

PRACE POGLĄDOWE • REVIEWS

Kontrolowanie procesu zapalnego w małych oskrzelach w chorobach obturacyjnych

Control of inflammatory process in small airways in obstructive pulmonary disease

TADEUSZ PŁUSA^{B, D-F}Wojskowy Instytut Medyczny w Warszawie, Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
CSK MONA – przygotowanie projektu badania, B – zbieranie danych, C – analiza statystyczna, D – interpretacja danych,
E – przygotowanie maszynopisu, F – opracowanie piśmiennictwa, G – pozyskanie funduszy

PL ISSN 1734-3402

Streszczenie Za małe oskrzela uznaje się obwodowe oskrzela pozbawione chrząstek o średnicy wewnętrznej < 2 mm. U zdrowych małe oskrzela nie stanowią oporu dla przepływającego przez nie powietrza. Jednakże u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) powstające ponad 60% ograniczenie przepływu powietrza dokonuje się właśnie w małych oskrzelach. W badaniach czynnościowych oddychania wykazano, że małe oskrzela w znacznym stopniu uczestniczą w kształtowaniu oporu dla przepływu powietrza tworząc tzw. „silent zone” w chorobach obturacyjnych.

Leczenie przewlekłych chorób zakłada docieranie do celu, czyli „treat to target”. Prowadzone badania i obserwacje kliniczne u chorych na choroby obturacyjne są ukierunkowane na podawanie bardzo drobnych cząsteczek (extra-fine particles), które mogłyby kontrolować proces zapalny w małych oskrzelach. Dotychczas stosowane wziewne preparaty w większości przypadków nie mają możliwości penetracji do obwodowych części drzewa oskrzelowego z powodu zbyt dużej cząsteczki. Podawanie wziewne drobnocząsteczkowego beklometazonu lub cyklezonidu chorym na astmę ma korzystny wpływ na czynność zarówno dużych, jak małych oskrzeli. Ponadto drobnocząsteczkowy beklometazon wykazuje przewagę nad klasyczną postacią leku w zakresie wydychanego tlenu azotu z małych i dużych oskrzeli u chorych na astmę. Oznacza to, że dystrybucja inhalowanego glikokortykosteroidu w nowej formulacji extra-fine obejmuje całe drzewo oskrzelowe. Także skuteczność kliniczna połączenia drobnocząsteczkowego beklometazonu z formoterolem jest porównywalna z połączeniem flutikazonu z salmeterolem.

Słowa kluczowe: glikokortykosteroid, drobnocząsteczkowy, astma, POChP.

Summary The small airways are defined as airways < 2 mm in internal diameter without cartilage. In healthy subjects the small airways contribute to airway resistance. However, in patients with asthma and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) the airflow limitation is generated over 60% in the small airways. The respiratory function tests have shown that the small bronchi are heavily involved in the development of resistance to air flow, creating a “silent zone”. Treatment of chronic diseases involves reaching out to the target – “treat to target”. Conducted research and clinical observations in patients with obstructive diseases are aimed at the administration of extra-fine particles, which could control the inflammation in the small airways. It was documented that inhaled steroids previously used in most cases are not able to penetrate to the peripheral parts of the bronchial tree, because of too big size of particles. Administration of inhaled beclomethasone in extra-fine particles in asthma patients exerts a beneficial effect on the function of both large and small bronchi. In addition, extra-fine particles of beclomethasone have an advantage over the classical form of the drug in the exhaled nitric oxide in large and small bronchi in asthma patients. This means that the distribution of inhaled steroid in the new extra-fine formulation penetrate into the whole bronchial tree. Moreover, the clinical efficacy of extra-fine beclomethasone in combination with formoterol is comparable to a combination of fluticasone with salmeterol.

Key words: glucocorticoid, extra-fine particle, asthma, COPD.

Wstęp

Drogi oddechowe stanowią integralną część układu oddechowego, która jest odpowiedzialna za doprowadzenie powietrza z zewnątrz do najbardziej obwodowych oskrzeli i pęcherzyków płucnych, gdzie dokonuje się zasadnicza wymiana dwutlenku węgla na tlen. Ta kardynalna prawda fizjologiczna podporządkowuje sobie wszystkie mechanizmy, które wspomagają lub utrudniają realizację tego głównego celu stawianego układowi oddechowemu. Najbardziej widoczne to się staje w przebiegu chorób obturacyjnych – astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc (POChP), w przebiegu których zwężenie światła oskrzeli prowadzi do postępującej niewydolności oddechowej [36].

