

A kislégutak érintettsége asztmában: diagnózis és kezelés

Dr. Brugós László

Debreceni Egyetem Klinikai Központ Tüdőgyógyászati Klinika

Bevezetés

Az asztma heterogén betegség, melynek hátterében rendszerint krónikus légúti gyulladás zajlik. Tünetei (sípoló légzés, köhögés, nehéz légzés és mellkasi feszülés) időben és a súlyosságukat illetően jelentős változékonyságot mutatnak. Ezekhez társulhat a kilégzési obstrukció.

Jóllehet az asztma kórmechanizmusának kutatásában, a betegség diagnosztikájában és farmakoterápiájában jelentős eredményeket értünk el, az asztma kontrollja továbbra sem megfelelő. A jelenség okait számtalan tanulmány elemezte. Randomizált klinikai és való élet vizsgálatok eredményei szerint az asztmás betegek több mint fele (53,5%) nem jól kontrollált, és a kontroll minősége az elmúlt 5 év alatt sem javult lényegesen. A GOAL vizsgálatban *Bateman és munkatársai* rendszeres inhalációs kortikoszteroid (ICS) + hosszú hatású béta-agonista (LABA) (szalmeterol/flutikazon) adása mellett 1 év után csak az asztmások 41%-ánál érték el a teljes kontrollt, pedig a résztvevők 89%-ánál megfelelő volt a terápiahűség¹. A FACET vizsgálat post-hoc analízise szerint ICS/LABA (800 µg budeszoid/24 µg formoterol) kezelés mellett 1 év után csak a betegek 62%-a érte el a teljes kontrollt².

Ha a személyre szabott terápia elvei szerint próbálunk fenotípusokat és endotípusokat azonosítani, akkor a *nem megfelelően kontrollálható asztma* jól körülírható fenotípusa lehet ennek a heterogén betegségnek. Számos tényező nehezíti az asztmakontroll elérését. Ide sorolhatók a komorbiditások (pl. rhinosinusitis, reflux-betegség), a környezeti allergének és irritánsok (pl. gombaspórák, háziporlatka, pol-

len, cigarettafüst), az elhízás, az asztma/COPD overlap szindróma, a pszichés zavarok és a nem megfelelő terápiahűség. Mindenképpen ide sorolandó még a *kislégúti asztma* fenotípusa is, melynek jellemzője a disztális légutakban zajló folyamatos gyulladás, és az ennek következtében kialakuló diszfunkció, ami hozzájárulhat az elégtelen asztmakontrollhoz. Ez a fenotípus egyre nagyobb figyelmet kap, mert ismereteink gyarapodnak a korábban csendes, néma területként számontartott régióról³.

A kislégutak jelentősége

A légutak kettős osztódásokkal ágazódnak el a tracheától (1. generáció) kiindulva egészen az alveolusokig (23. generáció), és eközben a konduktív légutakból (1–16. generáció) átalakulnak gázcserét ellátó területté (17–23. generáció). A gázcserét biztosító, nagyjából az alveoláris régióknak megfelelő terület összterülete mindössze 250 gramm, a teljes felülete pedig 75 m².

A légutak legnagyobb ellenállást kifejtő szakasza a közepes átmérőjű bronchusok régiója, ami a 2–5. osztódás között található. Egészségesekben azért nem a 2 mm-nél kisebb átmérőjű, kislégutakként ismert területen alakul ki nagyobb ellenállás (mint ahogyan az várható lenne), mert a kislégutak száma és összkeresztmetszete ezen a légúti szakaszon jelentősen megnő, így ez normális körülmények között nem járul hozzá a légúti ellenállás fokozásához. A hatalmas összkeresztmetszetet adó kislégutakban a levegő sebessége belégzéskor nagyon lecsökken, és élettani körülmé-

nyek között a ventiláció által mozgatott térfogat alkalmas a gázcsere. Kóros körülmények között azonban (pl. asztma esetén) a kislégutak beszűkülnek, és a légúti ellenállás jelentősen megnő (az ellenállás a hörgő sugarának a negyedik hatványával fordított arányban nő).

