

EVALUAREA DEPUNERII MEDICAMENTELOR INHALATE ÎN TIMPUL CRIZEI DE ASTM BRONȘIC CU AJUTORUL MODELULUI PULMONAR STOCHASTIC

SÁRKÁNY ZOLTÁN¹, HORVATH ALPAR², BALÁSHÁZY IMRE³, HOFMANN WERNER⁴,
BRÎNZANIUC KLARA⁵, SABĂU MARIUS⁶

^{1,5,6}Universitatea de Medicină și Farmacie Tîrgu-Mureș, ²Chiesi Hungary, Budapesta

³Laboratorul de Fizica Mediului, Centrul pentru Cercetarea Energiei, Academia Ungară de Științe, Budapesta

⁴Divizia de Fizică și Biofizică, Departamentul de Cercetarea Materialelor, Universitatea din Salzburg

Cuvinte cheie: astm bronșic, modelare, stohastic
Rezumat: Obiectiv: Obiectivul acestui studiu este realizarea unui studiu de modelare pentru a cuantifica depunerea particulelor inhalate în generațiile bronșice 9–16 în timpul unei crize severe de astm bronșic. Material și metode: Depunerea particulelor cu diametrul cuprins între 1–6 μm, inhalate de către un individ sănătos și un individ aflat într-o criză severă de astm bronșic a fost modelată cu ajutorul unui model pulmonar stohastic, folosind parametri respiratori specifici celor două condiții. O altă serie de simulări a fost efectuată folosind parametri respiratori identici. Rezultate: Frațiile de depunere din generațiile 9–16 au fost semnificativ mai mari în timpul crizei de astm în ambele serii de simulări, fiind cu 100% mai mari în cazul parametrilor respiratori identici, pentru toate diametrele investigate. Concluzii: Rezultatele noastre sugerează că depunerea particulelor inhalate în timpul unei crize de astm bronșic poate prezenta diferențe semnificative comparativ cu un individ sănătos, independent de parametrii respiratori.

Keywords: asthma, modelling, stochastic

Abstract: Objective: The objective of this study is to use a computerized lung model to quantify the deposition of inhaled drug particles in bronchial generations 9–16, during a severe asthma attack. Material and methods: The deposition of 1–6 μm particles in a healthy individual and during a severe asthma attack were modelled using a stochastic lung model and respiratory parameters characteristic for the two conditions. A second series of simulations were carried out using identical respiratory parameters. Results: Deposition fractions in generations 9–16 were significantly higher during the asthma attack in both series of simulations, being 100% higher for all particle sizes when using identical breathing parameters. Conclusions: Our results suggest that the deposition of inhaled particles during an asthma attack can present significant differences compared to a healthy individual, regardless of the respiratory parameters.

INTRODUCERE

Astmul bronșic este una dintre cele mai comune boli cronice respiratorii, afectând peste 50 de milioane de persoane în SUA, potrivit American Academy of Asthma, Allergy and Immunology și peste 300 de milioane de persoane în lume.(1) Elementul fiziologic principal al bolii este obstrucția episodică a căilor respiratorii, caracterizată de limitarea fluxului expirator, iar substratul patologic este reprezentat de inflamația căilor respiratorii, asociată de multe ori cu modificări structurale.

Medicamentele utilizate în tratamentul astmului bronșic se administrează în prezent mai ales pe cale inhalatorie, având în vedere faptul că această rută prezintă mai multe avantaje: pentru că aceasta are mai multe avantaje față de tratamentul sistemic (oral sau intravenos): doza care se administrează este relativ mică, efectul se instalează repede și efectele adverse sunt reduse.(2,3)

Particulele utilizate în dispozitivele de inhalare au în general diametrul cuprins între 3–6 μm (4,5,6), ceea ce corespunde rezultatelor mai multor studii, care sugerează că mărimea ideală a particulelor de β₂ agonști se află între 1–6 μm.(5) Receptorii β₂ țintiți de medicamentele folosite în tratamentul astmului sunt situați mai ales la nivelul căilor

respiratorii mici, densitatea lor crescând spre periferia plămânilor.(7) În același timp, celulele musculare netede responsabile de obstrucția căilor respiratorii din timpul crizei de astm bronșic sunt prezente mai ales la nivelul căilor respiratorii conductive, dar și în bronhiile mai mici.(5,8) Astfel, tratamentul astmului bronșic trebuie să țintească acea regiune unde receptorii β₂ și celulele musculare netede sunt prezente împreună (9), adică regiunea aflată între generațiile bronșice 9–16.