Budowa anatomiczna i zapalenie w drogach oddechowych

Drogi oddechowe zbudowane są z oskrzeli, które dzielą się dychotomicznie, tworząc 22–23 kolejne generacje.

Oskrzela główne i średnie mają w swojej budowie chrząstki, które stopniowo zanikają począwszy już od 8. generacji. Światło oskrzeli stopniowo ulega redukcji wraz z kolejnymi podziałami, ale proces zapalny toczący w drogach oddechowych prowadzi dodatkowo do ich zmniejszenia. Spowodowane to jest zwiększoną ilością wydzieliny śluzowej i obecnością licznych komórek zapalnych, które znacząco zwężają światło oskrzeli oraz powodują przebudowę ich ściany z następnym ścięciem warstwy podśluzowej, włóknieniem i zwiększeniem masy mięśniowej. W najbardziej obwodowych oskrzelach obturację pogłębia utrata mocowań pęcherzykowych [3].

Za małe oskrzela uznaje się obwodowe oskrzela pozbawione chrząstek o średnicy wewnętrznej < 2 mm [29]. U zdrowych małe oskrzela nie stanowią oporu dla przepływającego przez nie powietrza. Jednakże u chorych na astmę i przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) powstające znaczne (ponad 60%) ograniczenie przepływu powietrza dokonuje się właśnie w małych oskrzelach [4, 36]. Należy podkreślić, że w najbardziej obwodowych oskrzelach przepływ powietrza jest laminarny i charakteryzuje się niewielką

szybkością, w odróżnieniu od oskrzeli dużych i średnich, w których przepływ powietrza jest szybki i turbulentny. Fakt ten ma ogromne znaczenie diagnostyczne i terapeutyczne, jednakże dostępne współczesne metody badania przepływów mają istotne ograniczenia [3, 4].

Tworzenie w polskim piśmiennictwie [12] nowej nomenklatury anatomicznej i proponowanie zamiast „małe oskrzela” terminu „drobne oskrzela” jest nieporozumieniem, które jedynie wprowadza zamęt. Termin „drobne” odnosi się bowiem do cząsteczek inhalowanych w nowej formułacji „ultra-fine” lub „extra-fine” particles [11, 35], a nie do oskrzeli.

Zmiany stwierdzone u chorych na astmę

W badaniach zmian patologicznych ocenianych w autopsji zmarłych z powodu ciężkiej astmy (*fatal asthma*) stwierdzono znaczny przerost komórek kubkowych nabłonka oskrzelowego i obecność zbitej wydzieliny zarówno w dużych, jak i małych oskrzelach [19]. Podobnie, ścięczenie ścian oskrzeli ze zwiększeniem masy mięśniowej i obecność nacieków złożonych z limfocytów T i eozynofiliów udokumentowano w całym drzewie oskrzelowym, w tym i w małych obwodowych oskrzelach [5]. Zewnętrzna ściana małych oskrzeli była także objęta naciekiem zapalnym, głównie eozynofilowym [10], który rozszerzał się na przylegające pęcherzyki i przestrzeń okołonaczyniową [32].

Utrata mocowań pęcherzyków została udokumentowana u chorych na ciężką astmę. Zmiany te ściśle korelowały z obecnością eozynofiliów i mastocytów w nacieku zapalnym, co wskazywało na powiązanie obu tych zjawisk. W następstwie trwającego tam zapalenia następowała także utrata elastyczności i przedwczesne zmniejszenie światła oskrzeli [22]. Z kolei uszkodzenie zewnątrzkomórkowej macierzy, wyrażone m.in. zmniejszeniem ekspresji dekortyny w ścianie oskrzeli, wskazuje na jej udział w procesie włóknienia w wyniku nasilenia aktywności transformującego czynnika wzrostu β (TGF- β – *transforming growth factor- β*). Ponadto zmiany w cząsteczkach macierzy zachodzące w mięśniach gładkich mogą być odpowiedzialne za zwiększone ich obkurczenie, nasilające obturację oskrzeli spowodowaną obecnością wydzieliny śluzowo-zapalnej w ich świetle [9].

Surfaktant uczestniczy w tych przemianach, nasilając zmniejszanie światła małych oskrzeli. Brak jednak badań dokumentujących te zmiany patologiczne.