Krónikus gyulladás esetén a tüdő kettős vér-ellátása – a pulmonális és a bronchiális érhálózat – jelentősen megnöveli a tüdő keringését. Asztma esetén a légúti obstrukció diffúzan alakul ki, de nem teljesen homogéne az egész tüdőben, ezért a légzőegységek ventilációja egyenetlen lesz és károsodik, a ventiláció/perfúzió aránytalansága hypoxaemiához vezet.

Korábbi szövettani vizsgálatok igazolták, hogy az asztma nemcsak a nagy és a közepes légutak betegsége, hanem a kislégutakban is zajlik, és mostanra az is általánosan elfogadott, hogy asztma esetén elsősorban a kislégutak kórfolyamatai hozzák létre a légúti áramláskorlátozottságot. A kislégúti diszfunkció súlyos asztmás betegeknél egyértelmű, de egyre több bizonyíték utal arra, hogy a kislégutak mérsékelten súlyos és enyhe asztmában is érintettek. A kislégutak gyulladását és működési zavarát éjszakai asztma, terhelés kiváltotta asztma és allergiás asztma esetén is igazolták.

A kislégutak folyamatos diszfunkciója az alkalmazott inhalációs kezelés ellenére is fennáll. Enyhe perzisztens asztmában impulzus oszcillometriával igazolták, hogy a kistrészecskés ICS csökkenti a légúti rezisztenciát. Az eddigi való élet vizsgálatok igazolták a kistrészecskés ICS+LABA kezelés eredményességét az asztma 3–5. súlyossági lépcsőjében, és azt, hogy a kislégúti gyulladás hosszú távú csökkentésével az asztmakontroll elérhető⁴⁻⁷.

Perez és munkatársai a kislégúti diszfunkciót vizsgálták mérsékelten súlyos és súlyos asztmás, szignifikáns proximális légúti obstrukció nélküli, klinikailag stabil betegeknél, akiknek az FVC és FEV₁ értéke is normális volt⁸. A kislégúti obstrukció jelenlétét a kell-értékhez viszonyított egy vagy több kóros érték (FRC, RV, RV/TLC, FEF_{25-75%}, FEF_{50%}, SVC-FVC>10%) jelenlétével igazolták. A vizsgált 441 asztmás beteg közel felénél normális volt a FEV₁ és a FEV₁/FVC, 52%-uknál hiperinflációt (kóros FRC, RV vagy RV/TLC érték) észleltek, míg disztális légúti obstrukciót csak a betegek 15%-ánál tudtak kimutatni (kóros FEF_{25-75%} vagy

FEF_{50%} alapján). Azoknál az asztmás betegeknél, akiknél proximális obstrukció nélkül fennálló kislégúti obstrukciót találtak, nem volt összefüggés a kislégúti obstrukció, az anamnézis, az asztmakontroll és a gyógyszerhasználat között. A vizsgálat eredményei szerint az ICS+LABA kombinációval kezelt, normális FEV₁ és FEV₁/FVC értékeket mutató asztmások 50%-ánál lehetett kimutatni kislégúti obstrukciót, ami arra utal, hogy ennek a zavarnak a jelenléte nagymértékben alulértékelt.

Busacker és munkatársai kimutatták, hogy súlyos asztma esetén gyakrabban fordulnak elő légcsapdák azoknál az atópiás, gyakrabban sürgősségi kórházi ellátásra, lélegeztetésre szoruló betegeknél, akiknél transzbronchiális biopsziával a disztális légutakban eozinofilsejtes gyulladás igazolható⁹.

