

Smjernice za liječenje astme – uloga IKS-a

Guidelines for Asthma Treatment – The Role of ICS

IVAN GUDELJ, KORNELIJA MIŠE

Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

KBC Split

21000 Split, Spinčićevo 1

SAŽETAK Procjenjuje se da u svijetu od astme boluje više od 300 milijuna ljudi. Uočljiv je porast prevalencije astme, kao i troškova zbrinjavanja ove bolesti. Glavni patogenetski mehanizam u astmi je kronična upala u dišnim putovima. Ova spoznaja preusmjerila je liječenje astme sa simptomatskog k temeljnomu, protuupalnom liječenju. U svrhu što učinkovitijeg zbrinjavanja astme diljem svijeta rabe se globalne smjernice za liječenje astme. Najčešće se rabe smjernice Globalne inicijative za astmu (GINA), zadnji put revidirane 2012. godine. Inhalacijski kortikosteroidi (IKS) danas su najučinkovitiji lijekovi u liječenju astme. Prema smjernicama IKS su u monoterapiji prvi izbor temeljnog liječenja trajne astme za sve dobne skupine. Novi pripravci inhalacijskih kortikosteroida s vrlo sitnim česticama lijeka osiguravaju distribuciju lijeka i u male dišne putove, što može pridonijeti boljoj kontroli astme.

KLJUČNE RIJEČI astma, smjernice, inhalacijski kortikosteroidi, mali dišni putovi

SUMMARY More than 300 million people worldwide are estimated to suffer from asthma. Increased asthma prevalence and increased asthma management costs have been recorded. The main pathogenic mechanism of asthma is a chronic airway inflammation. This knowledge has redirected the treatment of asthma from symptomatic to basic, i.e. anti-inflammatory, treatment. Global guidelines for asthma treatment are used to increase asthma management worldwide. The most commonly used guidelines are those of the Global Initiative for Asthma (GINA), updated in 2012. Inhalation corticosteroids (ICS) are currently the most efficient drugs for asthma treatment. In line with the guidelines, ICS administered in monotherapy are the treatment of choice for permanent asthma in all age groups. New inhalation corticosteroid formulations with ultra-fine particles ensure distribution of the medicinal product to small airways as well, which may contribute to better asthma control.

KEY WORDS asthma, guidelines, inhaled corticosteroids, small airways,



Astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne upalne stanice i njihovi upalni posrednici. Bolest se klinički manifestira ponavljanim napadajima piskanja, zaduhe, pritiska u prsima i kašlja, osobito noću i/ili u ranim jutarnjim satima. Ovi su napadaji obično udruženi s difuznom, varijabilnom opstrukcijom dišnih putova koja je najčešće reverzibilna, bilo spontano ili uz liječenje. Navedena upala uzrokuje hiperreaktivnost dišnih putova na različite podražaje, a u nekih bolesnika rezultira trajnim morfološkim promjenama u strukturi dišnih putova, što uzrokuje određeni stupanj ireverzibilne bronhopstrukcije (1).

Pogoršanja astme mogu biti uzrokovana raznolikim čimbenicima, uključujući infekcije, alergene okoliša, profesionalne alergene, fizički napor, inhalacijske iritanse i emocije. Upala u dišnim putovima temeljni je patofiziološki događaj u astmi. Upala i posljedično remodeliranje svojstveni astmi prisutni su u malim i velikim dišnim putovima (2). Zbog ote-

žane dijagnostike sudjelovanje malih dišnih putova u astmi tijekom vremena bilo je nejasno. Istraživanja današnjom sofisticiranom tehnologijom kao što su kompjutorizirana tomografija visoke rezolucije, fiberoptička bronhoskopija, imunohistokemijske tehnike, potvrđuju koncept da je poremećaj u malim dišnim putovima dio jedinstvenog procesa u astmi koji uključuje upalu, remodeliranje dišnih putova, opstrukciju protoku zraka, hiperreaktivnost dišnih putova, simptome i spontane egzacerbacije astme (3).

Astma je važan globalni zdravstveni problem. Procjenjuje se da u svijetu od astme boluje 300 milijuna ljudi. Uočljiv je porast prevalencije astme, kao i troškova njezina zbrinjavanja. To se odnosi na izravne troškove u liječenju astme, ali i na neizravne, uzrokovane poglavito izostancima s posla i smanjenom radnom učinkovitošću (4).

