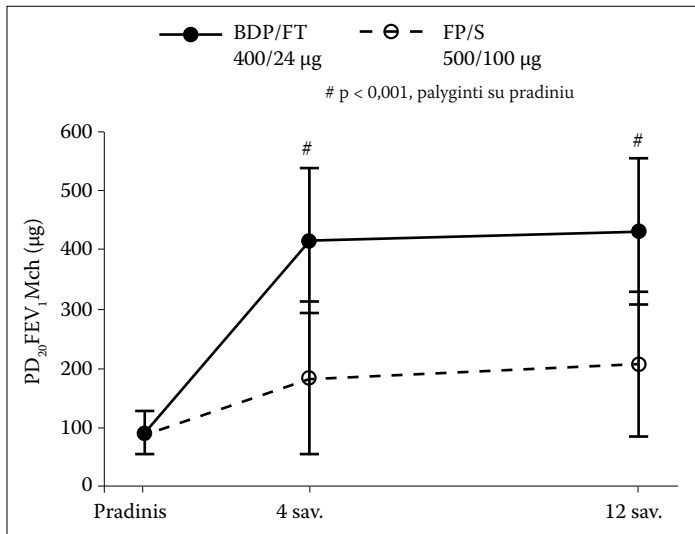
Lyginamoji vaistų dalelių dydžių charakteristika pateikta 2 pav. BDP/FT (*Foster*[®]) įkvepiamosios dalelės yra itin smulkios, 1,4–1,5 μm dydžio, t. y. du kartus mažesnės nei kitų sudėtinių vaistų. Šis vaistas buvo sukurtas naudojant *Modulite*[®] technologiją, kuri užtikrina gerą dalelių patekimą į plaučius ir tolygų pasiskirstymą visame bronchų medyje. *Foster*[®] DAI į plaučius sergant astma patenka 31 proc., sergant LOPL – 33 proc., o sveikiems asmenims – 34 proc. Tai rodo, kad kvėpavimo takų obstrukcija neturi įtakos vaisto nusėdimui plaučiuose. Tuo tarpu gydant įprastiniais DAI į plaučius patenka tik 10–20 proc., o dozuotais miltelių inhaliatoriais (DMI) – 15–25 proc. vaisto. Labai svarbu ir tai, kad, gydant astmą, itin smulkių dalelių BDP/FT viename inhaliatoriuje pirmą kartą buvo pasiekta geresnė astmos kontrolė ir padaugėjo dienų be astmos simptomų nei gydant astmą beklometazonu ir formateroliu atskiruose inhaliatoriuose. Manoma, kad tai susijęs su BDP/FT itin smulkių dalelių nusėdimu plaučiuose, kas užtikrina vaisto veikimą ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose.

Smulkiųjų kvėpavimo takų funkcijai įvertinti sukurta keletas funkcinė neinvazinių metodų. Jais vertinamas ir vaistų poveikis smulkiesiems kvėpavimo takams. Vienas iš jų yra vieno iškvėpimo azoto mėginys (angl. sbN2). Šiuo metodu vertinama ventiliacijos pasiskirstymas, oro spūstai, užsidarymo talpa. Bronchų hiperaktyvumo metacholinui (Mch) mėginys, išreikštas provokacine doze, sumažinančia forsuoato iškvėpimo tūrį per pirmą sekundę (FEV₁) 20 proc., atspindi stambiųjų kvėpavimo takų funkciją.

