

Bronhiaalastma kui väikeste hingamisteede haigus

Maire Vasar¹, Mari Kivivare² – ¹TÜ lastekliinik, ²TÜ Kliinikumi lastekliinik

bronhiaalastma, põletik, väikesed hingamisteed, astma ravi

Tänapäeval käsitletakse bronhiaalastmat kui põletikulist haigust, kusjuures põletikuline protsess lokaliseerub nii tsentraalsetes hingamisteedes kui ka väikestes bronhides ja kopsu parenhüümis. Viimastel aastatel tehtud uuringud näitavad, et põletik perifeersetes hingamisteedes on astma patogeneesi tähtsaimaks lüliks, põhjustades väikeste bronhide limaskestast kahjustust ja obstruktsiooni. Seetõttu tuleb astma varajane ravi suunata põletikureaktsiooni pärssimisele kogu hingamisteede ulatuses. Artiklis on tutvustatud lähemalt väikeste hingamisteede funktsionaalse uurimise võimalusi ja uusi ravistrateegiaid astma korral.

Bronhiaalastma (BA) on üks levinumaid respiratoorse süsteemi haigusi, mille esinemissagedus arenenud riikides üha suureneb. Paari viimase aastakümne jooksul tehtud uuringud on veenvalt tõestanud, et BA on hingamisteede krooniline põletikuline haigus, millele on iseloomulik bronhide limaskestast infiltratsioon põletikurakkudega (aktiveeritud T-lümfotsüüdid, nuumrakud, eosinofiilid ja makrofaagid). Kuni praeguse ajani on BAd käsitletud eelkõige tsentraalsete hingamisteede haigusena. Ka autopsiamaterjali uuringud üle saja aasta tagasi toetasid seda seisukohta. Väikeste hingamisteede uurimise raskuse tõttu on just seda osa kopsudest hoopis vähem detailselt uuritud kui suuri hingamisteid. Ka kopsufunktsiooni standardtestid ei ole ilmselt piisavad muutuste hindamiseks väikestes hingamisteedes. Uued mitteinvasiivsed kopsukoe visualiseerimise meetodid ja immuunhistokeemilised uuringud näitavad üsna selgelt, et astma puhul esineb põletik lisaks suurtele ja keskmise suurusega hingamisteedele ka väikestes hingamisteedes ning kopsu parenhüümis. Järgnevas ülevaates on tutvustatud uuemaid uuringuid astma kui väikeste hingamisteede haiguse kohta.

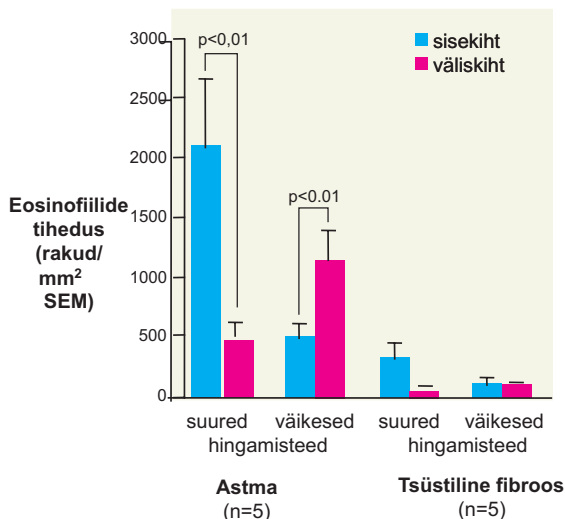
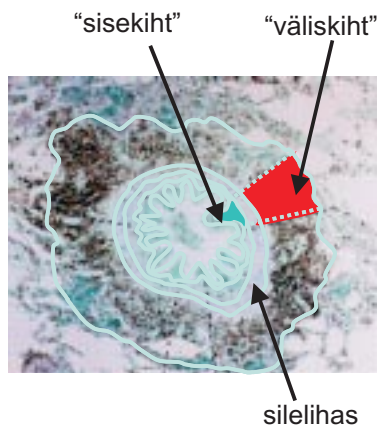
Väikesed hingamisteed

Väikesteks hingamisteedeks nimetatakse bronhe, mille diameeter on alla 2 mm. Väikesed bronhid

algavad bronhiaalpuu seitsmendast-kaheksandast hargnemisjärgust ning nad moodustavad umbes 80% kogu hingamisteede pinnast. Tervetel isikutel moodustavad väikesed hingamisteed ainult 10% kogu hingamisteede takistusest (1). Seetõttu nimetatakse väikesi hingamisteid ka "vaikseks tsooniks", kuna õhupeedus neis kutsus esile vaid väheseid muutusi hingamisfunktsiooni tava-pärastes testides. Nimetatud piirkonnas on spetsiifiliste füsioloogiliste parameetrite mõõtmine raskendatud ja *in vivo* tehtud uuringud on põhjustanud väikeste hingamisteede alahindamist. Astma varasemates uuringutes peeti väikeste hingamisteede rolli kliiniliselt "vaikseks", hilisemad uuringud ei ole seda aga kinnitanud (2).