Kalliola és munkatársai impulzus oszcillometriával vizsgálták a kóros kislégúti funkciókat súlyos gyermekkori asztma esetén¹⁰. A mért értékek rosszabbak voltak a terhelés indukálta asztmát is mutató gyermekeknél, és azoknál, akik több rövid hatású béta-agonistát használtak, mint a mérsékelten súlyos vagy a terhelés indukálta asztma nélküli asztmásoknál. Mindez arra utal, hogy asztmás betegeknél a kislégúti diszfunkció már gyermekkorban megjelenik.

A kislégutak érintettsége gyakori, de ezt a rutin légzésfunkciós vizsgálatok normális értékei miatt gyakran figyelmen kívül hagyjuk. A nem megfelelő asztmakontrollt a nem felismert kislégúti érintettségén kívül az ebbe a légúti szakaszba elégtelen mennyiségben lejutó inhalációs szerek hatásának *hiánya* is magyarázhatja.

Kjellberg és munkatársai 196 felnőtt asztmás betegnél vizsgálták a kislégúti diszfunkciót, és azt 78%-uknál ki is tudták mutatni¹¹. A kislégúti diszfunkcióhoz kapcsolódó paraméterek közül az alacsony FEV₁ értéket, a dohányzást és a 4% feletti eozinofilsejt számot emelték ki, és ennek alapján jól körülírtak egy kislégúti diszfunkcióval járó asztma fenotípust. Hangsúlyozták, hogy az asztmás légutak „memóriája” még egy szerénynek mondható dohányzási anamnézist sem felejt el. Nehezítette a munkájukat, hogy a kislégúti obstrukció mérését jelentősen korlátozza a terület inhomogenitása, az olyan részek, ahol az áramlás növekedett, mert ezek zavarják a mérések precizitását.

1. táblázat: Non-invazív vizsgálatok a kislégutak állapotának mérésére¹²

spirometria	FVC, FVC/SVC, FEV ₃ , FEV ₆ , FEF ₂₅₋₇₅
pletizmográfia	RV/SVC, DL _{CO} , R _{aw}
egy légvételes nitrogénkimosás	CV, CC
több légvételes nitrogénkimosás	Sacinar, Sconduct
forszírozott oszcillációs technikák	R5-R20, X5, Ax, F _{res}
kilégzett nitrogén-monoxid	FVC/SVC
bronchiális provokációs teszt	AMP
hosszasan indukált köpet	a késői fázis frakciói
nagy felbontású komputertomográfia	légcsapdák

Az eddigi vizsgálati adatok (1. táblázat) alapján kijelenthető, hogy az asztmás betegek kétharmadánál a kórmechanizmusban a perifériás légutak is érintettek¹². A jövőben követéses vizsgálatokkal kell meghatározni, mennyire hatékony ennek a betegcsoportnak a kezelése a kislégutakba lejutó kistrészecskés inhalációs gyógyszerkészítményekkel. Mivel az asztma minden súlyossági fokán a betegek jelentős hányadánál mutatható ki a kislégúti diszfunkció, és a klinikai gyakorlatban nem zárható ki egy adott beteg kislégúti érintettsége, ezért érdemes a légutak teljes hosszának a kezelésére törekedni. A kislégutak diszfunkciója kifejezetten súlyos, nehezebben kezelhető és nagymértékben instabil asztma esetén. A súlyos, visszatérő rohamokkal járó, gyakran exacerbáló asztma esetén fokozott légúti elzáródást írtak le a kislégutakban, ami a *nehezen kezelhető asztma* fenotípusra jellemző. A klinikusok kevesebb figyelmet fordítanak az enyhe és a mérsékelt súlyos asztmára, ahol a 2. és 3. súlyossági

lépcsőn alkalmazott terápia ellenére is ki lehet mutatni a kislégutak diszfunkcióját, ami a nem megfelelő asztmakontroll oka lehet ezekben az esetekben.

