



# Podstawy terapii inhalacyjnej – cz. 2

Wpływ chorób układu oddechowego na depozycję cząstek aerozolu

Fundamentals of inhalation therapy - part 2.  
Influence of respiratory diseases on aerosol particle deposition

## S U M M A R Y

Respiratory diseases (including chronic inflammatory diseases - asthma, COPD, cystic fibrosis) affect airway geometry, breathing patterns and regional ventilation. These changes alter total and regional aerosol deposition.

Abnormal airway patency and the resting ventilation increased by these disorders increase particle deposition in the lungs. Regional particle deposition is firstly shifted from distal to more proximal bronchial airways by airway obstruction and secondly becomes more heterogeneous due to uneven lung ventilation. These phenomena are important in planning personalized inhalation therapy.

.....

Choroby układu oddechowego (m.in. przewlekłe choroby zapalne – astma, POChP, mukowiscydoza) wpływają na geometrię dróg oddechowych, wzorce oddychania i wentylację regionalną. Zmiany te zmieniają całkowitą i regionalną depozycję aerozoli.

Zaburzona drożność dróg oddechowych oraz zwiększona przez te zaburzenia wentylacja w spoczynku zwiększa depozycję cząstek w płucach. Regionalna depozycja cząstek jest po pierwsze przesunięta z dystalnych do bardziej proksymalnych dróg oddechowych oskrzeli przez niedrożność dróg oddechowych i pod drugie staje się bardziej niejednorodna z powodu nierównomiernej wentylacji płuc. Zjawiska te mają znaczenie w zaplanowaniu i przeprowadzeniu spersonifikowanej terapii inhalacyjnej.

Pirożyński M.: Podstawy terapii inhalacyjnej – cz. 2. Wpływ chorób układu oddechowego na depozycję cząstek aerozolu. *Alergia*, 2023, 4; 7-10

**C**horoby układu oddechowego (m.in. przewlekłe choroby zapalne – astma, POChP, mukowiscydoza) wpływają na geometrię dróg oddechowych, wzorce oddychania i wentylację regionalną. Zmiany te zmieniają całkowitą i regionalną depozycję aerozoli.

Zaburzona drożność dróg oddechowych oraz zwiększona przez te zaburzenia wentylacja w spoczynku zwiększa depozycję cząstek w płucach. Regionalna depozycja cząstek jest po pierwsze przez niedrożność dróg oddechowych przesunięta z dystalnych do bardziej proksymalnych dróg oddechowych oskrzeli i pod drugie staje się bardziej niejednorodna z powodu nierównomiernej wentylacji płuc (1).

Mechanizmy depozycji cząstek w zdrowych jak i zmienionych chorobowo drogach oddechowych nie różnią się od siebie. Ale z uwagi na zmienioną geometrię dróg oddechowych i wzorce oddychania w porównaniu z normalnymi, choroby układu oddechowego mogą wpływać zarówno na całkowitą, jak

i regionalną depozycję w płucach. Depozycja w drogach oddechowych może mieć kluczowe znaczenie przy określaniu losów i skuteczności leków wziewnych u pacjentów z chorobami płuc. Posiada ona również kluczowe znaczenie w zrozumieniu zachodzących zjawisk patofizjologicznych w drogach oddechowych u chorych narażonych na przewlekłe oddziaływanie aerozoli toksycznych (np. u górników, pracowników kopalni, hut, itp.).

Zmiany geometrii dróg oddechowych u chorych na przewlekłe choroby zapalne, wpływają na zmianę szybkości i kierunku przepływu powietrza w oskrzelach co wpływa na wszystkie mechanizmy depozycji (inercje, sedimentację i dyfuzję) cząstek. Miejsce depozycji cząstek posiada kluczowe znaczenie przy określaniu losu wdychanych leków lub potencjalnych szkodliwych skutków wdychanego pyłu zawieszonego w powietrzu. Niejednorodność niedrożności w płucach modyfikuje również regionalną wentylację, a tym samym regionalne osadzenie się cząstek w płucach.