Patomorfoloogiline leid

Fiiberoptilise bronhoskoobiga võetud endobronhiaalse biopsia materjali uuringud võimaldavad hinnata astmapuhust põletikku eelkõige suurtes hingamisteedes. Perifeersetest hingamisteedest rutiinse fiiberoptilise bronhoskoobiga bioptati võtta ei saa. Kudede uuring *post mortem*, transbronhiaalse biopsia materjali ja kirurgiliselt resetseeritud kopsukoe uuringud viitavad kindlalt ulatusliku põletiku olemasolule väikeste hingamisteede limaskestas (3, 4). Peamise morfoloogilise muutusena iseloomustab BAd T-lümfotsüütide ja



Joonis 1. Eosinofiilide regionaalne variatsioon hingamisteedes astma ja tsüstilise fibroosi korral (Haley järgi, Am J Respir Crit Care Med 1998; 158:565–72).

aktiveerunud eosinofiilide hulga suurenemine kõikjal hingamisteedes. Siiski on astma puhul aktiveerunud eosinofiilide arv väikestes hingamisteedes märkimisväärselt suurem kui suurtes hingamisteedes (5). Uuringutulemused viitavad sellele, et eosinofiilne infiltratsioon perifeersetes hingamisteedes korreleerub astma raskusega (5, 6). Eosinofiilide suurenenud hulk väikestes hingamisteedes ja kopsuparenhüümis on leidnud kinnitust ka histokeemilistes uuringutes (5). Huvitav on märkida, et eosinofiilid paiknevad hingamisteede eri osade erinevates koekihtides. Väikestes hingamisteedes esineb eosinofiile ja CD45+-rakke rohkem "väliskihis" (silelihaste ja alveoolide vahel). Suurtes hingamisteedes on eosinofiilide ja T-rakkude tihedus suurem "sisemises kihis" (basaalmembraani ja silelihaste vahel) (7). Selline põletikurakkude lokaliseerimine astmahaige hingamisteedes on haiguspetsiifiline, kuna samalaadset leidu ei esine näiteks tsüstilise fibroosi korral (vt jn 1).

T-rakkude kuhjumine ja eosinofiilide aktivatsioon väikestes hingamisteedes annab alust arvata, et nimetatud piirkonnal on astma patogeneesis võtmeroll. Eosinofiilide erinev paiknemine erineva läbimõõduga hingamisteedes võib mõjutada inhaleeritavate põletikuvastaste ravimite toimet,

kuna ravimi penetratsioon ei pruugi olla täielik. Sügavamal kudedes paikneva põletiku tõhusaks raviks on teoreetiliselt vaja inhaleeritava ravimi suuremaid annuseid, et ravim jõuaks sihtmärgkudedesse. Igatahes on realselt inhaleeritava ravimi kontsentratsioon suurem tsentraalsetes hingamisteedes võrreldes perifeersetes hingamisteedega (8).

Välise hingamise funktsionaalsed uuringud

Kliinilises tavakasutuses olevad välise hingamise funktsionaalsed uuringud väljendavad enam suurtes hingamisteedes toimuvaid protsesse. Seega ei pruugi muutused neis testides peegeldada väikeste hingamisteede tegelikku patoloogilist seisundit (9). BA raskusastme objektiivseks hindamiseks kasutatakse FEV₁ (forsseeritud ekspiratoorne sekundimaht) ja PEF₁ (ekspiratoorne tippvool). Samas ei korreleeru nimetatud parameetrid mitte alati haiguse raskusega (10). Näiteks võib mitme kliiniliselt olulise tunnuse osas (päevaste astmasüptomite skoor, astmast tingitud öiste ärkamiste arv, β₂-agonistide ehk astmahoo ravimite kasutamise sagedus, elukvaliteet ja astma ägenemiste esinemissagedus) ilmned märkimis-

väärne paranemine, kuigi FEV_1 muutused on suhteliselt väikesed (11). Kliiniliste näitajate paranemine võib olla tingitud muutustest väikestes hingamisteedes (obstruktsiooni vähenemine), mis aga FEV_1 väärtustes ei kajastu. Sarnane halb korrelatsioon on ka PEFi ja astmasümptomite vahel (11).