Prepoznavanje kronične upale u astmi kao glavnoga patogenetskog mehanizma astme preusmjerilo je liječenje

astme sa simptomatskoga prema temeljnomu, protuupalnomu. Danas se liječenjem astme želi postići što bolja kontrola bolesti, tj. pun, kvalitetan i normalan život. Pravilna primjena postojećih lijekova, uz mjere kontrole okoliša i dobru educiranost, u većine bolesnika omogućuje postizanje ovog cilja. Svakodnevna praksa pokazuje da je unatoč navedenim pretpostavkama samo manji broj bolesnika u zadovoljavajućoj ili dobroj kontroli ove bolesti. Ovakvo stanje astme sugerira potrebu trajnog promicanja primjerenog zbrinjavanja ove bolesti. U tu svrhu rabe se smjernice za dijagnosticiranje, liječenje i prevenciju astme. Diljem svijeta najčešće se rabe smjernice GINA koje su utemeljene na suvremenim saznanjima, zadnji put revidirane 2012. godine (4).

Procjena kontrole astme

Novi pristup u liječenju astme temelji se na kontroli astme umjesto na njezinoj težini. Prema prijašnjim dokumentima GINE u bolesnika koji nisu na temeljnoj terapiji IKS-om, astma se klasificirala prema jačini simptoma, opstrukciji dišnih putova i varijabilnosti plućne funkcije u četiri stup-

nja: povremena, blaga trajna, umjerena trajna i jaka trajna astma. Prema procijenjenoj težini određivala se početna terapija u bolesnika s astmom. Ova se klasifikacija neopravdano rabila i za bolesnike koji su na temeljnoj terapiji IKS-om. Današnja klasifikacija težine astme uključuje jačinu kliničke manifestacije bolesti, ali i odgovor na terapiju (5). Naime, bolesnik može imati umjerene ili teške simptome i opstrukciju dišnih putova, ali postići potpunu kontrolu astme niskim dozama IKS-a. K tomu jačina astme nije stalna kod istog bolesnika s astmom, već se može mijenjati tijekom mjeseci ili godina. Glavno ograničenje prijašnje klasifikacije težine astme bila je njezina mala vrijednost pri odluci o početnoj terapiji te predviđanju odgovora na terapiju. Stoga se u terapijskom pristupu primjerenijom i korisnijom pokazala klasifikacija astme prema stupnju kontrole (6) (tablica 1). U svjetlu ovih ograničenja danas se težina astme određuje na osnovi intenziteta liječenja u postizanju dobre kontrole astme (tablica 2). Blaga astma je astma koja može biti dobro kontrolirana malim intenzitetom liječenja kao što su niske doze IKS-a. Teška trajna astma zahtijeva visok intenzitet liječenja, npr. GINA korak 4, za održavanje

TABLICA 1. KLASIFIKACIJA ASTME PREMA STUPNJU KONTROLE ASTME - SMJERNICE GINA, REVIZIJA 2012. (4)

OBIJEŽJA ASTME	DOBRA KONTROLA (SVE NAVEDENO)	DJELOMIČNA KONTROLA (BILO ŠTO OD NAVEDENOGA)	NEKONTROLIRANA
DNEVNI SIMPTOMI	Nema (< 2 x na tjedan)	> 2 x na tjedan	
OGRANIČENJE AKTIVNOSTI	Nema	Bilo kakvo	
NOĆNI SIMPTOMI / BUĐENJA	Nema	Bilo kakvo	3 ili više karakteristika djelomično kontrolirane astme istodobno
UPOTREBA SALBUTAMOLA	Nema (< 2 x na tjedan)	> 2 x na tjedan	
PLUĆNA FUNKCIJA (PEF ILI FEV1)	Normalna	< 80% predviđene ili najbolje osobne vrijednosti (ako je poznata)	

PROCJENA BUDUĆEG RIZIKA (RIZIK OD EGZACERBACIJA, NESTABILNOST, NAGLO SLABLJENJE PLUĆNE FUNKCIJE, NUSPOJAVE)

ZNAČAJKE POVEZANE S POVEĆANIM RIZIKOM OD NEŽELJENIH UČINAKA U BUDUĆNOSTI UKLJUČUJU: LOŠU KLINIČKU KONTROLU, ČESTE EGZACERBACIJE U PROTEKLOJ GODINI, HOSPITALIZACIJA, NIZAK FEV1, IZLOŽENOST CIGARETNOM DIMU, VISOKE DOZE LIJEKOVA

dobre kontrole astme ili ako dobra kontrola nije postignuta i pored visokog intenziteta liječenja (7). Stoga odrediti težinu astme nije moguće pri uvođenju početne terapije, već nakon uvida u odgovor na terapiju. Pri prvom pregledu procjenjuje se kontrola astme koja nas upućuje na odabir inicijalne terapije.