A kislégutak gyógyszerei

Berry és munkatársai igazolták, hogy ha a kislégúti gyulladás perzisztál és az asztma nem kontrollált, akkor indokolt minél előbb elkezdni a disztális tüdőregiók hatékony kezelését¹³. Asztmás betegeiknél a GINA 4. súlyossági lépcsőjének megfelelő inhalációs kezelés mellett is magasabb alveoláris nitrogén-monoxid (NO) szintet, a bronchoalveoláris mosófolyadékban pedig magasabb eozinofilsejt számot észleltek. A kutatók az ICS dózist egy hónapig megduplázták, és amikor ennek hatására sem csökkent az NO szintje, felvetették annak a lehetőségét, hogy a hagyományos inhalációs eszközök nem képesek a perszisztens kislégúti gyulladás kezeléséhez szükséges gyógyszer hatékony bejutá-

2. táblázat: Különböző inhalációs eszközök átlagos szemcseméretei¹⁴
(MMAD: tömegarányos átlagos aerodinamikai átmérő)

Inhalációs eszköz	Hatóanyag	MMAD (µm)
szárazporbelégző	flutikazon-propionát	5,4
szárazporbelégző	budezonid	4,0
szárazporbelégző	mometazon-furoát	3,7
szárazporbelégző (Turbuhaler®)	budezonid/formoterol	3,09/3,3
szárazporbelégző (Diskus®)	flutikazon-propionát/szalmeterol	3,57/3,54
adagolószelepes belégző (HFA szuszpenzió)	flutikazon-propionát/szalmeterol	2,7
adagolószelepes belégző (HFA szuszpenzió)	flutikazon-propionát	2,4
szárazporbelégző	beklometazon-dipropionát/formoterol	1,5
adagolószelepes belégző (HFA oldat)	beklometazon-dipropionát/formoterol	1,5
adagolószelepes belégző (HFA oldat)	flunizolid	1,2
adagolószelepes belégző (HFA oldat)	beklometazon-dipropionát	1,1
adagolószelepes belégző (HFA oldat)	ciklezonid	1,1

tására. Ezután a betegeket két hétig orális szteroiddal kezelték, aminek a hatására az NO szint szignifikánsan csökkent. Ez alátámasztotta azt a hipotézist, miszerint a hagyományos inhalációs készítmények nem jutnak el a kislégúti gyulladás helyére.

A különböző inhalációs eszközök eltérő méretű gyógyszerzemcséket adnak le, de a legtöbb hagyományos készülék nagyobb szemcseméretet bocsát ki (2. táblázat)¹⁴. A szárazporbelégzők általában nagyobb gyógyszerészecskéket adnak le, mint az adagolószelepes gyógyszerbelégzők, ez utóbbi kategórián belül pedig a hidrofluoroalkán hajtógázzal oldatot képező hatóanyagokból kisebb részecskeméretű aeroszol keletkezik, mint a szuszpenziókból. Kiszecskés aeroszolnak számít az a gyógyszerpermet, amiben a részecskék tömegarányos átlagos aerodinamikai átmérője (mass median aerodynamic diameter, MMAD) 2 µm alatti. A klinikumban a legtöbb hagyományos inhalációs eszközzel viszonylag csekély tüdődepozíció érhető el, a legjobb esetben is a belégzett gyógyszernek csupán 10–30%-a jut le a tüdőbe. A leadott dózis nagyobbik része nem éri el a tüdőt, lenyelve az emésztőrendszerbe kerül, majd onnan felszívódva a keringésbe jut, és hozzájárulhat a szisztémás mellékhatásokhoz.

A szemcseméret a legfontosabb fizikai tulajdonság, ami befolyásolja a belégzett hatóanyag tüdődepozícióját és regionális megoszlását a centrális és a disztális légutak között. Az újabb inhalációs eszközök kisebb átmérőjű gyógyszerészecskéket adnak le alacsonyabb sebesség mellett, és ezzel lényegesen nagyobb, 30–50% körüli tüdődepozíciót érnek el. Az aeroszolban jelentősen megnőtt a 2 µm alatti hatóanyagzemcsék aránya, ami lehetővé teszi a gyógyszer hatékony lejuttatását a tüdő perifériájára.