Põletikuprotsessi tõttu väikestes hingamisteedes suureneb perifeersete hingamisteede takistus. Wagner oma tööühmaga leidis, et isegi kergekujulise astma korral esineb perifeersetes hingamisteedes seitsmekordne resistentsuse kasv võrreldes tervete isikutega. Seejuures ei erinenud nende kahe grupi hingamisfunktsiooni näitajad oluliselt (12). Astmahaigetel intrabronhiaalse rõhu otsesel mõõtmisel kateeter-mikromanomeetriga ilmnes resistentsuse suurenemine perifeersetes hingamisteedes enam kui tsentraalsetes hingamisteedes (13). Nimetatud uuringutest järeldati, et perifeersed hingamisteed on oluliseks õhuvoolu obstruktsiooni kohaks sõltumata kroonilise obstruktsiooni patogeneesist.

Lisaks perifeerse takistuse suurenemisele on astmaatikutel võrreldes tervete isikutega märkimisväärselt vähenenud $FEF_{25-75\%}$ (forsseeritud ekspiratoorne vool, kui välja on hingatud 25–75% vitaalkapatsiteedist) väärtused. Samas FEV_1 ja FVC (forsseeritud vitaalkapatsiteet) väärtused võivad olla normilähedased (12). Selle alusel võiks $FEF_{25-75\%}$ pidada palju tundlikumaks parameetriks väikestes hingamisteede funktsiooni ja läbimõõdu hindamisel. Patsientidel, kelle haigus on kaugemale arenenud ning obstruktsiooni-episoodid esinevad sageli või on püsivama iseloomuga, on $FEF_{25-75\%}$ mõõtmine väikestes hingamisteede haaratuse määramiseks väiksema väärtusega. Neil patsientidel on õhuvoolu takistumise korral alumistes hingamisteedes võimalik selliste alade kujunemine kopsus, kus täieliku obstruktsiooni tõttu tekib õhupeetus ning mille tagajärjel langeb FVC ja suureneb kopsude residuaalmaht (RV). Kuna $FEF_{25-75\%}$ on seotud FVCga, siis võib FVC oluline langus anda tegelikust suuremaid $FEF_{25-75\%}$ väärtusi. Seega, kui väikestes

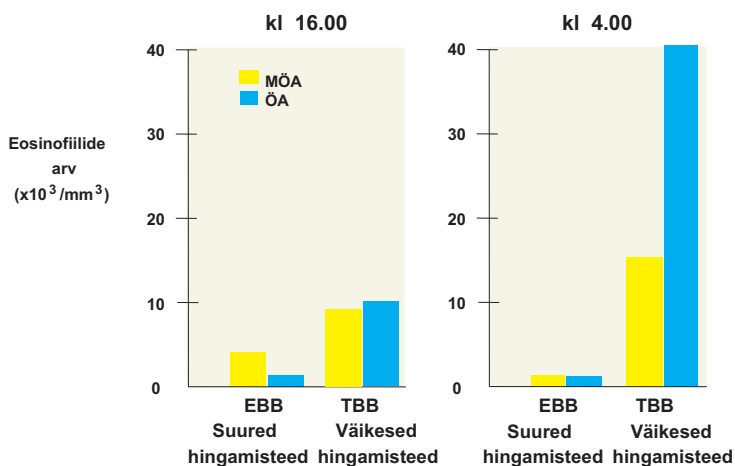
hingamisteede seisundi hindamiseks kasutatakse voolu-mahu parameetreid, tuleb arvesse võtta nii FVC kui ka $FEF_{25-75\%}$ väärtusi. Kuigi $FEF_{25-75\%}$ iseloomustab teatud määral väikestes hingamisteede funktsiooni, peab enamik uurijaid seda näitajat siiski mittespetsiifiliseks, kuna see parameeter ei anna hinnangut ainult väikestes hingamisteede haaratusele.

Seetõttu otsitakse uusi tundlikke füsioloogilisi teste (ühekordselt sissehingatud lämmastiku eliminatsioon või õhu ja heeliumi mahu võrdlus voolu-mahu lingul), mis annaksid informatsiooni väikestes hingamisteede haaratuse kohta. Kuigi eespool nimetatud meetodid on tundlikumad, pole nad siiski küllalt spetsiifilised väikestes hingamisteede funktsiooni mõõtmiseks, sest tulemused võivad samuti olla mõjutatud suurtest hingamisteedest.