Terapijski koraci u postizanju kontrole astme

Cilj liječenja astme treba biti postizanje i održavanje kontrole bolesti tijekom dužeg razdoblja. Procjena kontrole astme treba uključivati, osim kliničkih manifestacija bolesti (simptomi, noćna buđenja, upotreba lijeka za olakšanje simptoma, ograničenja aktivnosti, plućna funkcija) i kontrolu mogućih rizika za pacijenta kao što su egzacerbacije, ubrzano pogoršanje plućne funkcije i negativne učinke lijekova (4). Uglavnom, postizanje i održavanje dobre kontrole bolesti smanjuje broj egzacerbacija (8). Međutim neki pacijenti i pored dužeg intervala dobre kontrole bolesti imaju egzacerbacije. Ovakva su događanja češća u bolesnika s astmom koji puše (9).

Inhalacijski kortikosteroidi su najučinkovitiji lijekovi u postizanju kliničke kontrole astme i smanjenju budućih rizika (3).

Klinička kontrola astme definirana je kao: (prikaz u tablici 1)

- Bez dnevnih simptoma (dva puta ili manje u tjedan dana)
- Bez ograničenja dnevnih aktivnosti, uključujući i fizički napor
- Bez noćnih simptoma ili buđenja zbog astme
- Bez uporabe lijeka za olakšanje simptoma (dva puta ili manje na tjedan)
- Normalna ili gotovo normalna plućna funkcija

Glavna obilježja astme su trajna upala dišnih putova i promjenjivo suženje dišnih putova. U skladu s ovim obilježjima astme lijekovi za astmu dijele se na temeljne (protuupalne) i simptomatske (bronhodilatatore) (10). Temeljne lijekove, lijekove za kontrolu astme, bolesnik treba uzimati dugotrajno i svakodnevno, a često i nakon prestanka simptoma bolesti. Simptomatski se lijekovi rabe radi brzog uklanjanja simptoma (lijek za pomoć). Najčešće se rabe simpatikomimetici brzog i kratkog djelovanja (SABA). U našim prilikama to je salbutamol za uporabu prema potrebi.

Terapijski pristup astmi prema smjernicama je stupnjeviti, određen koracima (tablica 3). Smjernice preporučuju započeti liječenje trajne astme niskim dozama IKS-a, u svim dobnim skupinama, uključujući i djecu (korak 2). U bolesnika kod kojih astma nije dobro kontrolirana niskim dozama inhalacijskih kortikosteroida u monoterapiji treba razmotriti povišenje doze IKS-a (srednje doze) ili dodati simpatomimetik dugog djelovanja (LABA) (korak 3).

Kod manjeg broja bolesnika, ako je astma pri prvoj procjeni kontrole izrazito nekontrolirana, liječenje treba započeti na koraku 3.

TABLICA 2. KLASIFIKACIJA ASTME PREMA TEŽINI

DOBRA KONTROLA USPOSTAVLJENA UZ:	TEŽINA ASTME
NISKI INTENZITET TERAPIJE	BLAGA ASTMA
UMJERENI INTENZITET TERAPIJE	UMJERENA ASTMA
VISOKI INTENZITET TERAPIJE	TEŠKA ASTMA

Pri svakom terapijskom koraku bolesniku treba osigurati lijek za olakšanje simptoma. Međutim potreba za učestalim uzimanjem lijeka za olakšanje simptoma jedan je od pokazatelja nekontrolirane astme i upućuje na potrebu za povišenjem doze temeljnih lijekova za kontrolu astme.

Korak 1: Lijek za olakšanje simptoma prema potrebi (SABA) (tablica 3)

Liječenje na ovom koraku indicirano je započeti kod bolesnika s povremenim simptomima koji su po učestalosti slični simptomima kontrolirane astme. Lijek izbora su beta 2-agonisti brzog djelovanja.