Prof. dr hab. n. med.  
**Michał Pirożyński**  
ORCID  
0000-0003-3611-4328

Kierownik Centrum  
Alergologii,  
Pneumonologii,  
Medycyny Ratunkowej  
– Ośrodka Symulacji  
CMKP Warszawa

**Słowa kluczowe:**  
terapia inhalacyjna -  
depozycja - całkowita  
i regionalna depozycja  
cząstek

**Key words:**  
inhalation therapy  
– deposition – total  
and regional particle  
deposition

### Całkowita depozycja cząstek

Wykazano, że u chorych na POChP podczas spokojnego oddychania średnio deponuje się 2,5 razy większa dawka drobnych cząstek ( $2\ \mu\text{m}$ ) w porównaniu z osobami zdrowymi (2). Podczas gdy większość wzrostu zdeponowanej dawki u tych osób uwarunkowana jest zwężeniem dróg oddechowych, to część wzrostu (średnio około 50%) wynikała ze zwiększonej spoczynkowej wentylacji minutowej w porównaniu do osób zdrowych (2). Chorzy na POChP oddychają z wyższą spoczynkową wentylacją minutową, stosując inne wzorce oddychania niż osoby zdrowe. U chorych u których stwierdzano przewlekłe zapalenie oskrzeli bez współistniejącej rozedmy płuc, również obserwowano większy wzrost całkowitej depozycji, aż 5 razy większy niż u osoby zdrowej (3). Warto zwrócić uwagę, że czas wdechu był skrócony w różnym stopniu u palaczy, chorych na astmę, POChP z objawami duszności. Cechy te uważa się za słaby wskaźnik niedrożności dróg oddechowych (3). Należy również zwrócić uwagę, że powiększenie obwodowych przestrzeni powietrznych związane z rozedmą płuc w rzeczywistości miało tendencję do zmniejszania całkowitej wydajności depozycji cząstek.

**Zatem chorzy z współistniejącą rozedmą mogą reagować odmiennie od chorych z skurczem oskrzeli na stosowane aerozole lecznicze. Porównując depozycje cząstek o wielkości  $1\ \mu\text{m}$  u osób zdrowych i chorych z różnym stopniem nasilenia skurczu oskrzeli, wykazano, że depozycja była odpowiednio o 16%, 49%, 59% i 103% większa u palaczy, palaczy z chorobą drobnych oskrzeli, astmatyków i chorych na POChP niż u zdrowych osób dorosłych (4).**

Depozycja cząstek w płucach wzrasta u osób z obturacją dróg oddechowych proporcjonalnie do nasilenia obturacji. Odkładanie się w płucach cząstek o średnicy  $1\ \mu\text{m}$  jest determinowane głównie przez inercję (zależna od prędkości przepływu i ciężaru cząstek) i sedimentacji (zależnej od czasu).

**Zazwyczaj osadzanie bezwładnościowe (inercja) ma miejsce w przewodzących regionach dróg oddechowych, gdzie prędkość przepływu jest wysoka.**

**Sedymентация zachodzi głównie w obszarze pęcherzyków płucnych, gdzie czas przebywania (retencji) cząstek jest długi, a średnica dróg oddechowych jest mała.**

W płucach osoby zdrowej sedimentacja odgrywa dominującą rolę. Jednak u pacjentów, u których stwierdzamy obturację dróg oddechowych depozycja jest zwiększona w przewodzących drogach oddechowych ze względu na wzrost bezwładności w zwężonych drogach oddechowych. Deponowanie cząstek w pęcherzykach płucnych może również wzrosnąć, ponieważ cząsteczki wnikają głębiej w obszar pęcherzyków płucnych z powodu zmniejszonej objętości dróg oddechowych i nierównomiernego rozkładu przepływu powietrza oraz dłuższego przebywania cząstek w obszarze

pęcherzyków płucnych (głównie z powodu skrócenia czasu retencji cząstek w zwężonych drogach oddechowych). Należy pamiętać, że zwężenie dróg oddechowych wpływa na przyspieszenie przez nie przepływu powietrza. Zatem całkowita depozycja w płucach wzrosła w płucach z niedrożnymi drogami oddechowymi, niezależnie od obserwowanego rozkładu depozycji cząstek w drogach oddechowych i regionami pęcherzyków płucnych.

