

**Andrzej M. Fal<sup>1</sup>, Ewa Niżankowska-Mogilnicka<sup>2</sup>, Paweł Śliwiński<sup>3</sup>, Andrzej Emeryk<sup>4</sup>, Adam Antczak<sup>5</sup>, Jerzy Kruszewski<sup>6</sup>**

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii CSK MSWiA, Warszawa, Katedra Zdrowia Publicznego Akademii Medycznej we Wrocławiu  
Kierownik: prof. nadzw., dr hab. n. med. A.M. Fal

<sup>2</sup>II Katedra Chorób Wewnętrznych Uniwersytet Jagielloński, *Collegium Medicum*, Klinika Pulmonologii w Krakowie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. E. Niżankowska-Mogilnicka

<sup>3</sup>Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Zakład Diagnostyki i Leczenia Niewydolności Oddychania w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Śliwiński

<sup>4</sup>Klinika Chorób Płuc i Reumatologii Dziecięcej Akademii Medycznej w Lublinie, Dziecięcy Szpital Kliniczny w Lublinie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. A. Emeryk

<sup>5</sup>Klinika Pneumonologii i Alergologii, Uniwersytet Medyczny w Łodzi  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. P. Górski

<sup>6</sup>Wojskowy Instytut Medyczny, Centralny Szpital Kliniczny MON, Klinika Chorób Infekcyjnych i Alergologii w Warszawie  
Kierownik: prof. dr hab. n. med. J. Kruszewski

## Drobne drogi oddechowe w chorobach obturacyjnych płuc

### Small airways in obstructive lung diseases

Projekt jest wspierany przez firmę Chiesi

#### Abstract

The term "small airways" (SA) applies to the bronchi below 7<sup>th</sup> generation with diameter smaller than 2 mm. This paper presents data showing that this part of the respiratory system is distinct in terms of its architecture, physiology and pathophysiology. The most important role SA play in obstructive airway diseases. In healthy subjects SA resistance accounts for 10% of the total airway resistance while in patients with obstructive disease, due to the constriction of the airways together with airway inflammation, SA are responsible even for 60% of the total resistance. Changes in SA in asthma and COPD are responsible for air trapping especially prominent in the latter disease. There are no precise tools to diagnose SA. Depending availability and experience HRCT, body plethysmography (RV/TLS plus other parameters) are frequently used. Some hope for the future is placed in combined use of oscilometry, multiple (or single) breath nitrogen wash-out and eNO concentration measurement. Due to our increasing knowledge on the role of SA in airway obstruction ultra-fine particle aerosols have been developed that penetrate to this compartment of the respiratory system (deposition confirmed in cascade impactors as well as by ozone scans after aerosol inhalation). Authors present selected publications investigating whereas deep drug penetration influences its clinical efficacy. For LABAs deposition in SA doesn't seem to increase their bronchodilating effect. Using ultrafine CS aerosol allows to maintain clinical effects even with half the dose of the active steroid, however. In summary, SA seem to be crucial in obstructive diseases of the airways and therefore constitute an important target for therapy.

**Key words:** asthma, chronic obstructive pulmonary disease, small airways, oscilometry, nitrogen wash-out procedure

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 146–151**

#### Streszczenie

Określenie drobne drogi oddechowe (DDO) dotyczy oskrzeli poniżej 7. generacji, o średnicy mniejszej niż 2 mm. W artykule przedstawiono dowody, że ta część drzewa oskrzelowego charakteryzuje się pewnymi odmiennymi cechami zarówno w kontekście budowy, fizjologii, jak i patofizjologii. Szczególnie ważną funkcję odgrywają DDO w chorobach obturacyjnych układu oddechowego. U zdrowych osób opór DDO nie jest większy niż 10% całkowitego oporu dróg oddechowych, natomiast u pacjentów chorych na choroby obturacyjne, poprzez nałożenie się elementu zapalnego i skurczowego ich opór może stanowić nawet 60% oporu całkowitego. Zmiany w DDO w astmie oskrzelowej i przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POCHP) są odpowiedzialne także za powstawanie tak zwanej pułapki powietrznej, szczególnie w POChP. Nie ma obecnie

**Adres do korespondencji:** prof. nadzw., dr hab. n. med. Andrzej M. Fal, Klinika Chorób Wewnętrznych i Alergologii CSK MSWiA, ul. Wołoska 137, 02–507 Warszawa, tel.: (22) 508 14 61, faks: (22) 508 14 65, e-mail: amfal@wp.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 14.06.2011 r.