Korak 2: Lijek za olakšanje simptoma + jedan temeljni lijek

Na koraku 2 lijek izbora je niska doza IKS-a za bolesnike svih dobnih skupina (11, 12). Ekvivalentna doza IKS-a za neke kortikosteroide može se dati u jednoj dnevnoj dozi.

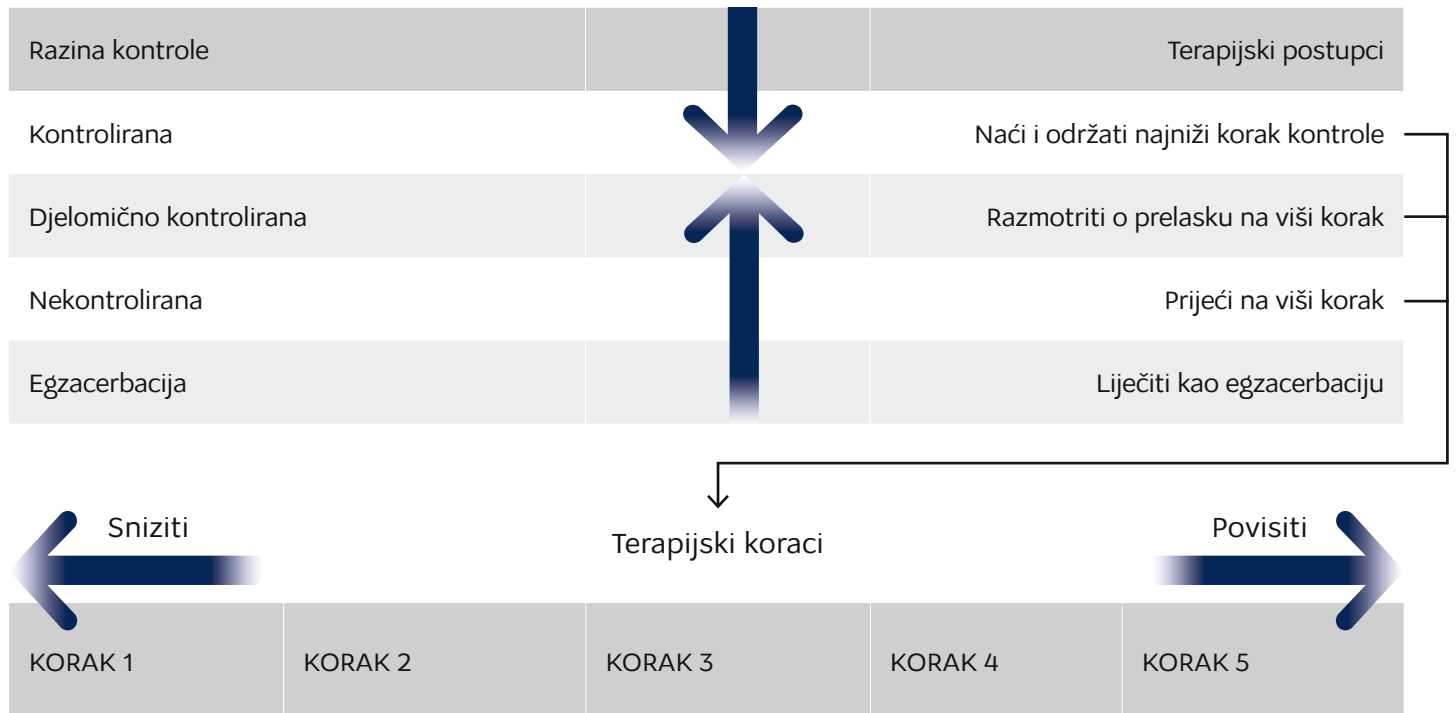
Alternativni temeljni lijek su leukotrijenski modifikatori. Treba ih primijeniti kod pacijenata koji ne žele uzimati IKS ili su iskusili štetne učinke lijeka kao npr. teža, dugotrajna promuklost te kod nekih bolesnika koji uz astmu imaju i alergijski rinitis.