**Wykazano również, że dzieci mogą być bardziej podatne niż dorośli na skutki wdychania pyłu zawieszonego (5). Zjawisko to wynika z ich wyższej wentylacji minutowej w stosunku do wielkości płuc. Ma to znaczenie w planowaniu leczenia pod kątem wdrożenia profilaktyki jak i leczenia inhalacyjnego.**

Zaburzona drożność dróg oddechowych jest spowodowana między innymi skurczem oskrzeli, stanem zapalnym i nadmiernym wydzielaniem śluzu. Wszystkie te cechy powodują zmniejszenie średnicy dróg oddechowych i skutkują zwiększoną prędkością przepływu i turbulencją, co z kolei zwiększa osadzanie się cząstek w drogach oddechowych. Ciekawy jest wpływ nadmiernej ilości śluzu, ponieważ nagromadzony śluz nie tylko powoduje zwężenie dróg oddechowych, ale także dynamicznie zakłóca przepływ powietrza poprzez dwufazową interakcję z przepływem powietrza. A należy nadmienić, że śluz wyłapuje nie tylko cząstki toksyczne, ale również wdychane cząstki aerozolu leczniczego.

W przypadku osoby zdrowej wdychane niehigroskopijne cząstki o wielkości większej lub równej 2 mikrometrów, które osadzają się w przewodzących drogach oddechowych w wyniku inercji, są skoncentrowane na niewielkiej części powierzchni. Palenie papierosów i zapalenie oskrzeli powodują proksymalne przesunięcie depozycji cząstek.

W przypadku cząstek rozpuszczalnych w płynie z dróg oddechowych, wchłanianie ogólnoustrojowe może być względnie całkowite dla wszystkich wzorców osadzania (inercji, sedimentacji) i może występować miejscowe działanie toksyczne lub drażniące. Z drugiej strony, wolno rozpuszczalne cząstki osadzające się w przewodzących drogach oddechowych są przenoszone na powierzchni do głośni i polykane w ciągu jednego dnia.

Należy jednak pamiętać, że szybkość transportu śluzowo-rzęskowego jest bardzo zmienna, zarówno wzdłuż urzęsionych dróg oddechowych. Zmiany w szybkości klirensu powodowane przez leki, dym papierosowy i inne zanieczyszczenia środowiskowe mogą znacznie zwiększyć lub zmniejszyć te wskaźniki. Cząsteczki osadzające się w drogach oddechowych bez rzęsek mają duży stosunek powierzchni do objętości, a klirens przez rozpuszczanie może wystąpić w przypadku materiałów ogólnie uważanych za nierozpuszczalne. Mogą być one również usuwane jako wolne cząstki poprzez bierny transport wzdłuż pły-



nów powierzchniowych lub, po fagocytozie, poprzez transport w makrofagach pęcherzykowych. Jeśli cząsteczki przenikną przez nabłonek, poza jak i wewnątrz makrofagów, mogą zostać uwięzione w komórkach lub dostać się do krążenia limfatycznego i zostać przeniesione do opłucnej, hilarnej i bardziej odległych węzłów chłonnych. Co będzie miało nie tylko wpływ na obraz chorobowy (np. w pylicach płuc) ale również na efektywność terapii aerozolami leczniczymi (6).