Copyright © 2012 Via Medica

ISSN 0867–7077

doskonałych metod diagnostyki DDO, w zależności od doświadczeń własnych w różnych ośrodkach przeprowadza się tomografię komputerową wysokiej rozdzielczości, badanie pletyzmograficzne całego ciała (stosunku objętości zalegającej/całkowitej ilości zawartego w płucach powietrza [RV/TLC] lub innych parametrów). Pewne nadzieje wiąże się obecnie z połączeniem oscylometrii impulsacyjnej, testu wypłukiwania azotu w jednym wydechu i pomiaru wydychanego tlenu azotu (eNO). Ze względu na coraz szerszą wiedzę o istotnej roli DDO w patofizjologii chorób obturacyjnych, stworzono superdrobne aerozole, których cząstki zarówno teoretycznie, jak i praktycznie (doświadczenia na impaktorze kaskadowym, skany ozonowe po inhalacjach) mogą wnikać do tej części dróg oddechowych. Autorzy przedstawiają wybrane badania z dwiema grupami leków — agonistami receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego (BA) i wziewnymi glikokortykosteroidami (wGKS). W przypadku tych pierwszych nie udowodniono, że tak głęboka depozycja w drogach oddechowych przekłada się na poprawę efektu klinicznego. Natomiast w przypadku wGKS, głęboka depozycja ultradrobnego aerozolu powoduje możliwość zmniejszenia dawki leku (nawet ponad dwukrotnej) przy utrzymaniu tego samego efektu terapeutycznego (poprawa indeksu terapeutycznego). Reasumując, DDO wydają się być miejscem podstawowych procesów w rozwoju chorób obturacyjnych i w związku z tym celem potencjalnych terapii.

**Słowa kluczowe:** astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, drobne drogi oddechowe, oscylometria, test wypłukiwania azotu

**Pneumonol. Alergol. Pol. 2012; 80, 2: 146–151**

Dolne drogi oddechowe (DDO, ang. *small airway*) człowieka to zespół stopniowo rozgałęziających się dychotomicznie oskrzeli doprowadzających ostatecznie do przestrzeni wymiany gazowej. Każdy podział stanowi początek nowej generacji oskrzela, o średnicy mniejszej niż generacja powyżej. Przeciętna liczba oskrzeli jest zbliżona u wszystkich ssaków, a ich całkowita objętość stanowi około 1% całkowitej pojemności płuc [1–4].

Poczynając od tchawicy i dużych oskrzeli, średnica dróg oddechowych stopniowo się zmniejsza. Zmienia się także ich budowa. W obrębie tchawicy i dużych oskrzeli istotnym elementem budowy ściany jest chrząstka, której udział w strukturze dróg oddechowych wraz ze zmniejszaniem ich światła stopniowo maleje. W małych oskrzelikach jest ona obecna tylko w miejscach podziału (ostrogach).

### Fizjologia i patofizjologia drobnych dróg oddechowych

Liczba generacji oskrzeli wynosi 22–23. Od 8. generacji oskrzela mają średnicę mniejszą niż 2 mm. Te oskrzela określane są mianem drobnych dróg oddechowych. U zdrowych osób ich opór nie jest większy niż 10% całkowitego oporu dróg oddechowych [5]. Natomiast w warunkach toczącego się w nich zapalenia — w przewlekłej obturacyjnej chorobie płuc (POChP) czy astmie — opór ten może stanowić nawet 60% oporu całkowitego [6, 7].

Samo pojęcie choroby DDO istnieje od końca lat 60. XX wieku [8]. Wówczas zostały opisane zmiany w DDO u palaczy, stwierdzono korelację pomiędzy ich nasileniem a stopniem obturacji w badaniach spirometrycznych. Rola DDO w patomechanizmie zaburzeń wentylacji była przez długi czas niedoceniana. Dopiero wprowadzenie badań

za pomocą ultracienkich bronchoskopów, tomografii wysokiej rozdzielczości (HRCT, *high resolution computed tomography*), a przede wszystkim wyniki badań histopatologicznych pozwoliły zrozumieć wiele procesów zachodzących w DDO oraz ich potencjalną rolę w patogenezie i terapii chorób układu oddechowego. Wiadomo, że zarówno w astmie, jak i POChP procesy zapalne obejmują duże i drobne drogi oddechowe, co ma istotne konsekwencje w kontekście uzyskiwania właściwej depozycji leków wziewnych.