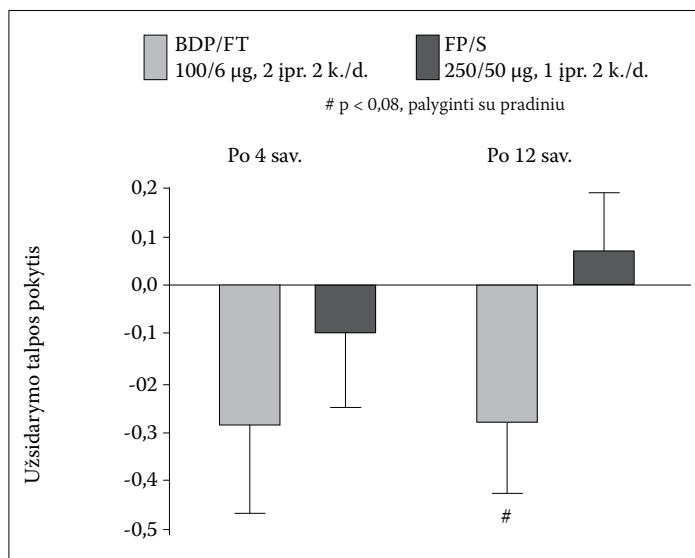
Scichilone su kolegomis atliko atsitiktinių imčių dvigubai aklą tyrimą, kurio tikslas buvo įvertinti itin smulkių dalelių BDP/FT poveikį smulkiųjų ir stambiųjų kvėpavimo takų funkcijai ir palyginti jį su FP/S poveikiu. Į tyrimą įtraukti 30 vidutinę/sunkia astma sergančių pacientų, kurių FEV₁ buvo 69–73 proc. būtinojo dydžio. Pacientai suskirstyti į dvi 12 savaičių gydymo grupes: BDP/FT 100/6 μg 2 įpurškimai 2 kartus per dieną ir FP/S 250/50 μg 1 įpurškimas 2 kartus per



2 pav. Įvairių ĮGK/IVBA sudėtinių vaistų įkvepiamųjų dalelių dydžių palyginimas



3 pav. Itin smulkių detalių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas efektyviai sumažina bronchų hiperaktyvumą



4 pav. Itin smulkių detalių beklometazono dipropionato ir formoterolio sudėtinis vaistas sumažina užsidarymo talpą

dieną. Kvėpavimo funkcijai įvertinti 1, 4 ir 12 savaitę buvo atlikta spirometrija, sBN2 ir bronchų provokacinis mėginys su metacholinu. Tyrimo rezultatai parodė, kad, gydant BDP/FT, bronchų hiperreaktyvumas 4 ir 12 sav. buvo reikšmingai sumažėjęs, palyginti su pradiniu, o FP/S grupėje liko nepakitęs (3 pav.). Užsidarymo talpa turėjo tendenciją mažėti tik BDP/FT grupėje (4 pav.). Taigi šie tyrimo duomenys rodo, kad itin smulkių dalelių BDP/FT sudėtinis vaistas veikia ir stambiuosius, ir smulkiuosius kvėpavimo takus.

100 µg BDP/FT (*Foster*[®]) sudėtyje esančio BDP, kurio dalelės yra itin smulkios, poveikis atitinka 250 µg BDP, kurio dalelės nėra tokios smulkios. Todėl užtenka mažesnės ĮGK dozės tam pačiam gydymo efektui pasiekti.

Šalutinis *Foster*[®] poveikis nesiskiria nuo gydant ĮGK ir IVBA sudėtiniais vaistais pasitaikančio šalutinio poveikio. Klinikinių tyrimų duomenimis, sudėtinių vaistų sukiamų šalutinių reiškinių dažnumas nesiskiria.

APIBENDRINIMAS

Sergant astma, uždegimas ir remodeliacija vyksta ne tik stambiuosiuose, bet ir smulkiuosiuose kvėpavimo takuose, todėl ir gydymas turi apimti visą bronchų medį. BDP/FT (*Foster*[®]) yra pirmasis ir vienintelis itin smulkių dalelių sudėtinis vaistas viename inhaliatoriuje. *Foster*[®] puikiai nusėda plaučiuose, įskaitant ir smulkiuosius kvėpavimo takus. Jis yra veiksmingas ir saugus vaistas astmai gydyti.

THE ROLE OF SMALL AIRWAYS IN THE TREATMENT OF ASTHMA

KRISTINA STRAVINSKAITĖ
DEPARTMENT OF PULMONOLOGY AND IMMUNOLOGY
LITHUANIAN UNIVERSITY OF HEALTH SCIENCES

Keywords: asthma, small airways, inflammation, extra-fine.

Summary. The role of small airways in asthma and new possibilities of asthma treatment with beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination are discussed in this article.

LITERATŪRA

- Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, et al. A. Inhaled beclometasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin. Pharmacother* 2008; 9(3):479-490.
- Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, et al. Effects of extra-fine beclometasone dipropionate/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; DOI:10.
- Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:44-51.
- Burgel PR, Blic J, Chanez C, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18:112, 80-95.
- Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al. Beclometasone dipropionate/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination immoderate to severe asthma. *Allergy* 2007;62:1182-1188. Papi A, Paggiaro P, Nicolini G, et al. Beclometasone dipropionate/formoterol vs budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 29:682-689.