**UZRS ,,TIM KME”**

**Prim. dr sc. med Sanja Hromiš**



**ZNAČAJ MALIH DISAJNIH PUTEVA U ASTMI**

Astma je hronično inflamatorno oboljenje disajnih puteva koju klinički karakteriše ponavljana istorija simptoma kao što su kašalj, nedostatak vazduha, zviždanje i stezanje u grudima koji su promenjivog intenzita, vremena nastanka i dužine trajanja (1). Patofiziološki bolest odlikuje bronhijalna hiperreaktivnost (BHR) koja se ispoljava u prisustvu različitih stimulansa (spoljašnjih i unutrašnjih), a manifestuje se varijabilom, najčešće reverzibilnom opstrukcijom disajnih puteva. Dugo se smatralo da se osnovne patobiološke promene u astmi dešavaju na nivou velikih disajnih puteva, dok su mali disajni putevi (MDP) smatrani „tihom zonom“ koja nema naročiti uticaj na tok i probnozu bolesti. Međutim, tokom poslednjih decenija otkriveno da upravo ovi disajni putevi igraju veoma važnu ulogu u patofiziologiji astme, zbog inflamacije koja tu može biti prisutna već od najranijih stadijumima bolesti. Štaviše, nekontrolisana inflamacija MDP je udružena sa povećanjem broja simptoma, pogoršanjima, remodelovanjem, bržom progresijom bolesti i rapidnijim propadanjem plućne funkcije (2). Cilj ovog rada je da ukaže na značaj disfunkcije MDP u svakodnevoj kontroli i lečenju astme.

**Mali disajni putevi**

Prema definiciji MDP su oni disajni putevi čiji je unutrašnji dijametar manji od 2 mm. Lokalizovani su iza 7. ili 8. generacije grananja traheobronhijalnog stabla i mogu se podeliti na MDP provodne zone koji obuhvataju od 8.-16. generacije i MDP respiratorne (acinarne) zone od 17.-23. generacije (3). Oni imaju tanak zid, nervni završeci generalno ne penetriraju tako duboko i nemaju hrskavicu koja potpomaže njihovu strukturu zbog čega su podložniji kolapsu pri kompresiji. Kretanje vazduha koje je u velikim disajnim putevima turbulentno, ovde postaje laminarno.

Zbog anatomske građe traheobronhijalnog stabla koje izgleda kao truba (Slika 1.) većina otpora (preko 90%) se generiše u velikim disajnim putevima. Zbog toga čak i male promene u njihovom dijametru imaju veliki uticaj na protok vazduha i produkciju plućnih auskultacijskih fenomena. Ove promene se lako registruju testovima plućne funkcije ili fizikalnim pregledom. Sa druge strane, obzirom da se ukupan poprečni presek disajnih puteva naglo povećava sa smanjenjem njihovog dijametra, otpor kretanju vazduha u MDP je veoma mali, a promene se teško registruju standardnim testovima plućne funkcije (3). Dakle, iako se čak 98% ukupnog volumena vazduha pluća nalazi u MDP, kliničke konsekvence bolesti MDP imaju više funkcionalni aspekt i odnose se na fizičku aktivnost i kvalitet života (2).

Na činjenicu da MDP nisu „nema“ patofiziološka zona kod pacijenata sa astmom, prvi put je ukazao Wagnera sa saradnicima (4). Naime, on je uz pomoć klinastog (wedge) bronhoskopa sa malim kateterom dijametra 5,5 mm dokazao sedmostruko povećanje perifernog otpora kod pacijenata sa blagom astmom u odnosu na zdrave ispitanike, uprkos tome što su nalazi plućne funkcije (FEV1) u obe grupe ispitanika bili slični. Štaviše, ovaj povećan otpor je bio udružen sa višestrukim povećanje bronhijalne hiperreaktivnosti tokom provokacije sa metaholinom. Nekoliko godina kasnije, koristeći istu bronhoskopsku tehniku, Kraft i saradnici (5) su pokazali da pacijenti sa noćnom astmom imaju statistički vrlo značajno viši otpor u perifernim disajnim putevima tokom noći nego tokom dana, što ukazuje da promene u MDP uzrokuju simptome kod ovih pacijenata. Ovaj fenomen nije opisan kod pacijenata koji nemaju noćnu astmu. Kaminski je sa sardnicima (6) ispitivao plućnu funkciju nakon provokacije sa hladnim, suvim vazduhom i pokazao značajno povećanje otpor u perifernim disajnim putevima, što se takođe može dovesti u vezu sa simptomima bolesti. Konačno, u istraživanju Zeidler i saradnika (7) je pokazano da ekspozicija alergenima mačke dovodi do disfunkcije MDP koja se uočava visoko-rezolutnom CT grudnog koša (HRCT) na kojem je registrovano zarobljavanje vazduha i povećanjem kapaciteta zatvaranja merenog tehnikom ispiranja azota jednim udahom (single-breath nitrogen washout test).

