

## ASTMA DJEČJE DOBI - KRONIČNO LIJEČENJE

EVA VERONA\*

*Astma je upalna bolest koja se liječi protuupalnim lijekovima. Kako bi se olakšalo liječenje preporučene su smjernice GINA (Global Initiative in Asthma) koje se primjenjuju kod djece i kod odraslih. Astma se prema težini kliničke slike dijeli u četiri stupnja, te svaki ima svoja svojstva i pripadajuću terapiju. Lijekovi koji se primjenjuju za dugotrajno liječenje astme nazivaju se osnovnim lijekovima i obuhvaćaju inhalacijske kortikosteroide, kromone, antileukotriene, beta 2 stimulatorne produljenog djelovanja, te teofilin s kontroliranim otpuštanjem. Prikazana su glavna farmakoterapijska svojstva osnovnih lijekova, način primjene, te u kojem se stupnju bolesti, koji i u kojoj dozi primjenjuje.*

Ključne riječi: astma, inhalacijski kortikosteroidi, antileukotrieni, beta 2 stimulatori produljenog djelovanja, kromoni

### UVOD

Astma je sindrom koji se odlikuje promjenljivom opstrukcijom dišnih putova spontano i pod utjecajem lijekova (1). Predstavlja posebni oblik upale dišnih putova, koja dovodi do njihove hipereaktivnosti na brojne podražaje, pri čemu dolazi do suženja. Suženje dišnih putova u pravilu je reverzibilno, no ne liječi li se, može postati ireverzibilno, te može postati uzrokom trajnog oštećenja te time i kronične astme (2).

Za uspješno liječenje astme potrebno je poznavati njene simptome, učestalost, diferencijalnu dijagnozu, težinu bolesti, što je općenito potrebno za liječenje i svake druge, posebno kronične bolesti.

Učestalost astme velika je, veća u industrijaliziranim zemljama, no razlika prema učestalosti u zemljama u razvoju svakim je danom manja. Opća prevalencija u djece iznosi oko 10 do 15%. Unatoč danas sve uspješnijem liječenju mortalitet od astme (uzimajući u obzir dječju i odraslu dob zajedno) se ne mi-

jenja, ali je znatno smanjen broj hitnih prijema u bolnicu zbog recidiva astme (3). Prema težini kliničke slike provodi se i liječenje astme, ono je stupnjevito, te se sastoji od liječenja akutnih napadaja astme, te liječenja u smislu sprječavanja akutnih napadaja, odnosno kronično liječenje.

### OSNOVNI PRINCIPI LIJEČENJA ASTME

Kako bi se u liječenju astme postigao što bolji uspjeh, kako u odraslih tako i u djece zadane su smjernice, poznate pod nazivom GINA (4). Tako je astma prvo podijeljena prema dobnim skupinama. Takva podjela prvenstveno služi kako bi se olakšala odluka kakvu terapiju treba provoditi, te kojim i kakvim lijekovima. Prva skupina obuhvaća djecu u dobi do pet godina života, a druga djecu stariju od pet godina te odrasle. Nadalje su skupine podijeljene prema težini kliničke slike u četiri stupnja.

#### 1. stupanj - povremena astma

simptomi bronhoopstrukcije javljaju se rjeđe nego jednom tjedno, a dijete je između napadaja otežnog disanja i /ili kašlja bez simptoma, noćni se simptomi javljaju do dva puta mjesečno.

#### 2. stupanj - blaga trajna astma

simptomi se javljaju jednom tjedno ili češće, ali rjeđe nego jednom dnevno, dok se noćni simptomi javljaju više od dva puta mjesečno.

#### 3. stupanj - srednje teška trajna astma

simptomi su prisutni tri do četiri puta tjedno ili češće, ili se javljaju barem jednom mjesečno uz potrebu za davanjem simptomatskih lijekova tjedan dana ili dulje; noćni se simptomi javljaju češće nego jednom tjedno.

#### 4. stupanj - teška trajna astma

simptomi su prisutni stalno, te ograničavaju normalnu fizičku aktivnost djeteta, dok se noćni simptomi javljaju često.