Sumaryczne pole przekroju światła ostatniej generacji DDO jest kilka rzędów wielkości większe od pola przekroju dużych oskrzeli (tchawica — ok. 3,5 cm<sup>2</sup>; 23. generacja — ok. 500 cm<sup>2</sup>). Skutkuje to, zgodnie z prawem ciągłości strugi, laminarnym przepływem powietrza o niewielkiej prędkości — w przeciwieństwie do dużych dróg oddechowych, w których dominuje turbulentny przepływ powietrza, o dużych prędkościach.

Inny jest skład płynu wyścielającego oskrzela o różnym przekroju: w DDO jest on zbliżony składem do surfaktantu obecnego w pęcherzykach płucnych i charakteryzuje się niskim napięciem powierzchniowym (5 dyn/cm<sup>2</sup>), szczególnie podczas wydechu [9], co zapobiega zapadaniu się drobnych oskrzeli podczas fazy wydechowej przy niskich objętościach powietrza w płucach (podobnie jak to się dzieje w pęcherzykach płucnych). Wyższe napięcie powierzchniowe w tym sektorze drzewa oskrzelowego powodowałoby zapadanie się DDO podczas wydechu i potencjalnie przyczyniało się do zjawiska „pułapki powietrznej” poprzez wzrost objętości zalegającej, jak to ma miejsce w chorobach obturacyjnych. Ponadto zwężenie światła DDO w przebiegu ich zapadania odpowiada za istotny wzrost całkowitego oporu dróg oddechowych.

wych w POChP i astmie. Z tego, między innymi, względu przyjęło się przypisywać istotną rolę DDO w patogenezie tych chorób obturacyjnych. Trzeba jednak pamiętać, że „choroby drobnych dróg oddechowych” to również wiele chorób śródmiąższowych, na przykład niektóre śródmiąższowe zapalenia płuc, histiocytoza, *bronchiolitis obliterans* [10].

W badaniach [11] tkanki pobranej z płuc od chorych na POChP (usuniętych w czasie zabiegu przed transplantacją płuc) oraz płuc 4 zdrowych od dawców, których płuca nie zostały wykorzystane do transplantacji (kontrola), obejmujących ilościowe badania histopatologiczne, mikrotomografię komputerową oraz badania ekspresji genów związanych z przebudową ścian drobnych dróg oddechowych (remodeling), u chorych wykazano drastyczną, prawie 10-krotną redukcję liczby oskrzelików końcowych oraz prawie 100-krotne zmniejszenie powierzchni światła oskrzelików. Wszyscy chorzy byli w bardzo ciężkim stadium POChP z krańcowo niską rezerwą oddechową (IRV [*inspiratory reserve volume*], FEV<sub>1</sub> [*forced expiratory volume in one second*]).

### Drobne drogi oddechowe w astmie i POChP

Astma i POChP są z definicji przewlekłymi chorobami zapalnymi, proces zapalny toczy się w całym drzewie oskrzelowym, wykazując większe nasilenie w oskrzelach dystalnych [12]. W obu wymienionych chorobach objęcie procesem chorobowym także DDO jest jednym z czynników powodujących ich obturację. Zmiany w budowie i czynności DDO są uznawane za najpoważniejszą przyczynę ograniczenia przepływu powietrza zarówno w POChP, jak i w ciężkiej astmie. Odpowiedź zapalna oraz zaburzenie prawidłowych mechanizmów naprawczych i obronnych powoduje włóknienie małych i drobnych dróg oddechowych, włóknienie okołoskrzelowe, co w konsekwencji doprowadza do pogrubienia ścian DDO oraz zmniejszenia ich światła. Te zmiany patomorfologiczne powodują powstanie tak zwanej „pułapki powietrznej”, która jest najwcześniejszym objawem rozwijającego się POChP. Dopiero w kolejnym etapie rozwija się postępujące ograniczenie przepływu powietrza przez drogi oddechowe, które można już zdiagnozować w badaniu spirometrycznym. Monitorując przebieg POChP u pacjenta, należy pamiętać, że pułapka powietrzna istotnie zwiększa się w późnym okresie rozwoju POChP jako objaw zapadania się DDO.

Kolejnym istotnym elementem jest dołączający się wysięk zapalny w świetle DDO, co nasila efekt zwężenia ich światła. W astmie dodatkowo nakłada się skurcz mięśniówki gładkiej,

a w POChP zapadanie drobnych oskrzeli i oskrzelików spowodowane destrukcją łącznotkankowego zrębu płuca w przebiegu rozedmy powstałej głównie na skutek działania dymu tytoniowego.