****

 **Definicija bolesti MDP**

Patobiološke promene koje nastaju u MDP u astmi (slika 2.) mogu biti veoma ekstenzivne, a opisuju se kao: (I) celularna infiltracija zidova bronhiola i perivaskularnih prostora inflamacijskim ćelijama (II) hiperplazija peharastih ćelija (III) opstrukcija lumena bronhiola mukusom i inflamacijskim ćelijama (IV) zadebljanje glatkih mišića bronhiola i (V) remodelovanje submukoze (8). Ove strukturalne promene su najverovatnije uzrok povećanja težine astme i bronhijalne hiperreaktivnosti. Sve ove promene su udružene sa patofiziološkim poremećajem funkcije pluća, pa možemo reći da se bolest MDP odlikuje (I) opstrukcijom perifernih disajnih puteva koja dovodi do njihovog (II) preranog zatvaranja i kolapsa tokom ekspirijuma, što se manifestuje (III) zarobljavanjem vazduha i hiperinflacijom pluća. Ove promene imaju izraženu regionalnu heterogenosti uz veliku volumen zavisnu limitaciju protoku vazduha (8).



**Prevalenca bolesti malih disajnih puteva**

Premda je danas dobro poznato da disfunkcija i inflamacija MDP ima značajana uticaj na kliničku manifestaciju astme, standardnim metodama ispitivanja plućne funkcije nije uvek moguće ustanoviti da li postoje promene i kolikog su intenziteta. Danas gotovo sa sigurnošću možemo reći da su periferni disajni putevi uvek zahvaćeni inflamatornim procesom, ali do skoro nismo imali podatke o broju pacijenata koji imaju dominanto promene u MDP (bolest MDP). Prvi sistematski pregled literature objavio je Usmani sa kolegama (10) 2016. godine. Oni su pronašli 15 publikacija koje su koristile različite dijagnostičke metode za procenu funkcije perifernih delova pluća, uključujući spirometriju, bodipletizmografiju, impulsnu oscilometriju, metodu ispiranja azota i HRCT i na osnovu toga zaključili da postoji visoko prevalenca bolesti MDP u astmi, koja je registrovana kod 50-60% pacijenata nezavisno od težine bolesti i spirometrije. Ovu činjenicu treba imati na umu, uzimajući u obzir koliki klinički značaj može imati bolest MDP na svakodnevno lečenje astme.

**Procena i kontrola malih disajnih puteva**

Dijagnoza i praćenje bolesti MDP u astmi može biti veliki izazov obzirom na relativno lošu dostupnost ovih delova pluća. Zbog toga su prvi podaci dobijeni invazivnim metodama kao što su bronhoskopija ili patohistološka evaluacija nakon resekcije pluća (obično zbog nekog drugog, pridruženog oboljenja kod pacijenta sa astmom). Naravno da takve metode evaluacije nisu pogodne za svakodnevnu praksu, ali su nam pomogle da bolje razumemo prirodu ove bolesti (11). Sa druge strane, u svakodnevnoj praksi koristimo se funkcionalnim testovima i radiološkim tehnikama.