Kompuutertomograafia

Kahjuks ei võimalda kõik nüüdisaegsed radioloogilised uuringud visualiseerida distaalseid hingamisteid. Kopsu kompuutertomograafia abil saab hinnata ainult 200–300 μm läbimõõduga anatoomilisi detaile. Seega ei ole kompuutertomograafiline uuring adekvaatne meetod väikestes hingamisteede visualiseerimiseks. Ainult suure lahutusvõimega kompuutertomograafia (*high-resolution computed tomography*, HRCT) abil on võimalik täpsemalt vaadelda kopsu peenstruktuure ning demonstreerida väikestes hingamisteede morfoloogilisi muutusi, mis on seotud nende düsfunktsiooniga ja mis on liiga vähesed, et neid hinnata teiste tavaliste hingamise funktsionaalsete uuringutega (14). Oluline on, et HRCT võimaldab hinnata mitteinvasiivselt väikestes hingamisteede struktuuri ja funktsiooni ning määrata *in vivo* ravimi depositsiooni (15).

HRCT abil võib leida muutusi ka nn suluhupiirkondades (suletud õhukambriid ehk õhulõksud), mille teke kaasneb väikestes hingamisteede obstruktsiooniga. Hinnates HRCTga väikesed hingamisteid hingamispeetuse ajal, ilmneb kopsuparenhüüm kompuutertomogrammil laigulise alana, mida nimetatakse mosaiik-



Joonis 2. Põletik väikestes hingamisteedes öiste ja mitteöiste sümptomitega astmahaigetel (Krafti järgi, *Am J Respir Care Med* 1996;154:1505–1510. EBB – endobronhiaalne biopsia; TBB – transbronhiaalne biopsia; MOA – mitteõine astma; ÕA – õine astma.

perfusiooniks. Evansi ja kaasautorite arvates on tegemist reflektorse vasokonstriksiooniga hüpoventileeritud kopsuosades (16). Võrreldes tervete isikutega esineb astma keskmise raskusega vormide puhul suuri mosaiikperfusiooni ja õhusulustuse alasid (17).

Õhusulustatust saab kvantitatiivselt hinnata, analüüsides kopsuhõrenduste kõverat (*lung attenuation curve*, LAC) residuaalmahu juures. LAC nihe vasemale (tiheduse vähenemine) on iseloomulik õhusulustuse suurenemisele. Nimetatud muutused tekivad kergekujulise astmaga patsientidel pärast metakoliini inhalatsiooni isegi siis, kui FEV₁ ei ole oluliselt muutunud, ning need viitavad perifeersetes hingamisteede hüperreaktiivsusele. LAC nihe paremale (tiheduse suurenemine) peegeldab seevastu õhusulustuse vähenemist ja vastab väikeste hingamisteede läbimõõdu suurenemisele.

Õhusulustatuse olemasolu on seega paremini hinnatav HRCT-uuringuga kui hingamise funktsionaalsete testidega (17). Sellest tulenevalt võib HRCT anda kasulikku informatsiooni, mida tavakasutuses olevad hingamise funktsionaalsed uuringud ei väljenda.

Õine astma ja väikesed hingamisteed

Uuringud astmahaigetel on näidanud, et põletikuline reaktsioon hingamisteedes on intensiivsem öösel (18). Põletikurakkude suurenenud hulka on kirjeldatud bronhoalveolaarse lavaaafi (BAL) vedelikus öiste ja mitteöiste sümptomitega astmahaigetel. Neutrofiilide ja eosinofiilide hulga kasvu täheldati just varahommikul kella 4 ajal, kusjuures pärastlõunasel ajal oli põletikurakkude tase sarnane nii öiste kui mitteöiste sümptomitega astmahaigetel (vt jn 2) (19).

Öiste astmasümptomitega patsientidel on leitud rakulist infiltratsiooni, eosinofiilide ja CD4⁺-lümfotsüütide arvu kasvu enam perifeersetes hingamisteedes ja alveoolides kui proksimaalsetes hingamisteedes (19). Uuringute põhjal on alust arvata, et on öiste astmahoogudega patsiente, kes saavad ravi inhaleeritava kortikosteroididga (IKS), kuid kellel ravile vaatamata püsib alveolaarne põletik. Tekib küsimus, miks inhaleeritavad põletikuvastased ravimid ei suuda toimida selles astma seisukohalt nii olulises piirkonnas? Põhjuseks võib olla nii puudulik ravimi kohaletimetamine kui ka ravi käigus tekkida võiv omandatud lokaalne steroidresistentsus (20).