### Przegląd technik oceniających czynność drobnych dróg oddechowych

Obecnie ocena stanu i funkcji DDO jest trudna. Istnieje potrzeba opracowania technologii pozwalających na ilościowe określenie stopnia dysfunkcji DDO w POChP i astmie. Ma to znaczenie dla określania stopnia zaawansowania chorób oraz skuteczności metod terapeutycznych stosowanych w leczeniu drobnych oskrzeli.

Aktualne możliwości technologiczne wykorzystują w analizie czynności DDO metody oceniające stopień nasilenia trzech zjawisk patologicznych w przebiegu chorób obturacyjnych: pułapki powietrznej, niejednorodności wentylacji oraz nasilenia zapalenia. W tym celu analizowane są trzy grupy parametrów:

- a) strukturalne — obrazowanie płuc w badaniu radiologicznym i mikroskopowym (histologicznym), to ostatnie z oczywistych względów nie może być wykonywane rutynowo;
- b) czynnościowe — parametry wentylacyjne układu oddechowego;
- c) immunologiczne — stężenia biomarkerów stanu zapalnego w oskrzelach [13].

Dobrym narzędziem do oceny wymiarów ścian dróg oddechowych jest HRCT, która jest także bardzo czułą techniką w wykrywaniu i ocenie zaawansowania rozedmy [14]. Można przyjąć, że w przypadku braku cech rozedmy w HRCT obturacja dróg oddechowych jest wynikiem obturacji drobnych oskrzeli [15]. Bezpośredni pomiar tą techniką bywa jednak utrudniony z powodu nasilających się artefaktów technicznych wraz ze zmniejszaniem się wielkości oskrzeli i jest istotnie ograniczony, gdy średnica światła oskrzela jest mniejsza niż 2 mm [16], czyli właśnie w DDO. Stopień nasilenia pułapki powietrznej można odczytać z obrazu HRCT wykonanej w czasie wydechu. Stosunek wielkości obszaru niskiego tłumienia (ciemniejszy obszar) obrazu w czasie wydechu i wdechu koreluje ze wskaźnikiem pułapki powietrznej ocenianym za pomocą badania pletyzmograficznego (RV/TLC [*residual volume/total lung capacity*]). Trzeba pamiętać, że w POChP (w odróżnieniu od astmy) za pojawienie się pułapki powietrznej odpowiedzialne jest nie tylko zwężenie światła DDO, ale również obecność rozedmy. Dlatego wielkość pułapki powietrznej w POChP nie może być uznana za specyficzną miarę dysfunkcji DDO.

Nową techniką radiologiczną dostarczającą uniikalnych informacji o czynności DDO jest ich obrazowanie za pomocą rezonansu magnetycznego po zainhalowaniu hiperspolaryzowanego gazu ( $\text{hel-3}$ ) w celu uzyskania obrazu o wysokiej rozdzielczości [17]. Technika ta pozwala na wizualizację nierównomiernego rozkładu wentylacji i wykrywanie regionalnych zmian w ograniczeniu przepływu powietrza spowodowanego zwężeniem drobnych oskrzeli. Niestety jest to metoda dostępna jedynie w nielicznych ośrodkach.

Druga grupa metod oceny to badania czynnościowe układu oddechowego oceniające jego parametry wentylacyjne. Jednym z takich wskaźników jest stosunek objętości zalegającej do całkowitej pojemności płuc (RV/TLC) odzwierciedlający stopień rozdęcia miąższu płucnego (pęłapki powietrznej) z uwzględnieniem opisanych ograniczeń w przypadku POChP.

Dobłą metodą oceny stanu DDO jest pomiar oporu obwodowego techniką zaklinowania cewnika wprowadzanego do oskrzeli za pomocą bronchoskopu. Jest to jednak technika inwazyjna nie nadająca się do zastosowania w badaniach rutynowych [18], dlatego dokładny pomiar parametrów pletyzmograficznych (RV, FRC [*functional residual capacity*], IC [*inspiratory capacity*]), stanowi kliniczną alternatywę badania inwazyjnego.

Inną techniką mogącą określać stopień dysfunkcji DDO jest oscylometria impulsacyjna (IOS, *impulse oscillometry*) — technika nieinwazyjna, niezależna od wysiłku pacjenta. Oscylometria impulsacyjna mierzy opór układu oddechowego w kategoriach rezystancji (opór czynny) i reaktancji (opór bierny). Zwiększenie rezystancji i zmniejszenie reaktancji przy niskich częstotliwościach (5 Hz, R5) bez zmiany przy wysokich częstotliwościach wyraża zwiększony opór DDO i odzwierciedla niejednorodność wentylacji [19].