**(I)Patohistološke promene malih disajnih puteva kod pacijenata sa astmom.** Do danas ne postoji mnogo radova koji opisuju patološke promene u MDP kod pacijenata sa stabilnom astmom. Razlog za to je neophodnost invazivne dijagnostike, pa se podaci uglavnom dobijaju od materilaja sa autopsije nakon fatalnog napada astme. U takvim uzorcima patohistološkom slikom dominira ekstenzivna muko-inflamatorna eksudacija u lumenu malih i velikih disajnih puteva i hiperplazija peharastih ćelija (12). Postoji značajno zadebljanje zida bronhiola sa izraženom infiltratracijom zapaljenskih ćelija, pretežno eozinofilnim granulocitima (13). Obično je spoljašnji zid MDP glavno mesto inflamacije (eozinofilne infiltracije), a ona doseže sve do alveola i perivaskularnih prostora. Uloga surfaktanta u teškoj, fatalnoj astmi nije značajnije ispitivana, ali je moguće da upravo njegov gubitak dodvodi do kolapsa MDP (14).

Zanimljivo je da se promene kod pacijenata sa fatalnim, akutnim pogoršanjem astme ne mogu ekstrapolirati na pacijente sa teškim pogoršanjem koje se nije završilo fatalno (6). Patohistološke promene su najčešće u korelaciji sa fenotipom astme, pa se tako kod pacijenata sa non-Th2 inflamacijom u MDP dominantno nalaze neutrofilni granulociti, mešani granulociti ili paucigranulocitni infiltrati, a kod pacijenata sa Th2 posredovanom astmom eozinofili i T-limfociti. Ovi infiltrati zapaljenskih ćelija su u teškoj astmi izraženiji u periferim disajnim putevima nego u centralnim delovima pluća (15). U alergijskoj astmi, u odnosu na zdravu kontrolu, postoji značano povećanje broja mastocita, ali samo u perifernim disajnim putevima, dok nema značajne razlike u ukupnom denzitetu ovih ćelija u traheobronhijalnom stablu. U teškoj (alergijskoj) formi bolesti, u perifernim disajnim putevima dominiraju mastociti koji na svojoj površini imaju jako izraženu ekspresiju visoko-afinitetnog receptora za IgE (FceRI). Ekspresija ovih receptora je i do 40 puta veća u odnosu na zdravu populaciju, zbog čega mastociti imaju i do 500 puta više vezanog IgE na svojoj površini. Sve ovo ukazuje da alveolarne mast ćelije u nekontrolisanoj astmi imaju stečeni fenotip koji im omogućava da se potentno i lako aktiviraju u prisustvu alergena (16).

**(II). Funkcionalni testovi**. Prilikom procene funkcionalnost MDP treba imati na umu njihovu fiziologiju. Naime, povećanjem poprečnog preseka disajnih puteva od centralnih ka perifernim delovima pluća, smanjuje se brzina kretanja vazduha koje prelazi iz turbulentog u laminarno. Obzirom da je otpor kretanju vazduha inverzno proporcionalan četvrtom stepenu promera cevi kroz koji se kreće, svako smanjenje promera cevi dovodi do značajnog povećanja otpora. Zbog toga čak i male promene u dijametru velikih disajnih puteva dovode do značajnijeg poremećaja plućne fuinkcije koja se registruje konvencionalnim testovima. Promene u MDP se znatno teže detektuju obzirom da je ukupan poprečni presek ovih disajnih puteva veoma valik pa je i otpor stujanju vazduha mali. Bronhospazam koji nastaje u astmi je najčešće posledica kontrakcije glatkih mišića bronha, ali dijametr disajnih puteva može biti značajnije smanjen i zbog povećanja količine mukusa, zadebljanja zida bronha, infiltracije sluznice zapaljenskim ćelijama a u MDP dolazi i do gubitka alveolarnih veza (17).

**Spirometrijsko merenje** plućnih volumena i kapaciteta je najčešće korišćena metoda za procenu opstrukcije disajnih puteva. Forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (FEV1) je prihvaćen kao „zlatni standard“ u proceni funkcije pluća i koristi se u mnogim istraživanjima. Ipak, ovaj parametar mnogo bolje reflektuje abnormalnosti koje nastaju u velikim i srednjim disajnim putevima, dok se promene u MDP ne odražavaju na vrednosti FEV1, pa se ne mogu ni koristiti u njihovoj proceni.