Ocena zmian w małych oskrzelach u chorych na astmę jest bardzo utrudniona, ponieważ jedynie w nielicznych badaniach ocenia się tę część drzewa oskrzelowego. Materiał pochodzący z resekcji miąższu płucnego chorych na ciężką astmę potwierdził jedynie obecność zwiększonej liczby eozynofiliów i limfocytów T pomocniczych (Th2) w porównaniu do dużych oskrzeli [14]. W nielicznych badaniach materiału z biopsji transbronchialnej chorych na astmę źle kontrolowaną potwierdzono obecność nacieków okołoskrzelowych pęcherzyków płucnych złożonych także z eozynofiliów i limfocytów Th2 [18].

Analizując powyższe dane, obiektywnie należy stwierdzić, że wciąż brak danych dotyczących zmian w małych oskrzelach u chorych na łagodną i umiarkowaną astmę. A może w tych postaciach stan zapalny ogranicza się jedynie do dużych oskrzeli, co mogłoby wskazywać na istnienie nowego fenotypu astmy oskrzelowej – fenotypu „małych oskrzeli”.

Zmiany stwierdzane w POChP

Badania małych oskrzeli u chorych na POChP opierają się głównie na materiale uzyskiwanym z autopsji i resekcji miąższu płucnego. Typowe zmiany patologiczne w POChP uwzględniają proces zapalny w małych oskrzelach i doko-

nującą się destrukcję miąższu płucnego (rozedmę), które powodują ograniczenie przepływu powietrza. Przerwanie mocowań pęcherzyków do oskrzeli prowadzi do destabilizacji dróg oddechowych i przedwczesnego zmniejszenia ich światła. U podstaw tych zmian leży proces zapalny korelujący z rozległością zmian spowodowanych przez uwalniane enzymy proteolityczne z neutrofilów tam gromadzących się [3].

Rozedmę w przebiegu POChP różnicuje się na centralno- i pęłnozrakową, w zależności od największego nasilenia zmian. Znamiennie wpływa ona na postępujące ograniczenia przepływu powietrza wraz z dokonywanymi się zmianami w małych oskrzelach. Obserwowane tu nacieki komórkowe złożone z makrofagów, neutrofilów, limfocytów T i B, a także zmiany włókniste i obecność wydzieliny w świetle oskrzeli kształtują obturację małych oskrzeli [15]. Należy podkreślić, że limfocyty T gromadzą się zarówno w dużych, jak i małych oskrzelach, w pęcherzykach i wokół naczyń, przy czym są to głównie limfocyty T1 mające zdolność wytwarzania interferonu γ [30] i działające cytotoksycznie przez wydzielanie perforyny i granzymu, które mają zdolność niszczenia miąższu płucnego [6].

Kliniczne znaczenie małych oskrzeli w astmie

Wykazanie znaczenia małych oskrzeli u chorych na astmę ogranicza dostępność stosownych metod badawczych. W badaniach czynnościowych oddychania wykazano, że małe oskrzela w znacznym stopniu uczestniczą w kształtowaniu oporu dla przepływu powietrza tworząc tzw. „silent zone” w chorobach obturacyjnych [1]. Aby zobiektywizować przypuszczalne zmiany w małych oskrzelach u chorych na astmę, podejmowano szereg badań z uwzględnieniem technik inwazyjnych, wentylacyjnych, oceny pułapki powietrznej (*air trapping*), stężenia tlenu azotu w powietrzu wydychanym oraz najnowszych technik obrazowych.

Według wielu badaczy i klinicystów należy ustalić, czy zajęcie procesem zapalnym małych oskrzeli u chorych na astmę dotyczy wszystkich chorych, czy tylko ich szczególnego fenotypu. Problem jest od niedawna podnoszony i jedynie powierzchownie oceniany. W badaniu z 2000 r. [17] przeprowadzonym u chorych na astmę oskrzelową z nawracającymi zaostrzeniami (ciężka astma – *difficult-to-control asthma*) i u chorych na ciężką astmę bez zaostrzeń (stabilna postać) w okresie stabilnym wykazano, że w grupie chorych z częstymi zaostrzeniami wartości objętości zamknięcia (*closing volume*) i pojemności zamknięcia (*closing capacity*) były większe niż u chorych na ciężką astmę, nawet po podaniu preparatów rozszerzających oskrzela. Obserwacje te mogą sugerować, że zamykanie światła oskrzeli względnie wysoką objętością płuc może być czynnikiem ryzyka do częstszych zaostrzeń choroby, a także wskazuje na powiązanie z małymi oskrzelami i fenotypem ciężkiej astmy.