Do oceny czynności drobnych oskrzeli może być także użyty test wypłukiwania azotu w jednym wydechu lub test wypłukiwania azotu przy spontanicznym oddychaniu [20]. Badanie to pozwala na wyliczenie objętości zamykania, czyli objętości powietrza w płucach powyżej RV w chwili gdy drobne oskrzela zamykają się w czasie maksymalnego wydechu. Jej zwiększenie świadczy o narastaniu pęłapki powietrznej. Można także ocenić w teście wypłukiwania nierównomierność wentylacji (opróżnianie się pęcherzyków w różnym czasie). Jest to bardzo dokładna technika oceny obturacji DDO, ale stawiająca znaczne wymagania techniczne.

Z praktycznego punktu widzenia najprostszym badaniem oceniającym czynność DDO mogłoby być badanie spirometryczne z oceną maksymalnych przepływów wydechowych przy małych objętościach płuc ( $\text{MEF}_{50}$ ,  $\text{MEF}_{25}$  [*maximum expi-*

*red flow*]) lub maksymalnego przepływu środkowego ( $\text{MEF}_{75-25}$ ). Wielkość  $\text{MEF}_{75-25}$  odzwierciedla stan czynnościowy średnich i drobnych oskrzeli, a zmniejszenie wartości tego wskaźnika jest częste już we wczesnych stadiach chorób obturacyjnych, jednak jego zaburzenia nie są specyficzne dla chorób drobnych oskrzeli. Ponadto wymienione wskaźniki cechuje znaczna zmienność nawet w populacji osób zdrowych. Na przykład wartość  $\text{MEF}_{75-25}$  na poziomie nawet 65% wartości należącej może się mieścić jeszcze w granicach normy. Stąd w przypadku ich analizy zaleca się metodę określania dolnej granicy normy za pomocą wartości reszt standaryzowanych (SR, *standardized residual*), a nie odsetka wartości należącej. Z powyższych względów interpretacja wartości wskaźników MEF powinna być dokonywana z dużą rozważą. Zaburzenia  $\text{MEF}_{75-25}$  mogą jedynie sugerować zmiany w drobnych oskrzelach, ale nie powinny być wykorzystywane w diagnostyce chorób drobnych oskrzeli. Przy granicznych wartościach  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  (*forced vital capacity*), to znaczy tuż poniżej dolnej granicy normy lub wartości 0,7, niski  $\text{MEF}_{75-25}$  może być dodatkowo pomocny dla potwierdzenia obturacji oskrzeli. Przy prawidłowych wartościach  $\text{FEV}_1/\text{FVC}$  i  $\text{FEV}_1$  nie należy w ogóle oceniać stopnia zaburzeń wskaźników MEF. Analizując zmiany MEF po podaniu leku rozszerzającego oskrzela, należy uwzględnić zmiany FVC. Znaczny przyrost FVC może spowodować zmniejszenie  $\text{MEF}_{75-25}$ . Wrodzona zmienność wskaźnika  $\text{MEF}_{75-25}$  i jego zależność od FVC sprawiają, że jest on mniej wartościowy w ocenie efektu bronchodylatacyjnego niż  $\text{FEV}_1$ . Należy również pamiętać, że zmniejszenie  $\text{MEF}_{75-25}$  obserwuje się niekiedy w przebiegu chorób przebiegających z zaburzeniami restrykcyjnymi wentylacji.

Ostatnią grupą parametrów służących ocenie DDO jest analiza stężenia biomarkerów stanu zapalnego w drogach oddechowych poprzez pomiar ich stężenia w powietrzu wydychanym. Powszechnie uznawanym markerem stanu zapalnego w oskrzelach, który można mierzyć w powietrzu wydychanym u chorych zarówno na astmę, jak i na POChP, jest tlenek azotu (NO, *nitric oxide*). Dzięki określonej technice pomiaru można uzyskać informacje o stężeniach NO w różnych obszarach układu oddechowego. Stężenie pęcherzykowego NO zwiększa się wraz z nasilającą się ciężkością POChP [21] i nasileniem objawów astmy.