Drugi značajan spirometrijski parametar je forsirani vitalni kapacitet (FVC). Vrednosti ovog parametra su manje zavisne od same opstrukcije disajnih puteva, a znatno više od hiperinflacije pluća koja nastaje kao posledica zarobljavanja vazduha i kolapsa MDP tokom forsiranog ekspirijuma. Hiperinflacija, koja opisuje povećanje ukupnog kapaciteta pluća (TLC – total lung capacity) odnosno povećanje volumena vazduha koji ostaje u plućima na kraju izdaha (na nivou rezidualnog volumena –RV) može biti (i) statička, ako se javlja u mirovanju i (ii) dinamička ukoliko se javlja pri fizičkom naporu. Zbog toga pad vrednosti FVC može ukazivati na povećanje TLC (tj. statičku hiperinflaciju pluća), ali ovaj parametar treba koristiti pažljivo u korelaciji sa ostalim parametrima plućne funkcije ili se mogu vršiti serijska merenja za dinamsku hiperinflaciju kada se beleži pad vrednosti FVC pri svakom narednom merenju. FVC je jako zavisan od uloženog napora pacijenta tokom izvođenja testa, pa je važno spirometrijska merenja izvediti po standardima evropskog respiratornog udruženja (18). Kao surogatni marker može se koristiti i razlika između sporog i forsiranog vitalnog kapaciteta (SVC vs FVC) koja ukazuje na kolapsibilnost MDP (19).

Odnos FEV1 i FVC (FEV1/FVC) se koristi kao pokazatelj opstrukcije disajnih puteva. U standarnim spirometrijskim merenjima pad vrednosti FEV1, uz očuvane vrednosti FVC dovode do sniženja odnosa FEV1/FVC što ukazuje na opstrukcije u velikim disajnim putevima (18).

Za procenu funkcije MDP može se koristiti FVC na nižim protocima, odnosno forsirani ekspiratorni protok koji se nalazi na 25-75% vitalnog kapaciteta (FEF25-75%) koji je manje zavistan od napora. Premda ovaj parametar bolje korelira sa odnosom FEV1/FVC (kao % predviđenih vrednosti) nego sam FVC, ova korelacija nije linearna obzirom da FEF25-75% pada mnogo strmije kod lake opstrukcije u odnosu na FEV1/FVC. Generalno gledano, opstrukcija u MDP može biti registrovana merenjem ovog parametra, ali pre nego što postoji pad FEV1 ili pad odnosa FEV1/FVC (20). Drugim rečima, sniženje FEF25-75% može biti prvi pokazatelj bolesti MDP, ali samo u slučaju da su vrednosti FEV1 uredne, jer je FEF25-75% u velikoj meri zavisan od FEV1 (sniženje FEV1 uvek dovodi i do sniženja FEF25-75%). Podaci dobijeni istraživanjem pacijenata sa teškom astmom (Severe Asthma Research Program) su pokazala lošu korelaciju niskih vrednosti FEF25-75% sa ostalim testovima kojima se meri zarobljavanje vazduha i disfunkcija MDP (20), a njegove vrednosti nisu bile ni u korelaciji sa inflamacijom disajnih puteva dokazanom bronhoskopijom (21). Takođe je važno istaći da serijska merenja FEF25-75% pokazuju veliku varijabilnost, zbog čega ovaj parametar ima malu pouzdanost (22).

**Bodipletizmografskim ispitivanjem plućne funkcije** MDP se procenjuju posmatranjem statičkog rezidualnog volumena (RV) i totalnog kapaciteta pluća (TLC). Povećanje RV nastaje kod kolapsa MDP tokom forsiranog ekspirijuma koje dovodi do zarobljavanja vazduha na periferiji pluća (hiperinflacije pluća). Obzirom da svako povećanje volumena vazduha u plućima dovodi do povećanja i TLC, ova dva parametra se najčešće posmatraju preko njihovog zajedničnog odnosa RV/TLC. Odnos RV/TLC varira sa godinama i polom, pa bi za tačnije merenje procenu trebalo vršiti na osnovu gornje granice limita (a ne samo na osnovu prostog odnosa RV/TLC) koja je mnogo preciznija. Povećanje RV/TLC preko gornje granice limuta (za mušku osobu starosti 20 godina izosi oko 135%) predstavlja prvi znak hiperinflacije pluća (3). Kao što je predhodno rečeno, odnos RV/TLC inverzno korelira sa FVC, pa ukoliko ne postoji direktnog merenja TLC i RV, FVC može biti surogatni marker hiperinflacije (23). Još jednom je potrebno naglasiti da predviđene vrednosti FVC podrazumevaju normalne vrednosti TLC, pa smanjenje FVC može biti manje od očekivanog za dato povećanje RV, zbog čega je FVC manje senzitivan parametar od RV (23). Odnos RV/TLC% pomaže u proceni stepena hiperinflacije pluća koja je definisana kao povećanje RV uz povećanje RV/TLC% pri normalnim ili povišenim vrednostima TLC.