Kako bi se astmu moglo uspješno liječiti prvo je osim stupnjeva bolesti potrebno dobro poznavati ono što sada imamo na raspolaganju za liječenje, a to su farmakoterapija, specifična imunoterapija, preventiva, te kao pomoć fizikalna terapija uz klimatoterapiju, te na kraju, ali ne najmanje važno i edukacija kako roditelja, tako i malih bolesnika.

Specifična imunoterapija kako sada stvari stoje nema mjesto u liječenju astme. Opravdana je i potrebna u liječe-

\* Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"  
Klinika za pedijatriju

Adresa za dopisivanje:  
Prim. dr. sc. Eva Verona  
Klinička bolnica "Sestre milosrdnice"  
Klinika za pedijatriju  
10000 Zagreb, Vinogradska 29

nju po život opasnih anafilaktičkih reakcija od uboda ose, pčele i stršljena, te u liječenju monoalergenskih polenoza s pretežnim simptomima u smislu rinitisa (5).

Preventivna se djelatnost sastoji u izbjegavanju uzročnih alergena ukoliko su poznati. Ranijih se godina navodilo izbjegavanje fizičkih aktivnosti, što se sada više ne može i ne smije navoditi jer je jedan od ciljeva dobre kontrole astme i normalna fizička aktivnost uz mogućnost aktivnog bavljenja športom.

#### FARMAKOTERAPIJA

Lijekovi koji služe za liječenje astme dijele se u dvije velike skupine. Prvu skupinu predstavljaju lijekovi za liječenje akutnih simptoma i to su bronhodilatatori. Drugu skupinu lijekova predstavljaju osnovni lijekovi znači oni koji se primjenjuju kako ne bi bilo potrebe za primjenom prve skupine tj. simptomatskih lijekova.

#### OSNOVNI LIJEKOVI

To su lijekovi koji se u anglo-saksonskoj medicinskoj literaturi nazivaju kontrolnim lijekovima, što bi značilo da kontroliraju upalni proces, koji se zbiva u dišnim putovima astmatičara. Ranije su se takvi lijekovi nazivali protuupalnim, no taj naziv ne zadovoljava, jer u astmi postoji više upalnih odgovora i iz te skupine zapravo samo kortikosteroidi dokazano reduciraju upalni proces. Beta 2 stimulatori (produljenog djelovanja) primjerice samo inhibiraju oslobađanje upalnih medijatora iz mastocita, znači djeluju na jedan vrlo uski segment kompliciranog upalnog zbivanja (6).

Među osnovnim lijekovima izrazito dominantnu ulogu imaju kortikosteroidi, i to na prvom mjestu oni koji se primjenjuju putem inhalacija. Ostali osnovni lijekovi su: kromoni, beta 2 stimulatori produljenog učinka, antileukotrieni, te se povremeno spominje i teofilin s kontroliranim otpuštanjem, koji bi prema novijim spoznajama, trebao imati neke protuupalne učinke, no osnovni ograničavajući faktor primjene teofilina je uski terapijski indeks, što znači da je toksična doza vrlo blizu terapijske doze, a intoksikacije teofilinom mogu biti opasne i životno ugrožavajuće (7).

#### INHALACIJSKI KORTIKOSTEROIDI

Prema preporukama WHO, kao i GINA smjernicama uvode se sve ranije u terapiju astme sa svrhom postizanja optimalne kontrole bolesti. Vežu se za glukokortikoidne receptore koji reguliraju ekspresiju multiplih gena. Inhibiraju sintezu brojnih citokina koji igraju značajnu ulogu u astmatskoj upali, poput interleukina-5, te time smanjuju eozinofilnu infiltraciju u dišnim putovima. Zaustavljaju zatvaranje upalnih medijatora (de novo stvorenih) te tako zapravo djeluju na kasni upalni odgovor. Na taj način dolazi i do inhibicije eksudacije plazme i sekrecije sluzi. Značajno povišuju ekspresiju beta 2 receptora i preveniraju desnezitaciju beta 2 receptora - što znači da pospješuju djelovanje beta 2 stimulatora, tj. bronhodilatatora. Svim tim djelovanjima vjerojatno preveniraju tzv. remodeliranje tkiva te time i trajne ireverzibilne promjene.