Transportul și depunerea particulelor inhalate în căile respiratorii pot fi evaluate cu ajutorul studiilor in vivo sau a modelelor pulmonare computerizate. Datorită limitărilor etice și tehnice care înconjoară studiile in vivo, studiile de modelare se bucură de o atenție specială, pentru că pot simula transportul și depunerea unei mai mari cantități de particule, într-un număr ridicat de condiții respiratorii.

SCOP

Obiectivul acestui studiu este realizarea unui studiu de modelare pentru a cuantifica depunerea particulelor inhalate în generațiile bronșice 9–16 în timpul unei crize severe de astm bronșic.

¹Autor corespondent: Sárkány Zoltán, Str. Ghe. Marinescu, Nr. 38, Cod 54000, Tîrgu-Mureș, România, E-mail: sarkanyzoltan@gmail.com, Tel: +40740 650505

Articol intrat în redacție în 29.11.2012 și acceptat spre publicare în 07.01.2013
ACTA MEDICA TRANSILVANICA Martie 2013;2(1):77-79

MATERIAL ȘI METODĂ DE LUCRU

Depunerea particulelor inhalate a fost modelată cu ajutorul ultimei versiuni a modelului pulmonar stohastic dezvoltat de Koblinger și Hofmann. Descrierea detaliată a modelului poate fi regăsită în mai multe publicații anterioare (10,11,12,13,14,15), de aceea vom prezenta numai principalele ei caracteristici.

Modelul simulează transportul și depunerea particulelor inhalate într-o structură pulmonară stohastică asimetrică, calculând probabilitatea de depunere a particulelor într-o secvență de unități de bifurcație alcătuite dintr-o ramură părinte și două ramuri fiice asimetrice. Căile respiratorii sunt reconstruite pe baza unor măsurători morfometrice reale, iar proprietățile geometrice ale căilor respiratorii, precum și traiectoria particulelor sunt alese în mod aleator, pentru a asigura că fiecare traseu ales este diferit.

Modelul pulmonar stohastic oferă posibilitatea de a simula transportul și depunerea particulelor inhalate în căile respiratorii astmatice.

Obstrucția din timpul crizei de astm bronșic este modelată cu ajutorul factorului astmatic, cu ajutorul căruia putem determina nivelul minim și maxim al obstrucției pentru fiecare generație bronșică, modelul selectând în mod aleator o valoare corespunzătoare severității crizei de astm.

Având în vedere faptul că nu există informații detaliate privind distribuția spațială a obstrucției bronșice din timpul crizei de astm, factorii astmatici au fost stabiliți în mod empiric pe baza rezultatelor probelor funcționale respiratorii caracteristice pacienților astmatici.

Pe baza acestor date, criza severă de astm bronșic este caracterizată de un factor astmatic de 8–80%, o valoare mai mare reprezentând o obstrucție mai severă. În afară de factorul astmatic, avem posibilitatea să definim probabilitatea apariției obstrucției pentru fiecare generație bronșică în parte, în cazul unei crize severe această probabilitate fiind de 100%.

Am modelat inhalarea particulelor de 1–6 μm de către un individ sănătos și un individ aflat într-o criză severă de astm bronșic, calculând cantitatea totală de particule depuse în generațiile bronșice 9–16. Parametri de intrare caracteristici celor două condiții sunt prezentați în tabelul nr. 1.