Koormusest tingitud astma ja väikesed hingamisteed

Koormusest tingitud astma või koormusest tingitud bronhospasm on tavaline nähtus ja ilmneb umbes 90% astmahaigetest, kes pole eelnevalt ravi saanud (21). Olemasolevate uuringute alusel ilmneb, et hingamisteede jahtumist ja/või kuivamist esilekutsuvad tegurid on õhuvoolu takistuse tekkepõhjuseks, kuna need kutsuvad esile hingamisteede ahenemist. Kaminsky uuringus oli koormusest tingitud astmaga patsientidel suurenenud hingamisteede perifeerne resistentsus kokkupuutel jaheda ja kuiva õhuga, suurenenud resistentsus korreleerus hästi hingamisteede hüperreaktiivsusega (22). Uurijad järeldasid, et nendel patsientidel on perifeersetes hingamisteede osalus ventilatsioonis teatud määral vähenenud. Kuna bronhiaalne hüperreaktiivsus on astma oluline sümptom, on tehtud mitu tööd, kus on püütud leida, kas põletik väikestes hingamisteedes põhjustab ka hingamisteede suurenenud tundlikkust. Arvatakse, et bronhiseinte paksenemine distaalsetes hingamisteedes ning krooniline põletik süvendavad silelihaste kontraheerumist kokkupuutel bronhospasmis esilekutsuvate teguritega (4).

Väikeste hingamisteede remodelleerumine

Lisaks põletikule toimuvad perifeersetes hingamisteedes remodelleerumisprotsessid ehk struktuursed muutused (epiteeli lagunemine, bronhiseina paksenemine, silelihaste ja näärmete hüpertroofia, põletikurakkude infiltratsioon) (23). Põletikust tingitud hingamisteede struktuursed muutused võivad olla füsioloogiliselt olulisema tähtsusega väikestes distaalsetes hingamisteedes kui suurtes proksimaalsetes hingamisteedes (4). Uuringutes kerge ja keskmise raskusastmega astma puhul on leitud bronhiseinte paksenemist sisemises kihis ning põletikku väikestes hingamisteedes. Need muutused olid silmatorkavamad juhtudel, kus haigus raskenes või põhjustas fataalseid ägenemisi (4). Seetõttu on hoopis olulisem ravi põletiku varases faasis, et vältida remodelleerumisprotsesse, hingamisteede fibroosi ja pöördumatute

kahjustuste teket kopsudes. Väikesed põletikulised hingamisteed võivad olla ka põletikumediaatorite reservuaariks, kust mediaatorid liiguvad astsendeeruvalt mööda bronhe ja põhjustavad suurtes hingamisteedes haigusnähte.

Inhaleeritavate kortikosteroidide toime väikestes hingamisteedes

Praegusel ajal on astmaravi nurgakiviks inhaleeritavad kortikosteroidid. Kuigi IKSide efektiivsus ja ohutus on paljudes uuringutes kinnitust leidnud, ei ole siiski selge nende terapeutiline toime väikestesse hingamisteedesse. Teadusuuringuid on raskendanud ka kopsude anatoomilisi detaile eristavate uurimismeetodite puudumine (raskus eraldada füsioloogiliselt distaalseid ja tsentraalseid hingamisteede).

Kuna põletikulised ja struktuuralsed muutused hõlmavad kõiki hingamisteede, on selge, et põletikuvastane ravi peab olema suunatud nii suurtele kui väikestele hingamisteedele, et põletikunähud taanduksid kogu bronhiaalpuu ulatuses. Siiski pole kõik doseeritud aerosoolid ja pulberinhalaatorid efektiivsed spetsiifiliselt deponeeruvate ravimite viimiseks perifeersetesse hingamisteedesse (19). Isotoobiga märgistatud aerosooli kasutades on näidatud, et inhaleeritav ravim jõuab suhteliselt rohkem keskmistesse kui väiksematesse hingamisteedesse (9). Samas on teada, et hingamisteede läbimõõdu vähenemine mõjutab oluliselt inhaleeritava ravimi biosaadavust ja vähendab selle perifeerset jaotumist (23). Teoreetiliselt on inhaleeritava ravimi biosaadavuse vähenemist võimalik ületada annuse suurendamise ja jaotumise parandamisega. Ka õhupetuse esinemine astma korral piirab inhaleeritavate ravimite jõudmist põletikulisel piirkondal, eriti väikestesse hingamisteedesse. Kasutades klorofluorokarboon-propellendiga (*chlorofluorocarbon*, CFC) inhalaatoreid, jõuab ka optimaalse inhaleerimistehnika korral vaid 10% ravimist alumistesse hingamisteedesse, kusjuures enamik ravimist sadestub neelus (24). Kasutatud ülevaatekirjanduse põhjal võib väita, et inhaleeritav