### **Znaczenie drobnych dróg w farmakoterapii chorób obturacyjnych**

Odkrycie, że opór generowany przez DDO wywołany zapaleniem toczącym się w ich obrębie jest istotnym elementem obturacji, spowodowało koniecz-

Tabela 1. Wielkość cząstek aerozoli medycznych w terapii astmy [27–32]

Table 1. Size of medical aerosol particles in asthma therapy

Fracja/nazwa	MMAD [ $\mu\text{m}$ ]	Główne miejsce depozycji	Dominujące mechanizmy depozycji
Aerozol leczniczy	< 10,0	Tchawica, oskrzela	Inercja, grawitacja
FPF	< 4,7	Oskrzelka, oskrzeliki, pęcherzyki płucne	Inercja, grawitacja, dyfuzja
Cząstki superdrobne	0,1–1,5	Oskrzeliki, pęcherzyki płucne	Dyfuzja, grawitacja
Cząstki bardzo drobne	< 0,1	Tchawica, oskrzela, pęcherzyki płucne	Dyfuzja
Nanoaerozol	0,001–0,1	Potencjalnie całe drogi oddechowe	Dyfuzja i tzw. dyfuzja burzliwa (górne drogi oddechowe)

MMAD (*mass median aerodynamic diameter*) — średnia masowa aerodynamiczna cząstka; FPF (*fine particie fraction*) — frakcja cząstek drobnych

ność poszukiwania aerozoli o cząstkach wystarczająco drobnych, żeby deponować leki w tym obszarze.

Narastająca w miarę podążania w głąb układu oddechowego chorych na astmę liczba komórek zapalnych, szczególnie limfocytów i pobudzonych eozynofiliów (EG2+) [22], to także wzrost obecności niektórych istotnych mediatorów zapalenia alergicznego, na przykład interleukiny 5 (IL-5) dowodzi, że intensywny proces zapalny występujący w dystalnych odcinkach układu oddechowego wymaga deponowania tam leków przeciwzapalnych — glikokortykosteroidów (GKS).

Wiadomo obecnie, że w DDO dochodzi do nasilonej obturacji w reakcji na karbachol i innych agonistów  $\beta_2$ , a reakcja ta jest odwracalna po zastosowaniu  $\beta_2$ -agonisty [23]. Potwierdza to obecność receptorów  $\beta$ -adrenergicznych i muskarynowych w DDO [24] i dowodzi, że istnieje konieczność deponowania u pacjentów chorych na astmę  $\beta_2$ -agonisty także na tak niskich piętrach układu oddechowego. Z kolei w POChP obie grupy leków rozszerzających oskrzela, działając na obwodowe drogi oddechowe, zmniejszają pracę oddechową i pułpkę powietrzną (a przez to objętość płuc) oraz przynoszą poprawę w zakresie objawów podmiotowych i wydolności wysiłkowej.

### Wielkość cząstek aerozolu a depozycja i efekt kliniczny

Wiele czynników decyduje o dotarciu i depozycji cząstek leku w postaci aerozolu do DDO. Najważniejszym z nich jest wielkość cząstki aerozolu, opisywana najczęściej poprzez wartość średniej masowej aerodynamicznej cząstek MMAD (*mass median aerodynamic diameter*) [25]. Z kolei efekt terapeutyczny w danym kompartmentcie dróg oddechowych zależy od stężenia leku, czyli *de facto* jego ilości zależnej od wielkości depozycji [26]. Aby lek zdeponował się w DDO u zdrowych, dorosłych ludzi, wartość MMAD aerozolu

nie może przekraczać 2,0  $\mu\text{m}$  (tab. 1). Ponieważ nie ma obecnie równie precyzyjnych danych dotyczących chorych na choroby obturacyjne, można tylko domniemywać, że jedynie systemy inhalacyjne generujące cząstki o jeszcze mniejszym rozmiarze są w stanie wpływać na proces chorobowy w DDO.

Analizując wartości MMAD, można wykazać, że inhalatory suchego proszku — DPI (*dry powder inhalers*) i inhalatory ciśnieniowe — pMDI-CFC (*pressurized metered dose inhalers-chlorofluorocarbon*) z nośnikiem freonowym generują cząstki znacząco większe niż pMDI-HFA (pMDI z nośnikiem bezfreonowym [HFA, *hydrofluoroalkane*]) zawierające lek w formie roztworu (np. beklometazon pMDI-HFA). Natomiast pMDI-HFA zawierające lek w postaci zawiesiny (np. flutikazon pMDI-HFA) generują cząstki równie duże jak aerozole ze starymi nośnikami freonowymi. Podobne zależności dotyczą kombinacji wGKS-LABA (wziwny glikokortykosteroid — długo działający agonista receptora  $\beta_2$ -adrenergicznego [LABA, *long acting beta2-agonist*]) w jednym inhalatorze. Większość inhalatorów dostępnych na rynku generuje cząstki o MMAD 4,0–5,4  $\mu\text{m}$  dla DPI oraz 1,1–1,2  $\mu\text{m}$  dla pMDI [33], a jeden z dostępnych leków skojarzonych cząstki aerozolu o wielkości MMAD około 1,4  $\mu\text{m}$  [34].