Tabelul nr. 1. Parametrii de intrare folosiți în simulări

Parametru	Adult sănătos	Criză de astm bronșic
Capacitate reziduală funcțională (CRF)	3300 ml	4500 ml
Volum respirator (V_T)	750 ml	600 ml
Frecvență respiratorie	12 / min	36 / min
Durata inspirului (T_{inh})	2,5 s	0,55 s
Durata expirului (T_{exh})	2,5 s	1,1 s
Raportul inspir:expir	1:1	1:2
Diametrul particulelor	1–6 μm	
Numărul de particule inhalate	100 000	

Pornind de la prezumția că un individ aflat într-o criză severă de astm bronșic își modifică modul de respirație cu ocazia inhalării medicamentului dintr-un dispozitiv de inhalare, am efectuat încă o serie de simulări folosind parametri respiratori identici, și anume un ciclu respirator simetric de 10 secunde ($T_{inh} = 5$ s, $T_{exh} = 5$ s) și un volum respirator de 2000 ml.

Simulările au fost efectuate pentru un ciclu respirator complet, în cazul unui bărbat adult, presupunând inhalare orală și că particulele sunt inhalate uniform în timpul inspirului.

Procesarea datelor și analiza statistică a fost efectuată cu ajutorul programului Microsoft Excel 2007.

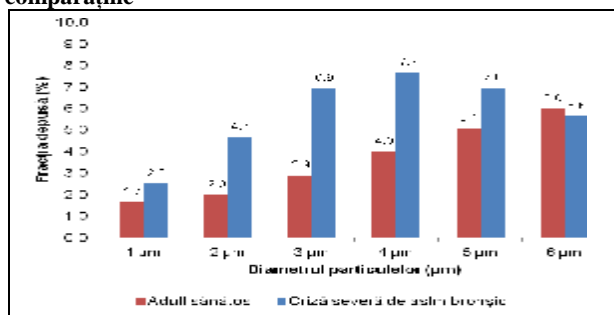
Am utilizat testul t Student pentru a compara rezultatele, iar un nivel p mai mic decât 0,05 a fost considerat ca fiind semnificativ din punct de vedere statistic.

REZULTATE

În prima serie de simulări am comparat fracțiile de depunere obținute de particulele de 1–6 μm în generațiile bronșice 9–16 în cazul unui individ sănătos și în cazul unui individ aflat într-o criză severă de astm bronșic.

Rezultatele sunt prezentate în figura nr. 1.

Figura nr. 1. Frațiile de depunere a particulelor de 1–6 μm în generațiile 9–16 în cazul unui individ sănătos (CRF = 3300 ml, $V_T = 750$ ml, $T_{inh} = 2,5$ s, $T_{exh} = 2,5$ s) vs. un individ aflat într-o criză severă de astm bronșic (CRF = 4500 ml, $V_T = 600$ ml, $T_{inh} = 0,55$ s, $T_{exh} = 1,1$ s). $p < 0,001$ pentru toate comparațiile



Se observă clar efectul diferențelor dintre parametrii morfometrici și respiratori caracteristici celor două situații, criza de astm bronșic favorizând depunerea particulelor cu diametrul cuprins între 1–6 μm tocmai în acea regiune unde ele sunt necesare. Cantitatea de particule depusă în generațiile 9–16 este mai mare în cazul crizei de astm pentru diametrele cuprinse între 1–5 μm ($p < 0,001$), cea mai mare cantitate depusă fiind observată în cazul particulelor de 4 μm, iar cea mai mare creștere, de 138%, se observă în cazul particulelor de 3 μm (2,9% în cazul individului sănătos vs. 6,9% în cazul crizei de astm, $p < 0,001$).