Klinički vidljivi učinak primjene kortikosteroida (primarno inhalacijskih) susreće se praktički kod sve djece s astmom bez obzira na težinu. Nakon primjene inhalacijskih kortikosteroida već unutar nekoliko dana dolazi do redukcije simptoma astme, popravljaju se plućne funkcije, smanjuje se hipereaktivnost dišnih putova (mada obično ne i do normalnog stanja), a to poboljšanje nastupa tek nakon terapije koja traje više mjeseci. Pouzdano smanjuju učestalost i težinu recidiva astme pa time i potrebu za hospitalizacijama. Nedostatak primjene se sastoji u tome što ne dovode do izliječenja bolesti, prekine li se s terapijom postepeno dolazi do pogoršanja bolesti, što znači da ne utječu na tzv. prirodni tijek bolesti (8).

Očigledno inhalacijski pa i sistemni kortikosteroidi imaju vrlo balgotvorni učinak na liječenje odnosno tzv. kontroli astme, ali kao i svi lijekovi imaju i nedostatke. Nedostaci se sastoje u dobro poznatim nuspojavama. Primjenjuju li se inhalacijskim putem nuspojave su znatno rjeđe, a s dozama preporučenim GINA smjernicama praktički se nuspojave ne mogu dokazati (9).

U našoj zemlji imamo na raspolaganju više inhalacijskih kortikosteroida i to: najstariji beklometazon dipropionate, čiji je osnovni nedostatak niska

doza inhalacijskog pripravka, te zapravo potreba da se primjenjuje u 4 dnevne doze. Osim toga brojnim kliničkim istraživanjima dokazano je da BDP ima lošiji farmakološko profil te da u djece izaziva više nuspojava. Slijedeći inhalacijski kortikosteroid koji se ujedno i najviše primjenjuje je flutikazon propionat, Flixotide (Glaxo). Raspoloživ je u brojnim oblicima - kao aerosol u dozama od 25, 50, 125, 250 i 500 mcg, te kao tzv. diskus-prašak za udisanje u dozama od 50, 100, 200 te 500 mcg.

Aerosol se u djece pa čak i male djece može primjenjivati pomoću volumatičkih naprava koje osiguravaju mogućnost udisanja. Primjena volumatičnih naprava ujedno i smanjuje nuspojave, tj. sistemske nuspojave. Naime najveće čestice inhaliranog lijeka niti ne dopiru u usta jer zbog elektrostatskog naboja ostaju zalijepljene na plastičnu stijenku stijenku volumatične naprave. Nedostatak takve primjene je ujedno i na taj način smanjena doza udisanog lijeka. Flutikazon propionat ima optimalni farmakološki profil, osobito za djecu, jer zbog visoke lipofilnosti najbolje prodire na mjesta gdje mora djelovati, a ukoliko dođe do gutanja i biološke raspoloživosti, podliježe prvom prolazu kroz jetru, a metaboliti su inaktivni. Flixotide djeca mogu dobivati na teret HZZO i to do 14. Godine, a nakon toga samo ako je terapija započeta ranije, kao njen nastavak.

Ostali inhalacijski kortikosteroidi na našem tržištu su budosenid - lijek koji se u europskim zemljama uz FP najviše upotrebljava. Manje je lipofilan, znači da je prodor u pluća nešto slabiji, no time je i mogućnost biološke raspoloživosti manja. Za sada nije na listi HZZO, a registriran je pod trgovačkim imenom Tafen (Lek). Potrebna je otprilike dvostruko viša doza nego FP u terapijske svrhe. U nas su registrirani i trimacinolon acetat i flunizolid, no niti jedan nema širu primjenu u dječjoj dobi.

Nuspojave inhalirajućih kortikosteroida mogu se podijeliti na lokalne i sistemske. Lokalne nuspojave najčešće su kandidomikoza, promuklost, te ev. atrofija sluznice. Sistemne nuspojave rijetko se javljaju nakon inhalacijske primjene a obuhvaćaju: supresivni utjecaj na rast, te supresija hipotalamo-hipofizarno-adrenalne osovine. Ostale sis-

temne nuspojave obuhvaćaju još osteoporozu, kataraktu, te izrazito stanjenje kože. Sistemne nuspojave inhalacijske terapije izuzetno su rijetke i javljaju se tek kod dugotrajnije primjene vrlo visokih doza (npr. više od 1mg FP).