Nadmierne gromadzenie się śluzu w drogach oddechowych jest szczególnie istotne dla pacjentów chorych na POChP, ponieważ POChP jest chorobą charakteryzującą się nadmierną produkcją śluzu w drogach oddechowych. Należy również zauważyć, że rozkład przepływu powietrza w płucach jest bardzo nierównomierny w chorobie z powodu nieregularności niedrożności i często całkowitego zamknięcia małych dróg oddechowych. W tej sytuacji pewien obszar płuc nie jest dostępny, a cząsteczki wnikają znacznie głębiej w wentylowane regiony, aby nadrobić niedostępną objętość. W rezultacie odkładanie się cząstek jest zwiększone lokalnie w obszarze aktywnej wentylacji, szczególnie w obszarach pęcherzyków płucnych. Należy zawsze te czynniki brać pod uwagę przy ocenie skuteczności terapii chorych.

Chorych na astmę lub / i na POChP charakteryzuje niejednorodna depozycja cząstek z widocznymi w badaniach obrazowych z nasilonym centralnym odkładaniem i różnymi lokalnymi "gorącymi" punktami wzmożonej depozycji (7-9).

**Wykazano, że heterogeniczność depozycji jest bardziej wyraźna u pacjentów z gorszą czynnością płuc (10).**

**Zatem gdy małe obszary płuc otrzymują przeważający „ładunek” aerozolu przy wyraźnym zwiększeniu całkowitego odkładania w płucach może skutkować nadmierną dawką tkankową w ogniskowych obszarach płuc i w konsekwencji powodować uszkodzenie tkanek i kaskadę niekorzystnych zdarzeń biologicznych, w tym objawów niepożądanych aerozoli leczniczych.**

Pacjenci, u których stwierdza się znaczną obturację oddechowych, mają tendencję do głębszego i szybszego oddychania, a tym samym z większą wentylacją minutową niż osoby zdrowe. Stwierdzono, że wentylacja minutowa jest od 60 do 70070 razy większa u objawowych astmatyków i pacjentów z POChP niż u osób zdrowych. Szybszy przepływ i zwiększona turbulencja nie tylko wywołują lokalne deponowanie cząstek ale przesuwają proksymalnie miejsce depozycji czą-

1

Tab.

## Źródła bioaerozolu (18)

Źródło bioaerozolu	Mechanizm wytwarzania	Wielkość cząstek
Służba zdrowia	zabiegi chirurgiczne	do 50 $\mu\text{m}$
	powietrze w szpitalach	22% < 2 $\mu\text{m}$
		30% 2 - 6 $\mu\text{m}$
		48% > 5 $\mu\text{m}$
respiratory, ścielenie łóżek	0.3 do > 5 $\mu\text{m}$	
Wodociągi	kolumny schładzania	od <5 do >100 $\mu\text{m}$
	systemy nawadniania	1.0 do 5.9 $\mu\text{m}$
Przemysł rolny	Zbiór zbóż, przetwarzanie żywności, kurz i/lub odchody z pomieszczeń dla zwierząt i działalności rolniczej	0,9 - 18,9 $\mu\text{m}$
	Opryskiwanie upraw środkami owadobójczymi	4.6 do 39 $\mu\text{m}$
Poczta, sklepy	sortowanie poczty	0,3 do > 5 $\mu\text{m}$
	nawilżanie pomieszczeń	40 - 70 $\mu\text{m}$
Rekreacja	Baseny	< 1 $\mu\text{m}$ do 40 $\mu\text{m}$
Źródło ludzkie	Oddychanie	< 0,8 do 2 $\mu\text{m}$
	Mówienie	< 0,8 do 7 $\mu\text{m}$
	Krzyk	0,5 - 10 $\mu\text{m}$
	Kaszel	0,62 - 125 $\mu\text{m}$
	Kichanie	7 - 125 $\mu\text{m}$
	Prysznic	Gorąca woda
Zimna woda		2,5 - 3,1 $\mu\text{m}$

stek (3). Ma to również wpływ na częstość występowania objawów niepożądanych, np. w obrębie jamy ustnej czy krtani.