Figura nr. 2. Frațiile de depunere a particulelor de 1–6 μm în generațiile 9–16 în cazul unui individ sănătos vs. un individ aflat într-o criză severă de astm bronșic, folosind parametri respiratori identici ($V_T = 2000$ ml, $T_{inh} = 5$ s, $T_{exh} = 5$ s)

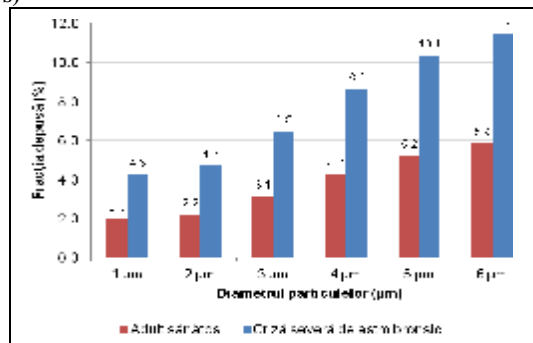


Figura nr. 2. arată creșterea progresivă a cantității de particule depuse în aceste generații, în ambele situații.

Rezultatele sugerează din nou faptul că obstrucția căilor respiratorii favorizează depunerea particulelor cu diametrul

cuprins între 1–6 µm în generațiile 9–16, fracțiile de depunere observate în criza de astm fiind cu aproximativ 100% mai mari decât cele obținute în cazul unui individ sănătos, pentru toate diametrele investigate ($p < 0,001$). În același timp, figura arată superioritatea netă a fracțiilor de depunere obținute de particulele de 6 µm comparativ cu cele de 1 µm (11.4% vs. 4.3% în timpul crizei, $p < 0,001$).

DISCUȚII

Depunerea particulelor inhalate la pacienți astmatici a fost descrisă în studii *in vivo*, folosind cuantificarea imagistică a depunerii particulelor marcate radioactive.(5) Aceste studii au pus accent pe dimensiunile particulelor, având în vedere faptul că studii anterioare au sugerat faptul că acesta este cel mai important factor care influențează depunerea particulelor inhalate.(16) Deși studiile *in vivo* pot evalua aspectele generale ale depunerii particulelor în plămânul astmatic, iar aceste aspecte sunt confirmate de rezultatele noastre, ele pot oferi puține informații cu privire la fracțiile de depunere regionale, datorită unor limitări tehnice inerente. Caracteristicile căilor respiratorii obstruate și efectul lor asupra depunerii particulelor inhalate au fost descrise în mai multe studii de modelare.

Martonen et al. au dezvoltat un model de astm bronșic presupunând că numai câteva generații bronșice sunt afectate în timpul unei crize de astm și că gradul obstrucției este același pentru toate căile respiratorii implicate, demonstrând că depunerea particulelor în căile respiratorii afectate se poate modifica dramatic în timpul unei crize de astm.(17) Rezultate similare au fost obținute și în alte studii.(18) Longest et al. au simulat transportul și depunerea particulelor într-un model de astm caracteristic copiilor, obținut prin scăderea diametrelor bronșice cu un factor constant.(19) Acest studiu a obținut rezultate similare cu cele obținute în studiul nostru, ajungând la concluzia că obstrucția bronșică duce la creșterea semnificativă a fracțiilor de depunere în această regiune. Deși obstrucția căilor respiratorii duce la dublarea cantității de particule depuse în această regiune în timpul unei crize de astm bronșic, cea mai mare fracție de depunere este de doar 11,4%, o valoare care nu poate fi considerată foarte eficientă. Există mai multe studii care sugerează că tratamentul inhalator nu este destul de eficient și că este nevoie de o schimbare de paradigmă în ceea ce privește tratamentul astmului bronșic.(5)

Sunt necesare alte studii pentru a evalua efectul diametrului particulelor și a parametrilor respiratori asupra depunerii particulelor în timpul crizei de astm bronșic.

CONCLUZII

Rezultatele noastre sugerează că depunerea particulelor inhalate în timpul unei crize de astm bronșic poate prezenta diferențe semnificative comparativ cu un individ sănătos, independent de parametrii respiratori.