**Ispranje azota metodom jednog udaha** meri koncentraciju azota nakon jedne inhalacije čistog kiseonika. Test omogućuje određivanje indeksa volumena zatvaranja (CV) koji reflektuje zarobljavanje vazduha zbog preranog zatvaranja MDP i znatno tačnije oslikava promene u MDP od spirometrijskog parametra FEF 25-50. Za određivanje regionalne heterogenosti ventilacije odnosno distinkciju promena koje nastaju u provodnoj vs. distalnoj acinarnoj zoni potrebno je načiniti test ispiranja azota sa više udaha (24).

**Frakcija izdahnutog azot oksida (FeNO)** može biti koristan neinvazivni biomarker Th-2 inflamacije disajnih puteva. Ipak, ako se želi proceniti inflamacija u donjim disajnim putevima, neophodno je ovaj uzorak tačno odvojiti od uzorka koji potiče iz gornjih disajnih puteva, zbog čega se NO meri na različitim ekspiratornim protocima (14). **Impulsnom oscilometrijom (IOS)** može se nezavisno meriti funkcija MDP (16), ali ovaj metod pokazuje velika rasipanja i potrebno ga je raditi u korelaciji sa ostalim testovima plućne funkcije.

**III.** V**isokorezolutni CT grudnog koša (HRCT)** koji se koristi za ispitivanje promena u distalnim partijama pluća može prikazati unutrašnji kalibar i zadebljanje zida bronhija, ali samo kod srednje velikih i velikih disajnih puteva (25). Stoga se promene u MDP procenjuju indirektno preko merenja regionalnog zarobljavanja vazduha. Tokom snimanja potrebno je zadržati vazduh na nivou RV, čime se dobija crno-beli mozaički uzorak koji predstavlja mesta sa kolabiranim disajnim putevima i normalnu arborizaciju pluća (25).

**Značaj bolesti MDP u svakodnevnoj kliničkoj praksi**

Danas postoji sve više dokaza da se disfunkcija i inflamacija MDP javlja kod određenih fenotipova astme, pa čak možda i da ih određuje.

U istraživanju Krafta i saradnika (26) kod pacijenta sa **noćnom astmom** je dokazano povećanje eozinofilnih granulocita i makrofaga u perifernim, MDP tokom ranih jutarnjih sati, dok u poslepodnevnim biopsijama nije bilo ove zapaljenske infiltracije. U sličnom istraživanju istog fenotipa astme dokazano je i povećenje otpora u MDP (merenja su izvršena pomoću „wedge“ klinastog bronhoskopa). Premda je otpor bio povišen tokom celog dana, u ranim jutarnjim satima zabeležen je signifikantan porast otpora (27). Ove studije se podržale koncept da disfunkcija MDP utiče na povećenje simptoma koji se javljaju tokom noći.

Kod pacijenata čije tegobe se vezuju za **fizički napor (naporom indukovana astma)** dolazi do pada FEV1 za više od 12% ubrzo naklon intenzivne vežbe (6-8 minuta). Uzrok nastanka ovog bronhospazma je hiperventilacija, a promene su uvek intenzivnije ukoliko je udahnuti vazduh suv i hladan. Kod ovih pacijenata postoji povećanje otpora u perifernim, MDP nakon provokacije sa hladnim, suvim vazduhom koje korelira sa metaholin-indukovanom BHR (28). Poremećaj koji nastaje u MDP dovodi do odloženog pražnjenja periferije i nastanka dinamske hiperinflacije tokom vežbanja (29).