Jak wynika z powyższych rozważań, wielkość cząstek generowanego aerozolu przekłada się bezpośrednio na możliwość terapii zmian w DDO. W napadzie astmy, aby dotrzeć do jeszcze węższych niż zazwyczaj DDO, należałoby podawać większą dawkę aerozolu o mniejszym MMAD, gdyż udowodniono lepszą penetrację i bardziej obwodową depozycję płucną cząstek albuterolu (salbutamol) o MMAD 1,5 niż 3,0 czy 6,0  $\mu\text{m}$  [35]. Z drugiej strony, to podanie monodispersyjnych cząstek albuterolu o MMAD 3–6  $\mu\text{m}$ , a nie drobniejszych pozwala na 10-krotną redukcję aplikowanej dawki w stosunku do klasycznych aerozoli CFC [36] w przypadku leków rozszerzających oskrzela. Prawdopodobnie jest to konsekwencją szczególnego nagro-

madzenia mięśniówki gładkiej w oskrzelach 4.–14. generacji [37]. Trudno ocenić to zupełnie jednoznacznie, gdyż cały cykl prac zespołu z *National Heart and Lung Institute* jest oparty na analizie aerozoli monodispersyjnych, w praktyce właściwie niedostępnych. Dyskrepancja pomiędzy dotarciem najmniejszych cząstek aerozolu do receptorów w DDO a brakiem efektu dodanego w postaci bardziej efektywnego rozkurczu budzi zdziwienie. Dotychczas brakuje niestety istotnych publikacji badających ten temat i wydaje się, że dopiero szersze badania pokażą dokładnie rolę skurczu DDO w patofizjologii chorób obturacyjnych i aerozoli o mniejszych MMAD w ich terapii. Inaczej przedstawia się sytuacja w przypadku wGKS, istnieje bardzo dużo doniesień klinicznych potwierdzających, że stosowanie przewlekłe aerozoli o superdrobnych cząstkach, szczególnie na nośnikach bezfrenonowych (HFA134a), zwiększa skuteczność terapeutyczną ich podawania [38], pozwalając zmniejszyć dawkę, czyli osiągnąć ten sam efekt kliniczny, zwiększając bezpieczeństwo (zwiększenie indeksu terapeutycznego).

Drobne drogi oddechowe mają szczególne znaczenie w fizjologii, patofizjologii i leczeniu chorób obturacyjnych układu oddechowego, astmy i POChP. Lek powinien docierać do dolnych pięter układu oddechowego, dlatego w leczeniu tych chorób zaleca się stosowanie leków w aerozolach o superdrobnych cząstkach.

### Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów.