### Regionalna depozycja cząstek

Wykazano, że proces chorobowy ma wpływ na depozycję regionalną w drogach oddechowych. Przy pomocy scyntygrafii gamma udowodniono, że palenie tytoniu, POChP czy astma znacząco wpływają na zmiany w depozycji regionalnej wdychanych cząstek. Stwierdzono, że zwiększenie obturacji dróg oddechowych powoduje zmniejszenie osadzania w pęcherzykach płucnych i zwiększenie osadzania w tchawicy i oskrzelach cząstek o wielkości 3  $\mu\text{m}$  wdychanych przez palaczy i chorych na POChP w porównaniu z osobami zdrowymi. Ten sam efekt zaobserwowano u astmatyków (10-13).

Smaldone i współpracownicy zaobserwowali zwiększoną depozycję proksymalną małych cząstek (1,5  $\mu\text{m}$ ) w drogach oddechowych u chorych na POChP z zaostreniem obturacji oskrzeli. Zjawisko to było nasilone przez kaszel u tych chorych. Zatem cząstki większe tym bardziej deponowane są u tych chorych bardziej dogłównie (13).

Kiedy astmatycy, u których obserwujemy nadreaktywność dróg oddechowych rozwijają ostry skurcz oskrzeli, depozycja drobnych i grubych cząstek również przesuwana się w kierunku proksymalnych dróg oddechowych, z dala od obwodu płuc.

Inne choroby dróg oddechowych mogą również zmieniać całkowitą i regionalną depozycję. Mukowiscydoza, podobnie jak przewlekłe zapalenie oskrzeli i astma, wiąże się ze zwiększoną depozycją drobnych cząstek w centralnych drogach oddechowych i niejednorodnością depozycji w płucach w porównaniu do postrzeganej u zdrowych ochotników (14-16). Chorzy u których rozpoznajemy restrykcyjną chorobą płuc nie wykazują różnic w stosunku do zdro-

wych ochotników pod względem frakcji osadzania drobnych i ultradrobnych cząstek (17).

### Depozycja bioaerozoli

Odnosnie bioaerozoli wiadomo, że rozmiar cząstek dyktuje miejsce osadzania się patogenów w aerozolu w drogach oddechowych, a następnie potencjał patogenów do wywoływania chorób zależy od tropizmu tkankowego, kinetyki klirensu i odpowiedzi immunologicznej gospodarza. To wzajemne oddziaływanie powoduje, że patogeny wchodzi w kontakt z szeregiem tkanek obejmujących drogi oddechowe i powiązane struktury anatomiczne (18). Jakab i Green jeszcze w 1973 roku wykazali w mysim modelu wirusowego zapalenia płuc, że wdychane cząstki bakteryjne (3,5  $\mu\text{m}$ ) osadzają się bardziej w niezainfekowanych obszarach płuc. Prawdopodobnie z powodu lepszej wentylacji tych obszarów (19).

Trudno jest przewidzieć rozmiar cząstek, które dana osoba może wdychać z bioaerozolu, ponieważ każde źródło zawiera rozkład cząstek (Tabela 1), który zmienia się w czasie i odległości ze względu na lokalne warunki (np. temperatura i wilgotność powietrza, wentylacja itp.). Wszystkie mechanizmy ludzkiej aktywności związanej z wykorzystywaniem jamy nosowo – gardłowej, takie jak oddychanie, mówienie, śmiech, kaszel i kichanie, wytwarzają cząsteczki w zakresie wdychanym dla ludzi od <1 do >100  $\mu\text{m}$ . Niemniej należy pamiętać o możliwości penetracji dróg oddechowych bioaerozolem w czasie terapii inhalacyjnej. Dlatego też terapia inhalacyjna powinna być spersonifikowana, a pomieszczenia do jej przeprowadzenia tak przygotowane by ograniczyć krzyżowe zarażanie się chorych.