#### KROMONI

To je druga skupina tzv. osnovnih lijekova koji bi trebali kontrolirati astmu. Njihova se primjena navodi u GINA smjernicama, no djelotvornost baš i nije potpuno dokazana, osobito dugotrajnim (godinu dana ili dulje) kliničkim ispitivanjima. Osnovna im je prednost što sigurno nemaju nuspojave, no kako je djelotvornost upitna, ta prednost nema naročito kliničko značenje.

Poznati kromoni su Na kromoglikat (INTAL-LEK) te nedokromil Na. Potonji bi trebao biti znatno djelotvorniji no primjenu mu među ostalim ograničava i vrlo loš okus. Kromoglikat je prisutan na našem tržištu u obliku kapsula od 20 mg koje se uzimaju preko tzv. spihalera ili turbohalera, koji probijaju kapsulu a prašak se udiše. Primjena kromoglikata sigurno je znatno ograničena i potrebom da se uzima u 4 doze, što znači da će pridržavanje takvog terapijskog režima biti kratkog vijeka (pogotovo jer se radi o dugotrajnom liječenju), a onda sigurno izostaje i onako dvojbena terapijski učinak. Pretpostavljeni mehanizam djelovanja sastoji se u stabilizaciji membrane mastocita i time inhibiciji degranulacije i oslobađanja prethodno stvorenih medijatora. Ne inhibiraju oslobađanje novostvorenih medijatora, pa bi prema tome primjene li se rano mogli spriječiti nastajanje upalne-astmatičke reakcije, ali ne mogu liječiti već nastalu upalu.

#### ANTILEUKOTRIENI

To su ili antagonisti leukotrienskih receptora poput montelukasta, zafirlukasta i pranlukasta ili su inhibitori 5-lipoksigenaze-zileuton. Osnovni učinak im je protuupalni, te su pokazali kliničku djelotvornost u liječenju astme. Cistenil-leukotrieniderivati su arahidonske kiseline koji se sintetiziraju pomoću 5-lipoksigenaze u mastocitima, eozinofilima, bazofilima i makrofazima. Snažni su medijatori astme te dovode do akutne bronhokonstrikcije, hipersekrecije sluzi

te smanjenja mukocilijarnog klirensa, edema sluznice, migracije eozinofila, bronhalne hipereaktivnosti, te proliferacije bronhalnog epitela i glatkog mišića.

Dokazani učinak antileukotriena *in vitro* je da blokiraju inluks eozinofila u provokacijskim testovima, a *in vivo* osobito dobro djeluju na astmu izazvanu aspirinom, fizičkim naporom, ili fizičkom aktivnošću, te na noćne simptome. Upravo utjecaj na astmu izazvanu fizičkom aktivnošću čini montelukast osobito interesantnim za primjenu u djece, jer se zna da se kod malog djeteta ne može predvidjeti kada će se intenzivnije fizički opterećivati. Na našem je tržištu registriran montelukast, Singulair tablete za žvakanje, za djecu iznad 6 godina. Singulair je sada samo djelomično odobren od HZZO, tako da jedan dio lijeka plaćaju roditelji. Točno pozicioniranje montelukasta još nije jednako u SAD i Europi, u SAD je prema smjernicama indiciran kao monoterapija u blagoj trajnoj astmi, dok je u europskoj uniji registriran kao dodatna terapija u blagoj i srednje teškoj trajnoj astmi.

#### BETA 2 STIMULATORI PRODULJENOG DJELOVANA

Kako je već ranije navedeno, nisu protuupalni lijekovi u užem smislu riječi, ali su tzv. osnovni lijekovi kojima se kao dodatnom terapijom može pomoći kontrola bolesti. Svrha primjene beta 2 stimulatora s produljenim djelovanjem slična je kao i antileukotriena, spriječiti napadaje astme izazvane fizičkim naporom, te spriječiti noćne simptome. Osnovna im je uloga kao uostalom i antileukotrienima, da ih se pokuša primijeniti kao dodatnu terapiju inhalacijskim kortikosteroidima umjesto povisivanja doze inhalacijskih kortikosteroida. Na našem tržištu je registriran salmeterol - Serevent (Glaxo) u obliku aerosola od 25 mcg, te u obliku diskusa od 50mcg.