**Pušenje cigareta** dovodi do pojave abnormalnosti u MDP zbog čega pušači sa astmom imaju mnogo brže propadanje plućne funkcije, više pogoršanja i mnogo češće loše kontrolisanu bolest, čak i kada se pridržavaju preporučenoj terapiji. Tačan mehanizam koji indukuje loše odgovor na lečenje nije poznat, ali se smatra da duvanski dim dovodi do smanjene osetljivosti na inhalatorne kortikosteroide. Primena inhalera koji oslobađaju velike čestice lekova kod ovih pacijenata je manje efikasna, obzirom da je depozicija lekova u perifernim disajnim putevima mala (30). Važno je istaći da je procenat pušača u populaciji pacijenata sa astmom je isti kao i u opštoj populaciji.

**Pogoršanja astme** utiču na kvalitet života, gubitak plućne funkcije i remodelovanje astme, a predstavljaju i budući rizik za nastanak novog pogoršanja (31). Ove pacijente bi smo mogli svrstati u poseban fenotpip čestih egzacerbatora (2), obzirom da učestalost pogoršanja može biti različita kod pacijenata koji imaju sličnu plućnu funkciju ili težini bolesti. Sa druge strane, kod svih čestih egzacerbatora postoji disfunkcija MDP koja se može verifikovati patološkim vrednostima volumena zatvaranja (CV/VC) i kapaciteta zatvaranja (CC/TLC) (2), kao i povećana reaktivnost perifernih disajnih puteva. Zarobljavanje vazduha se može videti u svim stadijumima astme, ali je znatno češće kod težih oblika bolesti (32).

 **Loše kontrolisana astma** se javlja kod više od 50% pacijenata. Razlozi za to su mnogobrojni, a kao najznačajniji mogu se navesti nedostatak adherence, loša upotreba inhalera i nelečeni komorbiditeti. U studiji Andersson-a i saradnika (33) upoređivani su pacijenti sa nekontrolisanom astmom koji su lečene ICS u odnosu na one lečene sa ICS u kombinaciji sa LABA i u odnosu na pacijente koji imaju dobru kontrolu bolesti. Premda biopsije dobijenih iz centralnih partija nisu pokazale bitnije razlike, znatna razlika je dobijena u perifernim biopsijama. Naime, pacijenti sa nekontrolisanom astmom su imali znatno više mastocita sa pozitivnim receptorom za IgE i znatno više vezanog IgE za mastocite u distalnim disajnim putevima u komparaciji sa pacijentima koji su imali dobru kontrolu bolesti. Takođe, kod ovih pacijenata je uočen i povećan inflamatorni odgovor udružen sa Th2 limfocitima u MDP kao i veći stepen BHR (33).

**Depozicija leka u MDP**

Uzimajući u obzir da je disfunkcija MDP prisutna u većini kliničkih fenotipova astme, za postizanje dobre kontrole astme neophodno je lečiti i kontrolisati inflamaciju MDP. Da bi smo to mogli da postignemo, potrebno je lek dostaviti na mesto željenog dejstva, što nije bilo moguće ostvariti u dovoljnoj količini kod upotrebe inhalera koji emituju velike čestice lekova. U studiji Berry-ja i saradnika (34) ispitivani su pacijenti sa maksimalnom dozom ICS (beklometazon 2000 mcg) na koraku 4 lečenja astme koji su imali nekontrolisanu astmu i značajnu inflamaciju u distalnim delovima pluća (merenu FeNO i određivanjem broja eozinofila u BAL-u). Kao odgovor na inflamaciju istraživači su duplirali dozu ICS mesec dana, ali to nije dovelo do njenog smanjenja što ih je navelo da posumnjaju da terapija ne doseže do distalnih delova pluća. To su dokazali primenom oralnih kortikosteroida (Pronison 30 mg/dan) u trajanju od dve nedelje koji je doveo do značajnog smanjenja inflamacije. Primena inhalera koji emituju velike partikule leka, obezbeđuje da se u plućima deponuje najviše 20% emitovanih čestica, dok je 80% izgubljeno ili čak uzrok razvoj lokalnih i sistemskih neželjenih efekata. Stoga je u poslednjoj deceniji uložen veliki napor kako bi se popravila efikasnost depozicije leka i omogućila njihova penetracija u MDP (< 2mm).