### Piśmiennictwo

- Plopper C., Hyde D.M. Epithelial cells of bronchioles. W: Parent R.A., editor. *Treatise on pulmonary toxicology: comparative biology of the normal lung*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1992; 85–92.
- McBride J.T. Architecture of the tracheobronchial tree. W: Parent R.A., editor. *Treatise on pulmonary toxicology: comparative biology of the normal lung*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1992; 49–61.
- Mariassy A.T. Epithelial cells of trachea and bronchi. W: Parent R.A., editor. *Treatise on pulmonary toxicology: comparative biology of the normal lung*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1992; 63–76.
- Tyler W.S., Julian M.D. Gross and subgross anatomy of lungs, pleura, connective tissue septa, distal airways, and structural units. W: Parent R.A., editor. *Treatise on pulmonary toxicology: comparative biology of the normal lung*. Boca Raton (FL): CRC Press; 1992; 37–48.
- Hyde D., Hamid Q., Irvin Ch. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: Emphasis on the distal airways. *J. Allergy. Clin. Immunol.* 2009; 124: S72–77.
- Cosio M., Ghezzi H., Hogg J.C. i wsp. The relations between structural changes in small airways and pulmonary-function tests. *N. Engl. J. Med.* 1978; 298: 1277–1281.
- Gelb A.F., Hogg J.C., Muller N.L. i wsp. Contribution of emphysema and small airways in COPD. *Chest* 1996; 109: 353–359.
- Hogg J.C., Macklem P.T., Thurlbeck W.M. Site and nature of airway obstruction in chronic obstructive lung disease. *N. Engl. J. Med.* 1968; 278: 1355–1360.
- Macklem P.T., Proctor D.F., Hogg J.C. The stability of peripheral airways. *Respir. Physiol.* 1970; 8 (2): 191–203.
- Beasley M. Smoking-related small airway disease — a review and update. *Adv. Anat. Pathol.* 2010; 17: 270–276.
- Hogg J.C., McDonough J.E., Gosselink J.V., Hayashi S. What drives the peripheral lung-remodeling process in chronic obstructive pulmonary disease? *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2009; 6: 666–672.
- Plusa T. Zespół „nakładania” astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 5: 351–356.
- Batura-Gabryel H. Biomarkery w POChP — czy są nam potrzebne? *Pneumonol. Alergol. Pol.* 2011; 79, 2: 144–150.
- de Jong P.A., Nakano Y., Hop W.C. i wsp. Changes in airway dimensions on computed tomography scans of children with cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 218–224.
- Makita H., Nasuhara Y., Nagai K. i wsp. Characterisation of phenotypes based on severity of emphysema in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2007; 62: 932–937.
- Nakano Y., Wong C.J., de Jong P.A. i wsp. The prediction of small airway dimensions using computed tomography. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 171: 142–146.
- van Beek E.J., Wild J.M., Kauczor H.U. i wsp. Functional MRI of the lung using hyperpolarized 3-helium gas. *J. Magn. Reson. Imaging.* 2004; 20: 540–554.
- Wagner E.M., Bleecker E.M., Permutt S. i wsp. Direct assessment of small airways reactivity in human subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 447–452.
- Kaminsky D.A., Irvin C.G., Lundblad L. i wsp. Oscillation mechanics of the human lung periphery in asthma. *J. Appl. Physiol.* 2004; 97: 1849–1858.
- Verbanck S., Schuermans D., Meysmani M. i wsp. Noninvasive assessment of airway alterations in smokers: the small airways revisited. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2004; 170: 414–419.
- Brindicci C., Ito K., Resta O. i wsp. Exhaled nitric oxide from lung periphery is increased in COPD. *Eur. Respir. J.* 2005; 26: 52–59.
- Hamid Q., Song Y., Kotsimbos T.C. i wsp. Inflammation of small airways in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1997; 100 (1): 44–51.
- Tadaki H., Mochizuki H., Muramatsu R. i wsp. Effect of bronchoconstriction on exhaled nitric oxide levels in healthy and asthmatic children. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2009; 102 (6): 469–474.
- Barnes P.J., Basbaum C.B., Nadel J.A. Autoradiographic localization of autonomic receptors in airway smooth muscle. Marked differences between large and small airways. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1983; 127: 758–762.
- Yeh H.C., Phalen R.F., Raabe O.G. Factors influencing the deposition of inhaled particles. *Environ. Health Perspectives* 1976; 15: 146–156.
- Dolovich M., Labiris R. Imaging drug delivery and drug responses in the lung. *Proc. Am. Thor. Soc.* 2004; 1: 329–337.
- Guideline on the pharmaceutical quality of inhalation and nasal products. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMEA, London 2006.
- Heyder J., Gehhart J., Rudolf G. i wsp. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005–15 mm. *J. Aerosol. Sci.* 1986; 17: 811–825.
- European Pharmacopeia 6.0. “Preparations for inhalation: aerodynamic assessment of fine particles”; Council of Europe, Strasbourg, Eur. Ph., 6<sup>th</sup> Ed., rozdział 2.9.18.
- Donaldson K., Stone V., Clouter A. i wsp. Ultrafine particles. *Occup. Environ. Med.* 2001; 58: 211–216.
- Rubin B.K., Kelly H.W. The impact of drug delivery devices in asthma management. *J. Respir. Dis.* 2002; 4 suppl: S36–S43.
- Yih T.C., Al-Fandi M. Engineered nanoparticles as precise drug delivery system. *J. Cell Biochemistry* 2006; 97: 1184–1190.
- Martin R.J. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2002; 109: 447–460.
- Lewis D., Brambilla G., Church T. i wsp. BDP and formoterol association within a combination HFA solution MDI. *Respiratory Drug Delivery X* 2006; 3: 939–942.
- Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Barnes P.J. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of b2-agonist particle size. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2005; 172: 1497–1504.
- Usmani O.S., Biddiscombe M.F., Nightingale J.A. i wsp. Effect of bronchodilator particle size in asthmatic patients using monodisperse aerosols. *J. Apply. Physiol.* 2003; 95: 2016–2124.
- Weibel E.R. *Morphometry of the Human Lung*. Berlin, New York: Springer, Academic Press; 1963.
- Gross G., Thompson P.J., Chervinsky P. i wsp. Hydrofluoroalkane-134a beclomethasone dipropionate, 400 mcg, is as effective as chlorofluorocarbon beclomethasone dipropionate, 800 mcg, for the treatment of moderate asthma. *Chest* 1999; 115: 343–351.