Kliniczne znaczenie małych oskrzeli w POChP

U chorych na POChP ograniczenie przepływu powietrza jest uwarunkowane obecnością rozedmy i zapaleniem toczącym się w małych oskrzelach. Udokumentowanie tych zmian było niezwykle trudne ze względu na ograniczoną dostępność technik badawczych. Ostatnio podejmowane obserwacje kliniczne podnoszą znaczenie czynnościowe zmian dokonujących się w małych oskrzelach u chorych na POChP [25]. Badano m.in. odpowiedź bronchodilatacyjną, stopień duszności i wydolność wysiłkową u 16 chorych z objawami POChP w stadium łagodnym (objawowym). Ujawniono, że leczenie bronchodilatacyjne dawało niewielką popra-

wę w wartościach wdechowej pojemności dynamicznej (IC – *inspiratory capacity*), pojemności życiowej (TV – *tidal volume*) i w stopniu duszności w czasie wysiłku fizycznego, co łącznie wskazywało na obecność zmian obturacyjnych w małych oskrzelach.

Znaczenie kontrolowania zapalenia w małych oskrzelach

Wykazanie, że w małych oskrzelach u chorych na astmę i POChP toczy się proces zapalny sprawiło konieczność zrewidowania dotychczas stosowanego leczenia miejscowego. Ujawniono bowiem, że liczba komórek zapalnych u chorych na astmę – głównie pobudzonych eozynofiliów (EG2⁺) i limfocytów T, a u chorych na POChP – neutrofilów i limfocytów T, jest znaczna w obwodowych częściach drzewa oskrzelowego. Odnotowano tam ponadto znaczną aktywność uwalnianych mediatorów zapalnych, które kształtują obraz kliniczny choroby (tab. 1) [16].

Tabela 1. Następstwa zapalenia toczącego się w małych oskrzelach [16]

Objawy
Astma trudna do leczenia
Nadreaktywność oskrzeli
Przewlekłe objawy choroby
Obniżenie jakości życia
Ostra ciężka astma (<i>fatal asthma</i>)
Utrata czynności płuc
Wpływ na przebudowę dróg oddechowych

Według przeprowadzonych badań ENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms of Severe Asthma) [33] oraz SARP (Severa Asthma Research Program) [24] istnieje zasadność poznania dalszych mechanizmów komórkowych i molekularnych astmy ciężkiej, aby wyznaczyć nowe cele badawcze nad wprowadzeniem nowych leków. Nowe leki powinny oddziaływać na uwalnianie mediatorów i czynniki znajdujące się w strukturach komórkowych i tkankowych układu oddechowego, co umożliwiłoby kontrolowanie kształtowania nadreaktywności oskrzeli. Konieczne jest także określenie znaczenia czynników genetycznych i środowiskowych, które wpływają na przebudowę dróg oddechowych w różnych postaciach astmy, aby nowe leki miały możliwość ich blokowania. Oczekiwane jest wyłonienie najlepszych biomarkerów odzwierciedlających progres choroby i odpowiedź na stosowane leczenie. A na wyjaśnienie oczekuje także fakt, dlaczego jedni chorzy dobrze reagują na standardowe leczenie, a inni nie. Podnoszone jest tu coraz częściej znaczenie fenotypu astmy [23].

Tabela 2. Wielkość cząsteczki (MMAD – *median mass aerodynamic diameter*) i depozycja płucna wziewnych GKS [21]

Wziewny glikokortykosteroid	MMAD (µm)	Wartość depozycji płucnej (%)
Triamcinolon CFC	4,5	14%
Flutikazon DPI	4,0	15%
Flunizolid CFC	3,8	19%
Beklometazon DPI	3,5	8%
Flutikazon CFC	2,6	13%
Flunizolid HFA	1,2	68%
Beklometazon HFA	1,1	56%
Cyklezonid HFA	1,0	52%

CFC – *chlorofluorocarbon*, HFA – *hydrofluoroalkane*, DPI – *dry powder inhaler*.