kortikosteroidravi pärsib põletikku küll proksimaalsetes hingamisteedes, kuid efekt perifeersetes hingamisteedes ei ole nii hea (23). Seetõttu võib kroonilise astmaga haigel vaatamata ravile IKSiga esineda märkimisväärne põletik väikestes hingamisteedes ning astmasümptomite püsimine. Põletiknähtude püsimine kopsude perifeerias võib põhjustada aga fibroosi kujunemist ja püsivat väikeste hingamisteede obstruktsiooni hilisemas haigusstaadiumis (25).

Üheks meetodiks, mille abil on püütud probleemist üle saada, on muuta propellenti ja seega partiklite suurust. On leitud, et partiklid läbimõõduga 3–5 µm sadestuvad suurtes ja keskmistes hingamisteedes ning väikestesse hingamisteedes jõudmiseks peaks partiklite läbimõõt olema 1,5–3 µm. Uuringutulemused näitavad, et uuemad hüdrofluoroalkaan-propellendiga (*hydrofluoroalkane*, HFA) kortikosteroidaerosoolid jõuavad paremini kopsude perifeeriasse kui CFC-aerosoolid. Standardsetes CFCga mõõdetud annustega inhalaatorites on 70% partiklitest suuremad kui 5 µm (25). HFA kasutamine on võimaldanud partikli suurust vähendada – HFA-BDP (budesoniiddipropionaadi) puhul on saavutatud läbimõõduks 1,1 µm (15). Viimane omakorda on võimaldanud parandada ravimi jõudmist kopsudesse – ligikaudu 60% BDPst jõuab kopsudesse HFA-propellendi kasutamisel (15). HFA-BDP manustamise korral on astmahaigetel isegi väikse ravimiannusega vähem astma ägenemisi võrreldes CFC-BDP inhalaatori kasutamisega (26). Nimetatud uuringud kinnitavad hüpoteesi, et väikestele hingamisteedele suunatud ravi võimaldab vähendada haiguse ägenemisi. HRCT-skannimine näitas veenvalt, et HFA-kortikosteroidaerosooli kasutamine on väikeste hingamisteede funktsiooni suhtes efektiivsem kui sama annust sisaldava CFC-kortikosteroidaerosooli kasutamine ning kõige tõenäolisemalt on see tingitud ravimi paremast jõudmisest kopsude perifeeriasse väiksemate aerosoolipartiklite tõttu (15). Samas võib parem ravimi deponerumine kopsudesse suurendada ravimi imendumist kopsudest verre ehk

bioaadavust. Kuigi kortikosteroidid toimivad põletikumarkeritesse sõltuvalt annusest, on suuremad annused (800–1600 µg päevas) seotud neerupealiste funktsiooni halvenemisega ja terapeutilise indeksi vähenemisega (4). Pulberinhalaatorite kasutamine on samuti parandanud ravimi jõudmist kopsudesse, kuid ka doseeritud pulberinhalaatorite kasutamisel täheldatakse suurt individuaalset varieeruvust ravimi jõudmisel perifeerisesse hingamisteedesse, sõltudes patsiendi inspiratoorsest õhuvoolu kiirusest ja inhalaatori mehhaanikast (27). Vaatamata uute HFA-propellendiga IKSide ja pulberinhalaatorite kasutamisele võib siiski esineda kitsa valendikuga või suletud hingamisteid, mis piiravad ravimi tungimist perifeerisesse hingamisteedesse isegi parimate vahendite ning õige inhalatsioonitehnika kasutamisel.

Kas oralse/süsteemse ravi tagasitulek?

Väikeste partiklitega aerosoolide kasutamine ei ole ainus võimalus tänapäeva astmaravis. Leukotrieenireseptorite antagonistid (LTRA) on haiguspetsiifilise toimemehhanismiga uude ravimiklassi kuuluvad ravimid, mida manustatakse oralselt. Tsüsteinüülleukotrieenid on lipiidised mediaatorid, mis vabanevad arahhidoonhappe metabolismil ning neil on oluline osa astma patogeneesis (28). Süsteemsel manustamisel jõuavad LTRAd suurte ja väikeste hingamisteedeni, samuti teiste süsteemset haigusest mõjutatud organiteni. Nimetatud ravimid on näidanud head efekti kliiniliselt ja parandanud väikeste hingamisteede funktsiooni nii täiskasvanute kui ka laste puhul (29). Patsientide rahulolu uuringute põhjal eelistatakse lihtsamat raviskeemi, tableti võtmist inhalaatori kasutamisele ja seetõttu järgitakse ravi paremini suukaudse kui inhaleeritava ravi korral (23). Suukaudne ravi võimaldab samal ajal ravida kaasuvaid allergilisi seisundeid, näiteks allergilist riniiti ja atoopilist dermatiiti.