Različiti inhaleri emituju partikule leka različitih veličina (Tabela 1). Zbog potrebe za uniformnim izražavanjem, Globalno udruženje za astmu i Svetska alergološka organizaciju su objavile manifest o značaju malih disajnih puteva u astmi i hroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća (35). Prema ovom manifestu partikule leka manje od 5 μm se nazivaju “velike partikule”, dok se “male partikule” definišu kao čestice čija veličina (obično <2 μm) omogućava njihovu depoziciju u periferiji pluća u većoj količini nego što je to moguće postići primenom velikih partikula.

Globalno posmatrano, većina uređaja koja koriste suvi prah emituje velike čestice. Merno dozni inhaleri (MDI) koji kao potisni gas imaju suspenziju HFA (hidrofluoroalkana) imaju veće partikule od MDI koji imaju HFA - soluciju kao potisni gas. Ispitivanja plućne depozicije monokomponentih lekova sa malim partikulama koje se osobobađaju pMDI sa HFA solucijom (Ciclesonide-CIC i Beclomethasone dipropionate-BDP) pokazuju perifernu depoziciju u plućima (u odnosu na ukupnu plućnu depoziciju) od 42-56% (36). Kombinovani aerosol malih partikula (oko 1,5 µm) preko pMDI HFA-solucije BDP/formoterola pokazuje da se oko jedna trećina leka deponuje u MDP a dve trećine u velikim (u odnosu na ukupnu plućnu depoziciju) (37). Isto važi i za novi DPI uređaj (38) koji osobađa male parikule BDP/formoterola. Suprotno tome, inhaleri koji emituju velike partikule leka pokazuju malu depoziciju lekova u distalnim, perifernim partijama pluća.

Huchon i saradnici su u 6-mesečnoj studiji pokazali da lečenje sa malim partikulama kombinacije ICS/LABA (HFA pMDI BDP/formoterol) kod 645 pacijenata sa srednje-teškom do teškom astmom signifikantno poboljšava kontrolu bolesti u poređenju sa grupom koja je lečena velikim partikulama leka koristeći odvojene inhalere sa hlorofluorokarbonom (chloro­fluorocarbon - CFC) pMDI (CFC-BDP i CFC-formoterol). Doza ICS se može uspešno smanjiti pri upotrebi inhalera sa malim partikulama bez pogoršanja kontrole bolesti (39).

U studiji koja je ispitivala 378 pacjenata sa astmom predhodno lečenih visokim dozama DPI-FP/Salm (1,000/100 μg dnevo), kod pacijenata koji su imali dobru kontrolu bolesti predhodna dva meseca,lečenje je nastavljeno sa HFA-solucijom pMDI BDP/Form (400/24 μg dnevo) u trajanju od 6 meseci. Poređena je efikasnost u odnosu na plućnu funkciju i na kontrolu bolesti koja je bila ista, a kontrola astme se održala u preko 90% pacijenata u obe grupe. Važno je napomenuti da je tokom 6 meseci terapije, kumulativna srednja doza ICS bila signifikantno niža u grupi lečenoj malim partikulama pMDI BDP/formoterol (57.7 mg) u poređenju sa velikim partikluama DPI-FP/salmeterol (75.4 mg).

U studiji Batemana i saradnika (40) koji su ispitivali smanjenje doze OCS kod pacijenata lečenih inhalerima koji oslobađaju male partikule CIC aerosola (u dozi od 640 mcg i 1280 mcg) pokazano je da primena malih partikula leka omogućava redukciju doze OCS za 47% (CIC 640 mcg) i 63% (CIC 1280 mcg). Osim toga, kod 30% pacijenata je bilo moguće potpuno ukinuti OCS.