Dotychczas leki przeciwzapalne (głównie glikokortykosteroidy – GKS) podawane wziewnie według przyjętych zasad dla leczenia astmy – GINA (*global initiative for asthma*) i POChP – GOLD (*global initiative for chronic lung disease*) wydawały się spełniać pokładane w nich oczekiwania. Ich penetracja do dróg oddechowych i depozycja w obwodowych odcinkach drzewa oskrzelowego są bardzo zróżnicowane (tab. 2), ale u większości chorych umożliwiały skuteczną kontrolę choroby. Jednak ciężka i trudna do leczenia astma stwierdzana u około 5–10% chorych stanowi wciąż problem terapeutyczny i wyzwanie do dalszych badań [16, 21].

Leki podawane wziewnie stanowią główną formę leczenia chorych z objawami obturacji dróg oddechowych. Wytwarzany aerozol powinien przenosić lek przeciwzapalny do miejsca toczącego się procesu zapalnego. O możliwości tego podstawowego zadania decyduje wielkość wytworzonej cząsteczki aerozolu, która jest określana jako wartość jęś średniej masy aerodynamicznej (MMAD – *median mass aerodynamic diameter*) [21]. O skuteczności terapii wziewnej decyduje aktywność biologiczna podanego związku farmakologicznego, a w przypadku GKS – jego powinowactwo do receptora steroidowego (tab. 3) [34], a także stężenie leku w miejscu zapalenia, czyli wielkość depozycji. W przypadku procesu zapalnego w obrębie małych oskrzeli wielkość MMAD podawanej cząsteczki wziewnego GKS nie powinna przekraczać 2,0 µm [21].

Czy więc brak skuteczności podawanych wziewnie leków u części chorych wskazuje na trudności w depozycji.

Tabela 3. Powinowactwo wiązania wziewnych GKS do receptora steroidowego [34]

Wziewny glukokortykosteroid	Powinowactwo wiązania do receptora steroidowego
Flutikazon (FP)	1800
17-monopropionian beklometazonu (17-BMP) – postać aktywna	1345
Dipropionian beklometazonu (BDP)	53
Budezonid (BUD)	935
Cyklezonid (CIC)	12
Des-cyklezonid (des-CIC) – aktywna postać	1200

Możliwości kontrolowania zapalenia w małych oskrzelach

Prowadzone badania i obserwacje kliniczne u chorych na astmę oskrzelową są ukierunkowane na możliwość podawania bardzo drobnych cząsteczek (*extra-fine particles*), które mogłyby kontrolować proces zapalny w małych oskrzelach. Dotychczas stosowane wziewne preparaty, w tym łączone, w większości przypadków nie mają możliwości penetracji do obwodowych części drzewa oskrzelowego, z powodu zbyt dużej cząsteczki (MMAD > 2,0 µm) [21].

Celem niedawno przeprowadzonego badania była ocena wpływu leczenia preparatem złożonym z drobnych cząsteczek (*extra-fine*) w porównaniu do leku klasycznego na parametry spirometryczne. Realizowano je u 30 chorych na astmę w próbie randomizowanej i podwójnie ślepej trwającej 12 tygodni. Podawano beklometazon z formoterolem (400/24 µg dziennie) lub flutikazon i salmeterol (500/100 µg dziennie). U wszystkich chorych przeprowadzono próbę prowokacyjną z metacholiną i test pojedynczego oddechu azotem przed podaniem leków i po zakończeniu terapii. Zmienne zwiększenie wartości nasilonej wydechowej objętości w pierwszej sekundzie (FEV₁ – *forced expiratory volume in the first second*) stwierdzono w obu badanych

grupach, ale wyniki testu prowokacyjnego z metacholiną były lepsze u chorych otrzymujących drobnocząsteczkowy beklometazon i formoterol. Ponadto ujawniono u tych chorych trend w kierunku normalizacji wartości pojemności zamkającej (CC – *closing capacity*). Uzyskane wyniki mogą sugerować, że podawanie wziewne preparatu drobnocząsteczkowego, w tym przypadku beklometazonu, chorym na astmę ma korzystny wpływ na czynność zarówno dużych, jak małych oskrzeli [31].