Kiszecskés vagy nagyreszecskés aeroszolt válasszunk?

Számos vizsgálat eredménye utal arra, hogy a kiszecskés aeroszol hatékonyan javítja az asztmás kislégutak diszfunkcióját és csökkenti az itt zajló gyulladást³. Kérdés azonban, hogy ez együtt jár-e az asztmakontroll és az életminőség javulásával. Egészen konkrétan: jár-e bármilyen előnnyel az, ha az asztmás betegnek kiszecskés aeroszolt adunk nagyreszecskés helyett?

Randomizált klinikai vizsgálatokban és való élet vizsgálatokban egyaránt keresték a választ erre a kérdésre. Eredményeik alapján elmondható, hogy a kiszecskés aeroszolt generáló eszközök:

- klinikai vizsgálatokban nagyreszecskés inhalációs eszközökkel összehasonlítva hasonlóan hatékonyak a döntően a nagylégutakra jellemző légzésfunkciós paraméterek (FEV₁ és PEF) tekintetében, és jobbak a teljes tüdőről információt adó FVC esetén³;
- alacsonyabb napi ICS dózis mellett hatékonyak³;
- a való élet vizsgálatokban jobb asztmakontrollt és jobb életminőséget biztosítanak⁴⁻⁷.

Az asztmakontroll klinikai vizsgálatokban

Több randomizált klinikai vizsgálat mérte fel a kis- és a nagyreszecskés ICS monoterápia hatékonyságát. Összehasonlították a kisebb (1,1 µm) és a nagyobb (2,7 µm vagy 4,0 µm) szemcseméretű ICS és ICS+LABA kombinációk hatását többnyire enyhe és mérsékelt súlyos, de kisebb esetszámmal súlyos asztmában is^{3,14}.

Egyértelműen jó hatás mutatkozott a kislégúti diszfunkciót jelző paraméterekben, ez azonban a nagylégutakra vonatkozó légzésfunkciós értékekben nem volt megfigyelhető. A mellékhatások száma és a rohamoldó szerek használata szignifikánsan csökkent. A kontrollcsoportban, nagyreszecskés ICS kezelés mellett a vizelet kortizolszintjének szupresszióját észlelték. Kiemelendő még az NO szint és az eozinofilek szám csökkenése, ami a hatékony gyulladáscsökkentést jelzi. Ezeket az értékeket a kilégzés késői fázisában és az indukált köpetből mérték, ami a kislégutak állapotának javulására utal. Kiszecskés ICS monoterápia mellett javult az asztmakontroll.

Az inhalációs kortikoszteroid dózisának csökkentése

Az asztmás beteg gondozása során fontos, hogy a kontrollvizsgálatok alkalmával a stabil beteg állapotát rendszeresen újraértékeljük, és lehetőség szerint 3–6 hónap után alacsonyabb terápiás lépcsőre lépünk vissza, hogy elkerüljük a magas ICS dózisok folyamatos használatát. Ez a dóziscsökkentő manőver megvalósítható nagyreszecskés ICS készítményről kiszecskés

kés készítményre való áttéréssel anélkül, hogy közben az asztmakontroll romlana. A kistrészecskés ICS orális szteroiddal kezelt asztmás betegeknek is lehetővé teszi a szteroid fenntartó adagjának csökkentését. Kistrészecskés gyógyszerbelégző használatkor a kumulatív ICS dózis szignifikánsan alacsonyabb volt, mint nagyrészecskés készítmény esetén¹⁴.