Teiseks näiteks uutest ravisuundadest on anti-IgE kasutamine astma puhul. On näidatud, et anti-IgE süsteemsel manustamisel plasma IgE tase langeb ja astmasümptomid taanduvad. Inimese rekombi-

nantsed monoklonaalsed antikehad, mis moodustavad komplekse vaba IgE-ga, blokeerivad IgE seondumise nuumrakkude ja basofiilidega, vähendavad ka eosinofiilide infiltratsiooni hingamisteedes (30). Preparaadi intravenoosne manustamine mõõduka ja raskekujulise allergilise astmaga patsiendile leevendas sümptomeid platseebost efektiivsemalt ning võimaldas inhaleeritava ja suukaudse kortikosteroidravi annuseid olulisel määral vähendada. Ravi, kuigi süsteemne, oli ka hästi talutav ja põhjustas vähe kõrvaltoimeid (30).

Arendamisel on teisedki põletikuvastased ravimid – spetsiifilised tsütokiinide antagonistid, T-rakkude inhibiitorid, selektiivsed indutseeritavad lämmastikoksiidi süntaasi inhibiitorid ja isegi otse geenidele suunatud ravitaktika nagu DNA-vaktsiinid.

Kasutatud ülevaatekirjanduse põhjal on astmaravi tulevikusuunaks süsteemset manustatavat ravimite, millel on vähe kõrvaltoimeid ning mis on suunatud spetsiifiliselt haiguse patogeneesile. Ideaalne on, kui ravim jõuaks väikeste hingamisteedeni ja mõjutaks ka haigusspetsiifilisi mediaatoreid. Praegu on selle suuna ainukeseks esindajaks Eestis LTRA, kuid peagi on oodata teistegi ravimite esiletõusmist.

Kokkuvõte

Kaasaegne arusaam defineerib astmat põletikulise haigusena. Seejuures, nagu kinnitavad uuemad uurimused, laieneb põletikuprotsess distaalsemate kopsuosadenigi. Põletikureaktsioon ja patofüsioloogilised muutused just väikestes hingamisteedes on astma patogeneesi võtmerolliks. Kahjuks ei ole ükski meetod hetkel piisavalt adekvaatne väikeste hingamisteede funktsiooni hindamisel ning see ongi põhjastanud nimetatud hingamisteede osatähtsuse alahindamist. BA ravi peab olema suunatud nii suurtele kui ka väikestele hingamisteedele, et saavutada põletiku maksimaalne supressioon kogu hingamisteede ulatuses. Kontrolli saavutamine põletikureaktsiooni üle väikestes hingamisteedes on eriti oluline eelkõige varases haigusstaadiumis. Uued ravimirühmad, kus ravimid jõuaks ka väikestesse hingamisteedesse ja haigusspetsiifiliste mediaatoriteni, on näiteks leukotrieenireseptorite antagonistid, anti-IgE ja tsütokiinide antagonistid. Oodata on teisi uusi ravistrateegiaid. Astmaravi tulevik keskendub ilmselt haigusspetsiifilistele mediaatoritele, jõudmaks optimaalsete ravitulemusteni.

Kirjandus

1. Macklem PT, Mead J. Resistance of central and peripheral airways measured by a retrograde catheter. *J Appl Physiol* 1967;22:395–401.
2. Tulic MK, Christodouloupoulos P, Hamid Q. Small airway inflammation in asthma. *Respir Res* 2001;2:333–9.
3. Kraft M, Djukanovic R, Wilson S, Holgate ST, Martin RJ. Alveolar tissue inflammation in asthma. *Am Resp Crit Care Med* 1996;154:1505–10.
4. Martin RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109:S447–60.
5. Carroll N, Cooke C, James A. A distribution of eosinophils and lymphocytes in the large and small airways of asthmatics. *Eur Respir J* 1997;10:292–300.
6. Synek M, Beasley R, Frew AJ, et al. Cellular infiltration of the airways in asthma of varying severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;154:224–30.
7. Haley KJ, Sunday ME, Wiggs BR, et al. Inflammatory cell distribution within and long asthmatic airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:565–72.
8. Esmailpour N, Hogger P, Rabe KF, et al. Distribution of inhaled fluticasone propionate between human lung tissue and serum *in vivo*. *Eur Respir* 1997;10:1496–9.
9. Howarth PH. What is the nature of asthma and where are the therapeutic targets? *Respir Med* 1997;91:2–8.
10. Stahl E. Correlation between objective measures of airway calibre and clinical symptoms in asthma: a systemic review of clinical studies. *Respir Med* 2000;94:735–41.