Korak 3: Lijek za olakšanje simptoma + jedan ili dva temeljna lijeka

Lijek izbora na koraku 3 je niska doza IKS-a plus LABA u istom inhaleru ili odvojeno (13, 14). Zbog dodatnog učinka ove kombinacije obično je niska doza IKS-a dostatna za uspostavljanje kontrole astme. Svi lijekovi LABA u terapiji trajne astme mogu se uzimati samo u kombinaciji s IKS-om. Druga opcija na koraku 3 je srednja doza IKS-a u monoterapiji. Kod djece je povišenje doze IKS-a na srednju dozu učinkovitije od dodatka LABE niskim dozama IKS-a pa je ova opcija prvi izbor u ovoj dobnj skupini (15, 16).

Za pacijente svih dobnih skupina na srednjim i visokim dozama IKS-a vrijedi preporuka o uporabi komorica pri uzimanju inhalera MDI (engl. *Metered dose inhaler*; raspršivač fiksnih doza). Upotreba komorice poboljšava unos lijeka u dišne putove, smanjuje učestalost orofaringalne kandidijaze i smanjuje sistemsku apsorpciju IKS-a.

TABLICA 3. STUPNJEVITO LIJEČENJE ASTME PREMA STUPNJU KONTROLE BOLESTI - PRIREDENO PREMA SMJERNICAMA GINA, REVIZIJA 2012. (4)



EDUKACIJA I KONTROLA OKOLIŠA

SABA prema potrebi	SABA po potrebi			
		Odaberi jedan	Odaberi jedan	Dodaj jedan ili više
ODABIR TEMELJNOG LIJEKA	Niska doza IKS-a	Niska doza IKS-a + LABA	Srednja ili visoka doza IKS-a + LABA	Peroralni glukokortikoidi (niske doze)
	LTRA	Srednja ili visoka doza IKS-a Niska doza IKS-a + LTRA	LTRA Teofilin sporog otpuštanja	Anti-IgE-lijekovi
		Niska doza IKS-a + teofilin sporog otpuštanja		

IKS-inhalacijski kortikosteroidi, LABA-simpatomimetici dugog djelovanja, LTRA-antagonisti leukotrijenskih receptora, SABA-simpatomimetici kratkog djelovanja

Korak 4: Lijek za olakšanje simptoma + dva ili više temeljnih lijekova

Izbor lijekova na koraku 4 ovisi o prethodnom izboru na koraku 2 i 3. Bolesnike kod kojih kontrola astme nije postignuta na koraku 3 treba uputiti specijalistima s iskustvom u liječenju astme zbog potrebe isključivanja drugih bolesti sa sličnim simptomima i/ili otkrivanja drugih uzroka lošeg odgovora na terapiju (engl. *difficult-to-treat asthma*).

Lijek izbora na koraku 4 je kombinacija srednjih ili visokih doza IKS-a s LABOM.

Međutim u većine bolesnika povišenjem doze IKS-a s umjerenih na visoke postiže se relativno malen dodatni učinak te se visoke doze IKS-a preporučuju samo kad se ne postigne kontrola astme srednjim dozama IKS-a i LABOM i/ili trećim temeljnim lijekom (npr. leukotrijenskim modifikatorima) ili teofilinima sporog otpuštanja. Produžena uporaba visokih doza IKS-a povećava rizik od nuspojava lijeka. Za većinu IKS-a pri uzimanju srednjih i visokih doza preporučuje se lijek uzimati dva puta na dan.

Leukotrijenski modifikatori kao dodatna (*add-on*) terapija

srednjim i visokim dozama IKS-a pokazuju dodatnu učinkovitost, ali je ona manja od učinkovitosti kombinacije jednake doze IKS-a i LABE.

Korak 5: Temeljna terapija s koraka 4 + oralni glukokortikoidi u niskim dozama i/ili anti-IgE-lijekovi

Dodatak oralnih kortikosteroida drugim temeljnim lijekovima može biti učinkovit, ali je povećana mogućnost javljanja težih nuspojava lijeka. Ova terapija treba biti razmotrena samo u slučaju ako bolesnikova astma na koraku 4 ostaje znatno nekontrolirana, s dnevnim simptomima, većim ograničenjima aktivnosti i učestalim egzacerbacijama. Dodatak anti-IgE-liječenja drugim temeljnim lijekovima može poboljšati kontrolu alergijske astme kada ona nije postignuta kombinacijom s visokim dozama IKS-a ili oralnim kortikosteroidima.