W badaniu wielośrodkowym, randomizowanym, z podwójnie ślepą próbą obserwowano 228 chorych na umiarkowaną i ciężką astmę w ciągu 12-tygodniowego leczenia drobnocząsteczkowym beklometazonem (100 µg) i formoterolem (6 µg) lub flutikazonem (125 µg) i salmeterolem (25 µg), które były dostarczane z dwóch inhalatorów ciśnieniowych dwa razy dziennie. Nie ujawniono istotniejszych różnic między badanymi grupami chorych w odniesieniu do liczby zaostrzeń choroby, częstości działań ubocznych i wpływu na stężenie kortyzolu. Głównym wnioskiem wpływającym z badania było stwierdzenie, że połączenie drobnocząsteczkowego beklometazonu z formoterolem jest porównywalne z połączeniem flutikazonu z salmeterolem w zakresie skuteczności klinicznej i działań ubocznych [24].

W innym badaniu udokumentowano, że drobnocząsteczkowy beklometazon wykazywał przewagę nad klasyczną postacią leku w zakresie wydychanego tlenu azotu z małych i dużych oskrzeli u chorych na astmę [23]. Oznacza to, że dystrybucja inhalowanych GKS w nowej formułacji extra-fine obejmuje całe drzewo oskrzelowe, co szczególnie jest ważne u chorych, u których kontrola zapalenia nie jest możliwa do uzyskania konwencjonalnymi preparatami – non-extra-fine. Potwierdzają to badania, w których wykazano skuteczne działanie inhalowanych drobnocząsteczkowych GKS (cyklezonidu i beklometazonu) na proces zapalny toczący się w małych oskrzelach u chorych na astmę i POChP [8, 13].

Ważnych danych dostarczyło badanie przeprowadzone u chorych na astmę i POChP oraz zdrowych w zakresie depozycji i dystrybucji beklometazonu i formoterolu (100/6 µg) z nośnikiem hydrofluoroalkanowym podawanego przez inhalator ciśnieniowy. Celem badania było porównanie charakterystyki leków dokonanych w warunkach *in vitro* z obrazem *in vivo* w stanach obturacyjnych. Średnia depozycja płucna beklometazonu z formoterolem wynosiła u zdrowych 34,08 ± 9,30%, u chorych na astmę 30,86 ± 8,89%, a u chorych na POChP 33,10 ± 8,90%, przy czym depozycja pozapłucna wynosiła odpowiednio: 53,48% ± 8,95, 57,64% ± 9,92 i 54,98% ± 7,01. Wartość FEV₁ uległa zwiększeniu we wszystkich badanych grupach po stosowaniu leczenia, a zwłaszcza w grupach chorych [8].

Cyklezonid dostarczany do dróg oddechowych w postaci extra-fine cząsteczek oceniany u chorych na astmę łagodną i umiarkowaną w dawce 320 mg raz dziennie przez 5 tygodni powodował poprawę stanu klinicznego i zmniejszenie wskaźników zapalenia w małych oskrzelach (zmniejszenie wydechowego pęcherzykowego tlenu azotu, ograniczenie objętości „pułapki powietrznej” – *air trapping*, określanej techniką tomografii komputerowej) [7].

Nowe połączenie GKS oraz długodziałających beta-2-mimetyków w postaci jednego preparatu beklometazonu (100 mg) i formoterolu (6 mg) o extra-fine cząsteczkach

ocenione w porównaniu do flutikazonu (125 mg) i salmeterolu (25 mg) w badaniu klinicznym 228 chorych na astmę umiarkowaną wykazało, że efekt obu terapii jest porównywalny, przy mniejszych objawach ubocznych w przypadku pierwszej kombinacji [27]. Większe dawki beklometazonu i formoterolu oceniane w innym badaniu w odniesieniu do innych złożonych połączeń oraz rodzajów inhalatorów nie wskazywały na wyższość którejkolwiek kombinacji, bowiem ograniczenie stanowiła wielkość stosowanych cząsteczek [26]. Badania prowadzone przez Fabbri i wsp. [11] wskazują jednak na większą skuteczność połączenia formoterolu i beklometazonu w postaci extra-fine cząsteczek i ich skuteczny wpływ na proces zapalny toczący się w małych oskrzelach chorych na astmę oskrzelową.

Podsumowanie

Na podstawie uzyskiwanych danych coraz częściej podnosi się znaczenie zapalenia w małych oskrzelach u chorych na astmę i POChP, wskazując że astma jest zaburzeniem obejmującym nie tylko duże i średnie drogi układu oddechowego [2].