Az asztmakontroll elérése való élet vizsgálatokban

A klinikai vizsgálatok és a való élet vizsgálatok közötti eltérés nagyjából 94%, mivel a való élet vizsgálatokban résztvevő asztmásoknak csak 6%-át lehetne bevásztani a klinikai vizsgálatokba. Ez kérdésessé teszi, hogy a gyakorlatban mennyire alkalmazhatók a randomizált klinikai vizsgálatok eredményei. Néhány való élet vizsgálatban adagoláscsökkentő gyógyszerbelégzővel adott kistrészecskés beklometazon-dipropionát (BDP) monoterápiával jobb asztmakontrollt és hasonlóan alacsony exacerbációs rátát lehetett elérni, mint nagyrészecskés ICS aeroszollal¹⁴. A való élet vizsgálatok egy részében szükséges lenne néhány megtévesztő tényező korrekciója, mert vannak olyan vizsgálatok, melyekben nem egyértelműek a definíciók és nem egyértelmű a végpontok meghatározása.

Müller és munkatársai adagoláscsökkentő gyógyszerbelégzővel adott kistrészecskés BDP/formoterol és száraporinhalátorral bejuttatott nagyrészecskés ICS/LABA hatását hasonlították össze⁵. Kistrészecskés aeroszol esetén szignifikánsan nagyobb mértékben javultak a nappali tünetek, csökkent a rohamoldó szer használata, jobb volt az asztmakontroll, nagyobb mértékben javult az életminőség, és eközben alacsonyabb volt a napi ICS dózis. Ha nagyrészecskés ICS-ről áttértek kistrészecskésre, akkor két hónapon belül szignifikáns életminőség-javulást értek el.

A jól reagáló betegek (ún. „top responderek”) külön alcsoportot képeznek. Náluk az egyes markerek – például az FVC, ami a légcsapadék jelenlétét jelzi, a kilégtett levegő hőmérséklete, ami a kislégúti gyulladásra utal, vagy a vér eozinofilsejt száma és a C-reaktív protein – szignifikánsan javuló tendenciát mutatnak.

Price és munkatársai által végzett REACH vizsgálat szerint nagyrészecskésről kistrészecskés készítményre áttérve hasonló vagy alacsonyabb ICS dózis mellett sem romlott az asztmakontroll, ami az asztma ellátási költségét és a mellékhatásokat egyaránt csökkentette⁶.

Hatékonyság és biztonságosság

Régi tapasztalat, hogy az ICS adagjának emelésekor bizonyos dózis felett már nincs szignifikáns állapotjavulás, csak a mellékhatások kockázata nő. A nagyobb adagban adott ICS bejut a keringésbe, és szisztémás mellékhatáso-

kat okoz. Emellett lokális mellékhatások (rekedtség, valamint oropharingeális és gastroesophageális candidiasis) is jelentkeznek. A klinikus egyik fő feladata, hogy a legnagyobb hatást érje el a legkevesebb mellékhatás mellett, ami természetesen függ az ICS farmakológiai tulajdonságaitól, a dózistól, az inhalációs eszköz tulajdonságaitól és az aeroszol jellemzőitől is. Kistrészecskés készítmény esetén kisebb a száj-garatúri depozíció és nagyobb a tüdődepozíció, ami javítja a terápiás hatást. A kistrészecskés ICS készítménnyel nagyobb gyulladáscsökkentő hatás érhető el, aminek a lehetséges magyarázata az, hogy a hatóanyag korábban el nem foglalt receptorokhoz kötődik a kislégutakban. A kortikoszteroidok farmakológiai és farmakokinetikai tulajdonságai eltérőek. Fontos hangsúlyozni, hogy a BDP és a ciklezonid prodrug, amit a tüdőben lokális észteráz enzimek aktiválnak. A kistrészecskés ICS készítmények biztonságossága lokálisan és szisztémásan egyaránt nagyobb¹⁴.

A kislégúti betegség szisztémás kezelése

Az orális és a parenterális gyulladáscsökkentő kezelés a proximális és a disztális légutakat egyaránt eléri. Az így bejuttatott hatóanyagok esetén azonban nagyobb a szisztémás biohasznosulás és komolyabb a mellékhatások kockázata, mint inhalációs bevétel esetén, ezért csak kevesen vizsgálták a kislégúti gyulladást, illetve ezen keresztül áttelelesen az asztmakontrollt befolyásoló hatásukat.

