

KAKO PROCIJENITI FARMAKODINAMSKI TEST PRI OPSTRUKCIJI DIŠNIH PUTOVA?

S. Popović-Grle, F. Pavičić, V. Bičanić i Z. Radošević

Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb

Primljeno 25. VI. 1990.

Razmatraju se činioci koji mogu utjecati na ishod farmakodinamskog testiranja beta 2 agonistima u sklopu funkcionalne dijagnostike pluća. To su: hipersekrecija sluzi, akutna respiratorna infekcija, tahifilaksija adrenergičkih receptora, primijenjena terapija u zadnjih 48 sati, suradnja ispitanika za vrijeme izvođenja testa, kao i onečišćenje mikro ili makrookoline. Također je objašnjena pravilna primjena selektivnih simpatikomimetika u obliku spreja te se diskutira o vrijednostima numeričkih razlika pojedinih parametara plućne funkcije prije i poslije bronhodilatacijskog testa.

Cljučne riječi: bronhodilatacijski test, funkcionalna dijagnostika pluća, inhalacija, salbutamol aerosol.

Testiranje bronhodilatatorima u funkcionalnoj dijagnostici pluća rutinski je postupak u svakodnevnoj praksi. Bez obzira na učestalou upotrebu, često je teško odrediti je li farmakodinamski test pozitivan ili nije. Ova je dilema to veća jer liječnik najčešće nije i osoba koja provodi bronhodilatatorno testiranje, te stoga mora imati na umu niz činilaca koji su mogli utjecati na ishod testiranja. To su suradnja ispitanika, njegovo trenutno zdravstveno stanje u smislu eventualno postojećeg respiratornog infekta ili produktivnog kašlja, tahifilaksije beta 2 adrenergičkih receptora, mikro- i makrookolina iz koje ispitanik dolazi, lijekovi koje je uzimao zadnja 24, odnosno 48 sati i na kraju da li je sredstvo kojim se provodi test aplicirano prema propisu. Da bi bronhospazmolitički test dao pouzdane rezultate, potrebno je da ispitanici ne uzimaju teofilinske preparate retard oblika 48 sati, aminofilin 24 sata, a salbutamol, terbutalin ili fenoterol u obliku spreja najmanje četiri sata prije pretrage. Iz navedenog proizlazi važnost edukacije i visoke osposobljenosti medicinskih sestara i tehničara koji sudjeluju u procesu ispitivanja plućne funkcije.

Kod primjene aerosola neobično je važna tehnika inhaliranja lijeka. Mjesto odlaganja lijeka ovisi o više činilaca, kao što su veličina čestica, oblik, gustoća i heterogenost

disperzije čestica. U donje dišne putove dolazi manja količina lijeka, no neka su istraživanja pokazala da i sedmina ukupne terapijske doze koja stigne u donji dio respiratornog sustava može izazvati maksimalnu bronhodilataciju (1). Terapijsku dozu bronhodilatatora determiniraju tri kriterija: snaga bronhodilatacije, trajanje djelovanja i priroda nuspojava (2). Nuspojave salbutamola su brojne i potječu od njegova djelovanja na sistemske beta adrenergičke receptore. To su tahikardija, uznemirenost, tremor ruku, a mogu nastati i toksični efekti lijeka kao poremećaji ritma rada srca sve do aresta, zatim pogoršanje dijabetes melitusa, hipertenzije te hipertireoze.

Nedavno provedeno istraživanje djelovanja kumulativnih doza salbutamola na zdravim ispitanicima pokazalo je da pri dozi od 1,0 mg nastaje plato postignute bronhodilatacije, dok se sistemski učinci beta adrenergičkih receptora uopće ne javljaju ispod 500 µg (3). Navedena studija potvrđuje da se racionalnom upotrebom salbutamol aerosola može postići maksimum djelovanja bronhodilatacije uz minimum sistemskih nuspojava. Opće je prihvaćeno da je aerosol najpogodniji način aplikacije beta 2 agonista (4). Velika je prednost ovog načina ulaska lijeka u organizam što djelovanje nastupa praktički odmah, unutar pet minuta (5). Međutim, ima i suprotnih mišljenja da se inhalacijom olakšava unos infekcije u respiratorni trakt (6). Čestice aerosola koje su veličine 1–10 µm, dolaze na mjesto djelovanja na dva načina: ili inertnim utisnućem čestica ili njihovom sedimentacijom pod utjecajem gravitacije (7). Primjenom betaadrenergičkih agonista inhalacijom također lakše dolazi do predoziranja lijeka te i do štetnog djelovanja potisnih plinova iz spreja (npr. freona). Kod vrlo izražene hiperreaktivnosti traheobronhalnog stabla moguća je indukcija bronhospazma samom fizikalnom iritacijom čestica aerosola. Sve navedene nedostatke aerosolske terapije moguće je izbjeći ili svesti na najmanju mjeru zdravstvenim prosvjećivanjem bolesnika, što u našim uvjetima izrazito nedostaje. Iskustvo je pokazalo da većina dugogodišnjih korisnika salbutamol spreja neadekvatno uzima lijek. Potrebno je da bolesnik kod primjene spreja bude u stojećem stavu, jer su plućni volumeni i kapaciteti tada najveći. Glava treba biti zabačena prema natrag da bi se izravnao kut između usne šupljine i traheje, kako bi se omogućilo lakše i dublje prodiranje lijeka u bronhalno stablo. Pojedini autori predlažu da se prvo izdahne do rezidualnog volumena (8), a drugi do funkcionalnog rezidualnog kapaciteta (9). Svi se slažu da protrešenu dozu spreja okrenutu usnikom prema dolje treba aktivirati na početku spornog inspirija te u trenutku kad je postignut totalni kapacitet zadržati dah nekoliko sekundi. Zatim treba mirno disati na nos nekoliko minuta i pritom ne govoriti. Korisno je nakon pet minuta cijeli postupak ponoviti, tj. aplicirati još jedan udah sredstva. Ovo osobito ima opravdanje ako je u dišnim putovima prisutan edem stijenke bronha, jer će pod djelovanjem lijeka doći do stanovite regresije edema stijenke dišnih putova. Zbog toga će ponovna inhalacija omogućiti da aktivni sastojci lijeka prodru vrlo daleko na periferiju – sve do malih dišnih putova.