Fracțiile de depunere în regiunile căilor respiratorii care sunt importante din punctul de vedere al tratamentului, pot fi cu 100% mai mari în timpul crizei de astm bronșic, ducând la creșterea semnificativă a cantității de medicament depusă în această regiune.

REFERINȚE

1. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma management and prevention. http://www.ginasthma.org/uploads/users/files/GINA_Report_2012.pdf.
2. Newman SP. Aerosol deposition considerations in inhalation therapy. *Chest*. 1985;88 (Suppl. 2):152S-160S.
3. Everard ML. Guidelines for devices and choices. *J Aerosol Med*. 2001;14 (Suppl. 1):S59-S64.
4. Mitchell JP, Nagel MW, Wiersema KJ, Doyle CC. Aerodynamic particle size analysis of aerosols from pressurized metered-dose inhalers: Comparison of Andersen 8-stage cascade impactor, next generation pharmaceutical impactor, and model 3321 aerodynamic particle sizer aerosol spectrometer. *AAPS PharmSciTech*. 2003;4(4):425-433.
5. Usmani OS, Biddiscombe MF, Barnes PJ. Regional lung deposition and bronchodilator response as a function of beta2-agonist particle size. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1497-1504.
6. Saini D, Biris AS, Srirama PK, Mazumder MK. Particle size and charge distribution analysis of pharmaceutical aerosols generated by inhalers. *Pharm Dev Technol*. 2007;12(1):35-41.
7. Barnes PJ, Basbaum CB, Nadel JA, Roberts JM. Localization of betaadrenoreceptors in mammalian lung by light microscopic autoradiography. *Nature*. 1982;299:444-447.
8. Haughney J, Price D, Barnes NC, Virchow JC, Roche N, Chrystyn H. Choosing inhaler devices for people with asthma: current knowledge and outstanding research needs. *Respir Med*. 2010;104(9):1237-1245.
9. Ebina M, Yaegashi H, Chiba R, Takahashi T, Motomiya M, Tanemura M. Hyperreactive site in the airway tree of asthmatic patients revealed by thickening of bronchial muscles: a morphometric study. *Am Rev Respir Dis*. 1990;141:1327-1332.
10. Koblinger L, Hofmann W. Analysis of human lung morphometric data for stochastic aerosol deposition calculations. *Physics in Medicine and Biology*. 1985;30:541-556.
11. Koblinger L, Hofmann W. Monte Carlo Modelling of aerosol deposition in human lungs. Part I: Simulation of particle transport in a stochastic lung structure. *Journal of Aerosol Science*. 1990;21:661-74.
12. Hofmann W, Koblinger L. Monte Carlo modeling of aerosol deposition in human lungs. Part II: Deposition fractions and their sensitivity to parameter variations. *Journal of Aerosol Science*. 1990;21(5):675-688.
13. Hofmann W, Koblinger L. Monte Carlo modelling of aerosol deposition in human lungs. Part III: Comparison with experimental data. *Journal of Aerosol Science*. 1992;23(1):51-63.
14. Hofmann W, Asgharian B, Winkler-Heil R. Modelling intersubject variability of particle deposition in human lungs. *J Aerosol Sci*. 2002;33:219-235.
15. Hofmann W, Winkler-Heil R, Bálásházy I. The effect of morphological variability on surface deposition densities of inhaled particles in human bronchial and acinar airways. *Inhal. Toxicol*. 2006;18:809-819.
16. Dolovich M. Influence of inspiratory flow rate, particle size, and airway calibre on aerosolised drug delivery to the lung. *Respir Care*. 2000;45:597-608.
17. Martonen TB, Fleming J, Schroeter J, Conway J, Hwang D. In silico modelling of asthma. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003;55:829-849.
18. Chalupa DC, Morrow PE, Oberdorster G, Utell MJ, Frampton MW. Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environmental Health Perspectives*. 2004;112:879-882.
19. Longest PW, Vinchurkar S, Martonen T. Transport and deposition of respiratory aerosols in models of childhood asthma. *Journal of Aerosol Science*. 2006;37:1234-1257.