Kraft és munkatársai enyhe asztmás betegek négyhetes montelukaszt (10 mg/nap) kezelése során szignifikáns javulást észleltek a disztális légutakat jellemző légzésfunkciós paraméterekben a placebohoz képest, és ez korrelált az asztmás tünetek javulásával¹⁵.

Zeidler és munkatársai enyhe és mérsékelt súlyos, szteroiddal még nem kezelt asztmásoknál ugyancsak négyhetes montelukaszt (10 mg/nap) kezelés után HRCT vizsgálatot végeztek, és a disztális légutakban lényegesen kevesebb regionális légcsapadékot figyeltek meg, mint a placebo csoportban¹⁶.

Fritscher és munkatársai enyhe asztmásokat 3 héten át inhalációs flutikazon-propionát (FP) és montelukaszt kombinációval kezelték, majd ezután a kiindulási értékhez képest csökkent alveoláris NO szintet mértek, bár ez nem volt szignifikáns és nem is járt együtt a tünetek javulásával¹⁷. Azonban azoknál a betegeknek, akiknél a montelukaszt kezelést FP nélkül folytatták, az alveoláris frakcióban az NO ismét emelkedett, ami arra utal, hogy a montelukaszt nem hatott a kislégúti gyulladásra.

Yasui és munkatársai egy keresztezett vizsgálatban ICS+LABA kombinációval kezelt, stabil asztmásoknak

2 hónapon keresztül napi 450 mg pranlukasztot adtak, majd kimosási periódus után az eredeti terápiával folytatódott a vizsgálat¹⁸. A pranlukaszt hozzáadása szignifikánsan csökkentette az alveoláris NO szintet, és javította az asztmakontrollt.

Az omalizumabot parenterálisan adják súlyos asztmás betegeknek a terápiás guideline 5. lépcsőjében. Bár az asztmára jellemző tápoldatban inkubált, izolált humán hörgőszakaszokkal végzett *ex vivo* vizsgálatokban kimutatták, hogy az omalizumab a disztális légutakban a specifikus és a nem specifikus bronchiális hiperreaktivitást egyaránt képes blokkolni, a kislégúti diszfunkcióra kifejtett hatásai kapcsán a betegek megfigyelésével nyert *in vivo* adatok még nem állnak rendelkezésünkre¹⁹⁻²⁰.

Következtetések

Az asztma esetén fennálló kislégúti diszfunkció egyértelmű kórélettani bizonyítékait és a klinikailag jól körülírható *kislégúti asztma* fenotípust ismerve, az asztmás beteggel való találkozásakor mindenképpen törekednünk kell a kislégutak kezelésére. További vizsgálatokra van szükség annak alátámasztására, hogy a disztális légutak kezelése kistrészecskés készítményekkel a nagyrészecskés készítményekhez képest egyértelmű előnyökkel bír a klinikai hatékonyság és az asztmakontroll tekintetében, azonban egyre több ezt igazoló adatot publikálnak. Az innovatív farmakológiai technológiák birtokában képesek vagyunk inhalációs hatóanyagokat eljuttatni specifikus tüdőterületekre, és ha ezt módszertanilag összekapcsoljuk a disztális tüdőrégiót vizsgáló legújabb képalkotó módszerekkel és kórélettani mérési technikákkal, akkor közvetlenül vizsgálhatjuk, milyen előnyökkel jár a kislégutak kezelése. Izgalmas pillanatok ezek, érdemes odafigyelni: a tüdő csendes zónája most végre hallathatja a hangját. ■

A cikk megjelenését a Chiesi Hungary Kft. támogatta.