Pri evaluaciji učinaka bronhodilatatora potrebno je računati razliku apsolutnih vrijednosti pojedinih parametara prije i nakon primjene lijeka. Tu razliku zatim treba staviti u omjer s prvobitnom apsolutnom vrijednošću i dobivamo numerički iskaz promjena parametara prije i poslije testiranja. Ovaj način računanja procjene reverzibilnosti bronhospazma daje realnije rezultate nego procjena u odnosu na

referentne vrijednosti. To je stoga što postoji niz različitih vrijednosti što se smatraju referentnim za osobe istog spola, dobi, visine i težine, ovisno o autorima koji su ih postavili. Tako ista vrijednost npr. vitalnog kapaciteta izražena u litrama stavljena s drugačijim referentnim veličinama dat će uvijek nešto različite postotke. Cotes (10) preporučuje također računanje s apsolutnim veličinama pri ocjeni efekta bronhospazmolitika, jer smatra da u bolesnih ne vrijede ista pravila kao za zdrave osobe. U većini ispitivanja najveće promjene nakon inhalacije salbutamola uočene su na parametrima tjelesne pletizmografije SG_{aw} (volumska konduktansa ili specifična provodljivost), povećanje preko 100% i R_{aw} (otpor u velikim dišnim putovima ili ukupna rezistencija) koji se smanjuje prosječno za 50%. Slijede ekspiracijski protoci, $FEF_{25\%-75\%VK}$ i FEF_{50} , računani iz krivulje protok-volumen sa srednjim poboljšanjem od 25% do 30%. Porast ovih parametara od 25% smatra se jednim od kriterija za pozitivan Ventolin test (11). Kod FEV_1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) brojka od petnaestak postotaka najčešće se smatra značajnom pri procjeni reverzibilnosti spazma. Neki autori već i pomak za 12% u odnosu na početnu vrijednost navode kao signifikantan, posebno ako su zadovoljeni uvjeti u vezi s vitalnim kapacitetom (12). Naime, vitalni kapacitet može porasti 5 – 10%. To je upravo gornja dopuštena granica porasta FVK nakon inhalacije selektivnih simpatikomimetika kada možemo biti sigurni u dobru suradnju ispitanika prije farmakodinamskog testa – dakle pri polaznom mjerenju. Ovo je vrlo značajno kod opstrukcije dišnih putova manjeg i srednjeg stupnja, dok su opstruktivno-restriktivne smetnje ventilacije većeg stupnja iznimna situacija, gdje često ne vrijedi navedeno pravilo. Nakon salbutamola FVK jednim dijelom raste i zbog efekta učenja, kojem se obično pridaje oko 3% povećanja početne vrijednosti (13).

Okvirne vrijednosti promjene parametara prije i poslije testiranja značajno je odrediti, osobito kod pokazatelja FEV_1 , jer je to najčešće mjerena i korištena vrijednost pri ocjeni plućne funkcije i reverzibilnosti bronhospazma. Svaki spirometar i krivulja protok-volumen pri plućnim dispanzerima, kao i dispanzerima medicine rada ili opće medicine izračunavaju taj klasični pokazatelj. Međutim, za često praćenje vrlo je prikladan PEF (vršni ekspiracijski protok) jer ga mogu mjeriti sami bolesnici kod kuće. Osim iz krivulje protok-volumen, PEF registrira Wrightov mjerač protoka, mala jednostavna spravica koja nije skupa, a prikladna je za svakodnevno praćenje plućne funkcije. Smatra se da ovaj aparatič treba u bolesnika s kroničnom opstruktivnom bolešću pluća postati ono što trake za kontrolu šećera u urinu znače za dijabetičara, odnosno tlakomjer za hipertoničara (14). PEF prosječno raste za 15%, a već pomak od 10 do 15% smatra se značajnim (15).