Miejsce osadzania się po zainhalowaniu może wpływać na kinetykę i patogenezę choroby, jednak osadzanie się patogenów układu oddechowego w płucach u chorych poddawanych terapii inhalacyjnej będzie generalnie skutkowało szybszą agresywną infekcją z wyższym wskaźnikiem śmiertelności. ■

Prace nadesłano  
12.11.2023  
Zaakceptowano do  
druku 21.11.2023

Konflikt interesów nie występuje.  
Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

**Piśmiennictwo:** 1. Bennett WD. Effect of Respiratory Tract Disease on Particle Deposition. w: Textbook of aerosol medicine [Internet]. Germunden: ISAM; 2023. 139-150. 2. Bennett WD, Zeman KL, Kim C, Mascarella J. Enhanced deposition of fine particles in COPD patients spontaneously breathing at rest. *Inhalation Toxicology*. 1997;9(1):1-14. 3. Tobin MJ, Chadha TS, Jenouri G, Birch SJ, Gazeroglu HB, Sackner MA. Breathing patterns. 2. Diseased subjects. *Chest*. 1983;84(3):286-94. 4. Kim CS, Kang TC. Comparative measurement of lung deposition of inhaled fine particles in normal subjects and patients with obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):899-905. 5. Bennett WD, Zeman KL. Deposition of fine particles in children spontaneously breathing at rest. *Inhalation Toxicology*. 2008;10(9):831-42. 6. Lippmann M, Yeates DB, Albert RE. Deposition, retention, and clearance of inhaled particles. *British Journal of Industrial Medicine*. 1980;37:337-62. 7. Ramanna L, Tashkin DP, Taplin GV, Elam D, Detels R, Coulson A, Rokaw SN. Radioaerosol Lung Imaging in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Chest*. 1975;68(5):634-40. 8. Itoh H, Ishii Y, Maeda H, Todo G, Torizuka K, Smaldone GC. Clinical observations of aerosol deposition in patients with airways obstruction. *Chest*. 1981;80(6 Suppl):837-40. 9. Kim CS. Aerosol Deposition in the Lung with Obstructed Airways. *J Aerosol Med*. 1989;2(2):111-20. 10. Laube BL, Swift DL, Wagner HN, Jr., Norman PS, Adams GK, 3rd. The effect of bronchial obstruction on central airway deposition of a saline aerosol in patients with asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1986;133(5):740-3. 11. Dolovich MB, Sanchis J, Rossman C, Newhouse MT. Aerosol penetration: a sensitive index of peripheral airways obstruction. *J Appl Physiol*. 1976;40(3):468-71. 12. Svartengren M, Anderson M, Bylin G, Philipson K, Camner P. Regional deposition of 3.6-micron particles and lung function in asthmatic subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1991;71(6):2238-43. 13. Smaldone GC, Messina MS. Flow limitation, cough, and patterns of aerosol deposition in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1985;59(2):515-20. 14. Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. Regional deposition of coarse particles and ventilation distribution in healthy subjects and patients with cystic fibrosis. *J Aerosol Med*. 2001;14(4):443-54. 15. Anderson PJ, Blanchard JD, Brain JD, Feldman HA, McNamara JJ, Heyder J. Effect of cystic fibrosis on inhaled aerosol boluses. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(5):1317-24. 16. Bennett WD, Zeman KL, Laube BL, Wu J, Sharpless G, Mogayzel PJ, Jr., Donaldson SH. Homogeneity of Aerosol Deposition and Mucociliary Clearance are Improved Following Ivacaftor Treatment in Cystic Fibrosis. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv*. 2018;31(4):204-11. 17. Anderson PJ, Wilson JD, Hiller FC. Respiratory tract deposition of ultrafine particles in subjects with obstructive or restrictive lung disease. *Chest*. 1990;97(5):1115-20. 18. Thomas RJ. Particle size and pathogenicity in the respiratory tract. *Virulence*. 2013;4(8):847-58. 19. Jakab GJ, Green GM. Effects of pneumonia on intrapulmonary distribution of inhaled particles. *Am Rev Respir Dis*. 1973;107(4):675-8.