Irodalom

- Bateman ED, Bousquet J, Keetch ML, et al. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007; 29: 56-62.
- O'Byrne PM, Naya I, Källén A, et al. The role of increasing the dose of an inhaled corticosteroid compared to adding a long acting beta2-agonist in achieving asthma control. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175: A188.
- Usmani OS, Singh D, Sinola M, et al. The prevalence of small airways disease in adult asthma: A systemic literature review. *Respir Med* 2016; 116: 19-27.

- Allegra L, Cremonesi G, Girbino G, et al. PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group. Real-life prospective study on asthma control in Italy: cross-sectional phase results. *Respir Med* 2012; 106: 205-214.
- Müller V, Gálffy G, Eszes N, et al. Asthma control in patients receiving inhaled corticosteroid and long-acting beta2-agonist fixed combinations. A real-life study comparing dry powder inhalers and a pressurized metered dose inhaler extrafine formulation. *BMC Pulm Med* 2011; 11: 40.
- Price D, Thomas M, Haughney J, et al. Clinical and cost effectiveness of switching asthma patients from fluticasone-salmeterol to extra-fine particle beclomethasone-formoterol: a retrospective matched observational study of real-world patients. *Prim Care Respir J* 2013; 22: 439-448.
- Terzano C, Cremonesi G, Girbino G, et al. PRISMA (PRospective Study on asthMA control) Study Group. 1-Year prospective real life monitoring of asthma control and quality of life in Italy. *Respir Res* 2012; 13: 112.
- Perez T, Chanez P, Dusser D, et al. Small airway impairment in moderate to severe asthmatics without significant proximal airway obstruction. *Respir Med* 2013; 17: 1667-1674.
- Busacker A, Newell JD Jr, Keefe T, et al. A multivariate analysis of risk factors for the air-trapping asthmatic phenotype as measured by quantitative CT analysis. *Chest* 2009; 135(1): 48-56.
- Kalliola S, Malmberg LP, Pelkonen AS, et al. Aberrant small airways function relates to asthma severity in young children. *Respir Med* 2016; 111: 16-20.
- Kjellberg S, Houtz BK, Zetterström O, et al. Clinical characteristics of adult asthma associated with small airway dysfunction. *Respir Med* 2016; 117: 92-102.
- Usmani OS. Small airways dysfunction in asthma: Evaluation and management to improve asthma control. *Allergy Asthma Immunol Res* 2014; 6(5): 376-388.
- Berry M, Hargadon B, Morgan A, et al. Alveolar nitric oxide in adults with asthma: evidence of distal lung inflammation in refractory asthma. *Eur Respir J* 2005; 25: 986-91.
- Usmani OS. Small-airway disease in asthma: pharmacological considerations. *Curr Opin Pulm Med* 2015, 21: 55-67.
- Kraft M, Cairns CB, Ellison MC, et al. Improvements in distal lung function correlate with asthma symptoms after treatment with oral montelukast. *Chest* 2006; 130: 1726-1732.
- Zeidler MR, Kleerup EC, Goldin JG, et al. Montelukast improves regional airtrapping due to small airways obstruction in asthma. *Eur Respir J* 2006; 27: 307-315.
- Fritscher LG, Rodrigues MT, Zamel N, et al. The effect of montelukast on exhaled nitric oxide of alveolar and bronchial origin in inhaled corticosteroid-treated asthma. *Respir Med* 2009; 103: 296-300.
- Yasui H, Fujisawa T, Inui N, et al. Impact of add-on pranlukast in stable asthma; the additive effect on peripheral airway inflammation. *Respir Med* 2012; 106: 508-514.
- Berger P, Scotto-Gomez E, Molimard M, et al. Omalizumab decreases nonspecific airway hyperresponsiveness in vitro. *Allergy* 2007; 62: 154-161.
- Matsuno O, Komori C, Hang Y, et al. Effectiveness of omalizumab in a patient with severe asthma, low serum IgE level, and lack of sensitized allergens induced by oral steroid therapy: the usefulness of impulse oscillation for assessment of omalizumab therapy. *J Asthma* 2012; 49: 839-842.