Jedanput ustanovljen negativan rezultat Ventolin testa ne znači da je bronhospazam ireverzibilan. Potrebna su opetovana testiranja u određenim vremenskim razmacima i istim bronhodilatatornim sredstvom. Ako je svaki put rezultat negativan, potrebno je ponoviti postupak s drugim sredstvom iz iste skupine lijekova. Ako je nekoliko puta uzastopno uvijek negativno farmakodinamsko testiranje, a eliminirani su prije navedeni faktori što su mogli utjecati na ishod testa, tek tada se može reći da je u ispitanika opstrukcija dišnih putova ireverzibilna. Međutim, u novijoj literaturi pokazano je da salbutamol značajno poboljšava distribuciju, osobito u plućnim bazama (16). Ima radova

koji su pokazali korisnost primjene simpatikomimetika i u bolesnika s negativnim salbutamol testom mjereći učinak lijeka Borgovom skalom dispneje (17). To je dokaz više da selektivni agonisti beta 2 receptora, uz pravilnu primjenu, ostaju najznačajnije oružje u borbi protiv svih bolesti s opstrukcijom dišnih putova.

LITERATURA

1. *Newhouse MT*. Principles of aerosol therapy. *Chest* 1982;82(1):39–41.
2. *Orehek JA*. Factors pertinent to clinical trials of bronchodilator drugs. *Asthma Series* 1984;9:590.
3. *Lipworth BJ, McDevitt DG*. Beta-adrenoceptor responses to inhaled salbutamol in normal subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36(3):239–45.
4. *Flenley DC*. Reversible airway obstruction: Neurohumoral mechanism and treatment. Lecture on nocturnal asthma. *Respiration* 1986;50(2):77–82.
5. *Williams MH, Shim CS*. Clinical evaluation of asthma. U: Weiss EB, Segal MS, Stein M, ur. *Bronchial asthma*. Boston/Toronto: 2nd ed. Little, Brown and company, 1985:24–9.
6. *Orešković B*. Liječenje bolesnika s kroničnim opstruktivnim bolestima pluća. IV. savjetovanje o suradnji za ocjenu radne sposobnosti, Opatija, 1981.
7. *Newman SP*. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest* 1985;88(1):152–60.
8. *Bakran I*. Bronhalna astma. U: Hadžić N, Radonić M, Vrhovac B, Vucelić B, ur. *Priručnik interne medicine*. Zagreb: Jumea, 1989:373–82.
9. *Snider GL*. Distinguishing among asthma, chronic bronchitis, and emphysema. *Chest* 1985;87(1):35–9.
10. *Cotes CE*. Airflow limitation – reversible or irreversible. *Lancet* 1988;1(8579):247.
11. *Kanner RE*. The role of the pulmonary function laboratory for patients with bronchial asthma. *Asthma Series* 1984;9:3–9.
12. *Harambašić H*. Klasifikacija kroničnih opstruktivnih bolesti pluća. IV. savjetovanje o suradnji za ocjenu radne sposobnosti, Opatija, 1981.
13. *Larsson K, Hedenstrom H, Malmberg P*. Learning effects, variation during office hours and reproducibility of static and dynamic spirometry. *Respiration* 1987;51(3):214–22.
14. *Furlan J*. Alergološka dijagnostika u dispanzerima za plućne bolesti. *Pluć Bol* 1984;36:259–64.
15. *Bakran I, Duraković Z, Pavičić F, Vrhovac B*. Racionalna dijagnostika stupnja bronhopneumonije u ambulantnoj praksi. *Pluć Bol* 1978;30:77–80.
16. *Bell D, Kirby TP, Nicol JJ, Brash HM, Connaughton JJ, Muir AL*. Regional distribution of ventilation in chronic obstructive lung disease and the effect of salbutamol. *Respiration* 1988;54:179–89.
17. *Wolkow N, Dajczman E, Colacone A, Kreisman H*. The relationship between pulmonary function and dyspnea in obstructive lung disease. *Chest* 1989;96(6):1247–51.

Summary

HOW TO ASSESS RESULTS OF PHARMACODYNAMIC TESTING OF AIRWAY OBSTRUCTION?

The factors that could influence the results of pharmacodynamic testing with beta 2 agonists in lung function diagnostics are discussed. These are: hypersecretion of the mucus, acute respiratory infection, tachyphylaxis of the adrenoceptors, therapy in the past 48 hours, patient's cooperation, and ambient or environmental pollution. The correct application, by inhalation, of selective sympathomimetics is described and differences between the basic values of lung function parameters and those following the salbutamol test are discussed.

Hospital for Pulmonary Diseases, Medical Faculty, University of Zagreb, Zagreb

Key terms: bronchodilator test, lung function diagnosis, inhalation, salbutamol aerosol.