Ovdje valja napomenuti da postoji i kombinirani lijek - inhalacijski kortikosteroid (FP) + salmeterol u obliku diskusa i to u dozama: 100 +50, 250 +50, te 500 +50. Trgovačko ime tog oblika je Seretide diskus (Glaxo), registriran je u Hrvatskoj, za sada nije na listi HZZO-a. Posebno je pogodan za adoles-

cente, predstavlja samo jedan lijek, a time se postiže i bolje pridržavanje uputa liječnika, posebno u ovoj osjetljivoj dobi.

Danas se beta 2 stimulatori primjenjuju i kod male djece, osobito kako bi se baš u toj dobnoj skupini izbjeglo povisivanje doze inhalirajućih kortikosteroida, a dokazano je da njihova primjena ne povisuje smrtnost od astme, što se navodi u nekim priručnicima (10). Beta 2 stimulatori protražiranog učinka naravno imaju i svoje nuspojave, koje su blaže i rjeđe, ali identične onima od beta 2 stimulatora kratkog djelovanja.

#### TEOFILIN S KONTROLIRANIM OTPUŠTANJEM

Zbog izrazito uskog terapijskog indeksa sve se više napušta u liječenju astme, osobito dječje dobi. Ima određenu protuupalnu djelotvornost no mogućnost intoksikacije i teških nuspojava nadilazi blagotvorne učinke, posebno kada postoje drugi osnovni lijekovi s manje nuspojava.

#### Postupci liječenja

1. stupanj - blaga povremena astma: liječi se davanjem sabutamola po potrebi, malom djetetu najbolje pomoću volumatičke naprave - Babyhalera (Glaxo).

2. stupanj - blaga trajna astma: liječi se niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida, primjerice 200-400 mcg FP ili kromonima

3. stupanj - umjerena trajna astma: liječi se višim dozama inhalacijskih kortikosteroida i to 400 do 800 mcg FP,

4. stupanj - teška trajna astma: liječi se visokim dozama inhalacijskih kortikosteroida - višim od 1 mg FP.

U svakom se stupnju bolesti nakon postizanja stabilne kontrole, znači perioda bez egzacerbacija koji mora trajati najmanje tri mjeseca, može vratiti na stupanj niže ili obrnuto. Ovo su smjernice za djecu mlađu od 5 godina, dok se za djecu stariju od 5 godina umjesto povišenju doze inhalacijskih kortikosteroida može dodati montelukast ili salmeterol, što svakako ovisi o tome u čemu nije postignuta dobra kontrola bolesti.

#### LITERATURA

1. Barnes J. Peter: Asthma, Second Edition. Martin Dunitz, 2000.
2. Larkin M. Lancet, 1997; 349: 1004.
3. Pohunek P, Roche WR, Warner JO. Eur. Respir. J, 1997; 10; 160.
4. GINA, based on Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO, 1998.
5. SIT, State of the Art, WHO, NHLBI, 1998.
6. Godfrey S, Barnes PJ. Asthma and wheezing in children, 2 ed, Martin Dunitz Ltd, UK, 1999.
7. Godfrey S. Selected topics in respiratory medicine, asthma in infancy and early childhood, Thorax, 1996; 60-3.
8. Barnes PJ. Efficacy of inhaled corticosteroids in asthma. J Allergy Clin Immunol 1998; 102: 531-8.
9. Peden DB, Berger WE, Noonan MJ et al. Inhaled fluticasone propionate delivered by means of two different multidose powder inhalers is effective and safe in large pediatric population with persistent asthma, J Allergy Clin Immunol, 1998; 102: 32-8.
10. Mardešić D. Pedijatrija, Zagreb, Školska knjiga 2000.

#### Summary

#### ASTHMA IN CHILDREN - LONG-TERM THERAPY

E. Verona

*Asthma is an inflammatory disease, which is treated with antiinflammatory drugs. To make treatment of asthma easier, the guidelines are formed - Global Initiative in Asthma - to be applied in children as well as in adults. The clinical picture of asthma is divided in four steps according to clinical severity. The drugs for long-term asthma treatment are so called controllers. Controllers used in treatment of asthma in children are: inhaled corticosteroids, antileukotriens, long-acting beta 2 agonists, cromones, and sustained-release theophylline. The main pharmacotherapeutic proprieties of controllers are presented, the mode of application and the step of the disease in which they are applied.*

Key words: asthma, inhaled corticosteroids, antileukotriens, long-acting beta 2 agonists, cromones