Leczenie przewlekłych chorób zakłada docieranie do celu, czyli „*treat to target*”. Nie jest to jednak łatwe w przypadku chorych na astmę, bo kryteria wyznaczające uzyskanie „celu” są złożone i trudne do jednoznacznej oceny. Szczególną trudność stanowią choroby współistniejące, a także czynniki środowiskowe i działania uboczne stosowanej terapii.

Zła reakcja na stosowane leczenie dodatkowo utrudnia skuteczność kontrolowania chorych. Według the IN-SPIRE Study [20, 28], 71% chorych stosowało dodatkowo w czasie dnia leki działające doraźnie, a 50% podało, że wymagało co najmniej jednej wizyty z powodu zaostrzenia w badanym okresie. W kontrolowaniu leczenia konieczne jest zarówno określenie stopnia ciężkości choroby, jak i stały nadzór nad jej przebiegiem. Pomocna jest tu edukacja chorych, bowiem posiadana przez chorych wiedza ułatwia wzajemne porozumienie i skuteczne kontrolowanie dawkowania stosowanych leków. Chory powinien mieć swobodę w decydowaniu o zwiększaniu i zmniejszaniu dawek leków. Istotne w tym procesie są także media, które powinny promować właściwe postawy.

Powyższe dane wskazują, że podawanie wziewne GKS w nowej formułacji extra-fine jest bardziej skuteczne, ponieważ umożliwiają one uzyskanie lepszej depozycji w najbardziej obwodowych oskrzelach. Problem jest jednak bardziej skomplikowany, bowiem poza wielkością inhalowanej cząsteczki należy uwzględnić rodzaj inhalatora i charakterystykę farmakokinetyczną podawanego GKS. W dobrze zaplanowanych badaniach pod względem doboru chorych wprowadza się nawet modele matematyczne, które umożliwiają realną ocenę skuteczności inhalowanych drobnych cząsteczek w przewlekłych obturacyjnych chorobach układu oddechowego [3].

Coraz częściej w analizach klinicznych rozważa się aspekt farmakoekonomiczny podejmowanej terapii w odniesieniu do jej skuteczności. Zalety wynikające ze stosowania przeciwwzapalnych preparatów drobnocząsteczkowych wskazują na ich znaczenie w prowadzonej ocenie kosztów uzyskania poprawy klinicznej [21].

Piśmiennictwo

1. Bates JH, Suki B. Assessment of peripheral lung mechanics. *Respir Physiol Neurobiol* 2008; 163: 54–63.
2. Bjermer L. Targeting small airways, a step further in asthma management. *Clin Respir J* 2011; 5(3): 131–135. doi: 10.1111/j.1752-699X.2011.00240.x.
3. Burchell PR. The role of small airways in obstructive airway diseases. *Eur Respir Rev* 2011; 20(119): 23–33.
4. Burchell PR, de Blic J, Chanez P, et al. Update on the roles of distal airways in asthma. *Eur Respir Rev* 2009; 18: 80–95.
5. Carroll N, Cooke C, James A. The distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997; 10: 292–300.