11. Teeter JG, Bleecker ER. Relationship between airway obstruction and respiratory symptoms in adult asthmatics. *Chest* 1998;113:272-7.
12. Wagner EM, Liu MC, Weinmann GG, Permutt S, Bleecker ER. Peripheral lung resistance in normal and asthmatic subjects. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:584-8.
13. Yanai M, Sekizawa K, Ohrui T, Sasaki H, Takishima T. Site of airway obstruction in pulmonary disease: direct measurement of intrabronchial pressure. *J Appl Physiol* 1992;72:1016-23.
14. King GG, Muller NL, Pare PD. Evaluation of airways in obstructive pulmonary disease using high-resolution computed tomography. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:992-1004.
15. Tashkin DP. HFA-BDP and its implications for the quiet zone. *Respir Med* 2000;94:37-9.
16. Evans DJ, Green M. Small airways: a time to revisit? *Thorax* 1998;53:629-30.
17. Laurent F, Latrabe V, Raherison C, Marthan R, Tunon-de-Lara JM. Functional significance of air trapping detected in moderate asthma. *Eur Radiol* 2000;10:1404-10.
18. Martin RJ. Small airway and alveolar tissue changes in nocturnal asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;188-90.
19. Kraft N, Vianna E, Martin RJ, Leung DY. Nocturnal asthma is associated with reduced glucocorticoid receptor binding affinity and decreased steroid responsiveness at night. *Allergy Clin Immunol* 1999;103:66-71.
20. Lamberts SW, Huizenga AT, de Lange P, et al. Clinical aspects of glucocorticoid sensitivity. *Steroids* 1996;61:157-60.
21. Milgrom H, Taussig LM. Keeping children with exercise-induced asthma active. *Pediatrics* 1999;104(e38):1-5.
22. Kaminsky DA, Bates JHT, Irvin CG. Effects of cool, dry air stimulation on peripheral lung mechanics in asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:179-86.
23. Bjermer L. History and future perspectives of treating asthma as a systemic and small airway disease. *Respir Med* 2001;95:703-19.
24. Howarth P. The relevance of site of airway inflammation in asthma and targeted aerosol delivery. *Int J Clin Pract* 1999;106:3-10.
25. Louis R, Lau LC, Bron AO, et al. The relationship between airways inflammation and asthma severity. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:9-16.
26. Fireman P, Prenner BM, Vincken W, et al. Long-term safety and efficacy of a chlorofluorocarbon-free beclomethasone dipropionate extrafine aerosol. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001;86:557-65.
27. Thompson PJ. Drug delivery to the small airways. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:199-202.
28. Salvi SS, Krishna MT, Sampson AP, Holgate ST. The anti-inflammatory effects of leukotriene-modifying drugs and their use in asthma. *Chest* 2001;119:1533-46.
29. Simons FER, Villa JR, Lee BW, et al. Montelukast added to budesonide in children with asthma: a randomized, double-blind, cross-over study. *J Pediatr* 2001;138:694-8.
30. Milgrom H, Fick RB Jr, Su JQ, et al. Treatment of allergic asthma with monoclonal anti-IgE antibody. *N Engl J Med* 1999;341:1966-73.

Summary

Bronchial asthma – a disease of the small airways

Current understanding defines asthma as an inflammatory disease. However, recent evidence suggests that the inflammatory process extends beyond the central airways to the most distal parts of the lungs, to the small peripheral airways and the lung parenchyma. The difficulty in measuring changes in the small airways due to the lack of specificity and sensitivity of pulmonary function tests has resulted in the considerable under-estimation of the role of these airways in asthma. Moreover, the low resistance of the small airways means that severe damage and obstruction

can occur in these airways before symptoms occur. Thus inflammation at this site is a key feature of the pathogenesis of asthma. Therefore, treatment of asthma should be directed to both the large and small airways to achieve maximal suppression of inflammation throughout the airways. Leukotriene receptor antagonists and anti-IgE monoclonal antibodies are examples of such therapies.

maire.vasar@kliinikum.ee