****

**Studije iz stvarnog života**

Primena inhalera koji emituju male partikule lekova bila je ispitivana i u studijama realnog života. Inicijalna primena malih partikula aerosola HFA-slolucija BDP u komparaciji sa inicijalnom primenom flutikazon proprionata - FP (HFA-suspenzija ili DPI) tokom godiine dana (41) pokazuje da su oba tretmana dovela do dobre kontrole astme kod 80% pacijenata uz slični stopu egzacerbacija, ali su pacijenti lečeni malim partikulama primili signifikantno nižu srednju dozu ICS u komparaciji sa grupom lečenom FP. Ispitivanje koje je sprovela Italijanska grupa autora u velikoj studiji preseka koja je obuhvatila 1,380 pacijenata je pokazala da lečenje malim partikulama HFA solucije BDI/Formoterol dovodi do signifikantno veće kontole astme merene Astma kontrol testom (ACT) u komparaciji sa grupom lečenom Budesonid/Formoterol (76% vs 69%) i sličnu kontrolu u komparaciji sa pacijentima lečenim FP/Salmeterol (71% kontrolisanih) (42) uz znatno nižu isporučenu srednju dozu ICS. Popov je pokazao da primena malih partikula HFA-solucije BDP/Formoterol aerosola dovodi do značajnijeg popravljanja kvaliteta života, plućne funkcije i inflamatornih markera u odnosu na subgrupu koja je lečena sa velikim parikulama leka. (43), dok je Brus­selle pokazao da se korist od primene malih partikla ostvariju i u subpopulaciji pušača, koja je obično izostavljena iz studija o astmi, a kojih u realnom životu zastupljeni u jednakom procentu kao i kod pacijenata koji nemaju astmu (44).

**Bezbednost**

Količina inhaliranog leka koja se deponuje u plućima (ukupna plućne depozicija) određuje njegovu kliničku efikasnost. Za ICS postoji dozno zavisni odgovor koji dostiže svoj plato na nivou 800-1000 BDP ili ekvivalenta iznad kojeg povećanjhe doze ne dovodi do značajnijeg kliničkog poboljšanja, ali može dovesti do značajnijeg porasta sistemskih ili lokalnih neželjenih efekata (45). Zbog toga treba voditi računa da se postigne najbolji klinički odgovor bez ili sa minimalnim neželjenim reakcijama na lek. U odnosu na karakteristike aerosola, lekovi sa malim partikulama imaju malu oralnu depoziciju i veću ukupnu plućnu depoziciju (46). Studije pokazuju poboljšanje bezbedonosnog priofila za lokalne i sistemske neželjene efekte pri upotrebi malih partikula aerosola u komparaciji sa velikim (47). U Huchon-ovoj studiji (48) inhalacija malih partikula HFA-BDP/formoterol (400mg/24mg /dan) je dovela do signifikantno nižeg nivoa jutarnjeg urinarnog kortizola u poređenju sa velikim partikulama CFC – BDP (1000 mg/dan ) i CFC-formoterola (24 mg/ dan) pri čemu je postignuta statistički značajno bolja kontrola astme. Ranije opisane studije takođe pokazuju da primena malih partikula kombinovanih ICS/LABA omogućuje isti nivo efikasnosti kao i kombinacija ICS/LABA velikih partikula, ali pri nižim dozama lekova.

**Zaključak**

Postizanje dobre kontrole astme zahteva lečenje svih delova traheobronhijalnog stabla, a inflamacija koja je pristna u MDP ne može se adekvatno kontrolisati primenom inhalatorne terapije sa velikim partuikulama leka ili zahteva znatno više doza lekova. Danas više ne možemo govoriti da deo pluća koji zauzima 98% ukupnog volumena i pripada MDP odgovara „tihoj zoni pluća“. Zahvaljujući novim tehnologijama sposobni smo da lečimo celo traheobronhilano stablo i ovu prednost treba koristiti kod pacijenata fenotipom malih disajnih puteva i kod pacijenata sa lošom kontrolom astme.

**Index skraćenica**

BHR -bronhijalna hiperreaktivnost

MDP- mali disajni putevi

FEV1- Forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi

HRCT- kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije

FVC- forsirani vitalni kapacitet

FEF 25-75%- forsirani ekspiratorni protok nakon 25-75% forsiranog vitalnog kapaciteta

 FEV1/FVC Tifnoov indeks

RV – rezidualni volumen

TLC - totalni plućni kapacitet’

FeNO – frakcija izdahnutog azot oksida

IOS – impulsna oscilometrija