6. Chrysofakis G, Tzanakis N, Kyriakoy D, et al. Perforin expression and cytotoxic activity of sputum CD8⁺ lymphocytes in patients with COPD. *Chest* 2004; 125: 71–76.
7. Cohen J, Douma WR, ten Hacken NH, et al. Ciclesonide improves measures of small airway involvement in asthma. *Eur Respir J* 2008; 31(6): 1213–1220.
8. De Backer W, Devolder A, Poli G, et al. Lung deposition of BDP/formoterol HFA pMDI in healthy volunteers, asthmatic, and COPD patients. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv* 2010; 23(3): 137–148.
9. De Medeiros Matsushita M, da Silva LF, dos Santos MA, et al. Airway proteoglycans are differentially altered in fatal asthma. *J Pathol* 2005; 207: 102–110.
10. Dolhnikoff M, da Silva LF, de Araujo BB, et al. The outer wall of small airways is a major site of remodeling in fatal asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 1090–1097.
11. Fabbri LM, Nicolini G, Olivieri D, et al. Inhaled beclomethasone dipropionate/formoterol extra-fine fixed combination in the treatment of asthma: evidence and future perspectives. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(3): 479–490.
12. Fal AM, Nizankowska-Mogilnicka E, Śliwiński P, i wsp. Drobne drogi oddechowe w chorobach obturacyjnych płuc. *Pneumonol Alergol Pol* 2012; 80(2): 146–151.
13. Gentile DA, Skoner DP. New asthma drugs: small molecule inhaled corticosteroids. *Curr Opin Pharmacol* 2010; 10(3): 260–265.
14. Hamid Q, Song Y, Kotsimbos TC, et al. Inflammation of small airways in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 44–51.
15. Hogg JC, Chu F, Utokaparch S, et al. The nature of small-airway obstruction in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2645–2653.
16. Hyde DM, Hamid Q, Irvin CG. Anatomy, pathology, and physiology of the tracheobronchial tree: emphasis on the distal airways. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124: S72–S77.
17. Veen JC, Beekman AJ, Bel EH, et al. Recurrent exacerbations in severe asthma are associated with enhanced airway closure during stable episodes. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 161: 1902–1906.
18. Kraft M, Martin RJ, Wilson S, et al. Lymphocyte and eosinophil influx into alveolar tissue in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 228–234.
19. Kuyper LM, Pare PD, Hogg JC, et al. Characterization of airway plugging in fatal asthma. *Am J Med* 2003; 115: 6–11.
20. Lanes SF, Jara M. The INSPIRE study: influence of prior use and discontinuation of inhaled corticosteroids. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(5): 543–544.
21. Leach C, Colice GL, Luskin A. Particle size of inhaled corticosteroids: does it matter? *J Allergy Clin Immunol* 2009; 124 (Suppl.6): S88–S93.
22. Mauad T, Silva LF, Santos MA, et al. Abnormal alveolar attachments with decreased elastic fiber content in distal lung in fatal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 857–862.
23. Moffatt MF, Kabesch M, Liang L, et al. Genetic variants regulating ORMDL3 expression contribute to the risk of childhood asthma. *Nature* 2007; 448: 470–473.
24. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007; 119: 405–413.
25. O'Donnell DE, Laveneziana P, Ora J, et al. Evaluation of acute bronchodilator reversibility in patients with symptoms of GOLD stage I COPD. *Thorax* 2009; 64: 216–223.
26. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. Inhaled Combination Asthma Treatment versus SYmbicort (ICAT SY) Study Group. Beclomethasone/formoterol versus budesonide/formoterol combination therapy in asthma. *Eur Respir J* 2007; 62(4): 682–689.
27. Papi A, Paggiaro PL, Nicolini G, et al. ICAT SE study group. Beclomethasone/formoterol vs fluticasone/salmeterol inhaled combination in moderate to severe asthma. *Allergy* 2007; 62(10): 1182–1188.
28. Partridge MR, van der Molen T, Myrseth SE, et al. Attitudes and actions of asthma patients on regular maintenance therapy: the INSPIRE study. *BMC Pulm Med* 2006; 6: 13.
29. Ranga V, Kleinerman J. Structure and function of small airways in health and disease. *Arch Pathol Lab Med* 1978; 102: 609–617.
30. Saetta M, Mariani M, Panina-Bordignon P, et al. Increased expression of the chemokine receptor CXCR3 and its ligand CXCL10 in peripheral airways of smokers with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1404–1409.
31. Scichilone N, Battaglia S, Sorino C, et al. Effects of extra-fine inhaled beclomethasone/formoterol on both large and small airways in asthma. *Allergy* 2010; 65(7): 897–902.
32. Shiang C, Mauad T, Senhorini A, et al. Pulmonary periarterial inflammation in fatal asthma. *Clin Exp Allergy* 2009; 39: 1499–1507.
33. The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network of Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* 2003; 22: 470–477.
34. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H. How the lung handles drugs: pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356–363.
35. van den Berge M, Ten Hacken NH, van der Wiel E, et al. Treatment of the bronchial tree from beginning to end targeting small airway inflammation in asthma. *Allergy* 2013; 68(1): 16–26.
36. Yanai M, Sekizawa K, Ohru T, et al. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992; 72: 1016–1023.

Adres do korespondencji:

Prof. dr hab. med. Tadeusz Płusa
 Klinika Chorób Wewnętrznych, Pneumonologii i Alergologii
 Wojskowego Instytutu Medycznego CSK MON
 ul. Szaserów 128
 04-141 Warszawa
 Tel.: 22 612-24-10
 E-mail: tplusa@wim.mil.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 15.02.2013 r.

Po recenzji: 10.03.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 25.03.2013 r.