Praćenje bolesnika

U bolesnika s astmom potrebno je redovito praćenje stupnja kontrole astme, tzv. ACT (*Asthma Control Test*) upitnikom ili prema pojednostavnjenoj shemi prikazanoj u tablici 1. (klasifikacija astme prema stupnju kontrole). ACT kao jednostavan i primjenjiv pokazatelj kontrole astme vrlo dobro korelira s razinom kontrole astme definirane u smjernicama GINA (17). Poslije inicijalne terapije potrebna je kontrola nakon 1-3 mjeseca. Kod stabilne bolesti kontrola se preporučuje u intervalima od tri mjeseca. U slučaju dobre kontrole bolesti koja traje najmanje tri mjeseca može se pokušati postupno smanjivati terapiju. Postoji malen broj studija i dokaza o optimalnom vremenu smanjivanja terapije. Ovaj se pristup razlikuje od pacijenta do pacijenta i ovisi o kombinaciji lijekova i doza koje su bile potrebne za postizanje kontrole astme. Premda su potrebna daljnja istraživanja, smjernice daju preporuke na osnovi današnjih dokaza.

Ako je kontrola astme postignuta monoterapijom srednjim ili visokim dozama IKS-a, treba pokušati sa snižavanjem doze za 50% u intervalima od tri mjeseca (18, 19). Kad je kontrola uspostavljena monoterapijom niskim dozama IKS-a, liječenje se može nastaviti jednom dnevnom dozom.

Kod bolesnika kod kojih je kontrola postignuta kombinacijom IKS-LABA treba započeti sa snižavanjem doze IKS-a za 50%, a nastaviti uzimati LABU. Ako je kontrola astme održana, treba nastaviti sa snižavanjem IKS-a do niskih doza. Potom, uz uvjet dobre kontrole, valja pokušati prestati uzimati LABU. Alternativa ovom pristupu je uzimati kombinaciju 1x na dan ili izostaviti LABU, te nastaviti liječenje jednakom dozom IKS-a u monoterapiji. Međutim kod ovog je pristupa vjerojatnost egzacerbacija astme veća (20).

Kad je astma kontrolirana IKS-om i drugim lijekom koji nije LABA, treba postupno snižavati dozu IKS-a za 50% do niskih doza, a potom nastaviti s izostavljanjem iz terapije drugog lijeka.

Pitanje prekidanja protuupalne terapije još je predmet diskusije. Preporučuje se postupno snižavanje do minimalne doze održavanja, eventualno do primjene jedanput na dan. Kod odluke o prekidu protuupalnog liječenja savjetuje se objektivan pokazatelj kontrole upale (normalizacija broja eozinofila u iskašljaju, normalan nalaz NO u izdahnutom zraku, normalna reaktivnost bronha i sl.). Ove parametre valja kontrolirati unutar nekoliko tjedana nakon izostavljanja protuupalnih lijekova te u slučaju pogoršanja ovih nalaza, čak i u odsutnosti simptoma, ponovno uvesti temeljne lijekove. Ako tijekom redukcije lijekova dođe do gubitka kontrole bolesti, potrebno je intenzivirati terapiju do razine uz koju je bolest bila pod kontrolom. Kod svakoga periodičnoga gubitka kontrole astme potrebno je povećati terapiju astme na korak koji slijedi.

Inhalacijski glukokortikosteroidi

IKS su danas najučinkovitiji lijekovi u liječenju trajne astme. Brojne studije pokazuju njihovu učinkovitost u smanjenju simptoma astme, poboljšanju kvalitete življenja, poboljšanju plućne funkcije, smanjenju bronhalne hiperreaktivnosti, kontroli upale u dišnim putovima, smanjenju broja i jačine egzacerbacija i smanjenju smrtnosti zbog astme. Međutim IKS-om se astma ne može izliječiti, prestankom uzimanja IKS-a u većeg broja bolesnika dolazi do gubitka kontrole astme unutar nekoliko tjedana ili mjeseci (21).

Najveća korist od IKS-a postiže se niskim dozama. Ispitivanja odnosa doze i učinka inhalacijskih kortikosteroida pokazala su da se najveća korist u kontroli astme postiže niskim dozama (22). Niska doza IKS-a u odraslih ekvivalentna je dozi budezonida od 400 mcg na dan (23). Povišenje doze IKS-a sa srednje na visoku osigurava malu korist u pogledu kontrole astme, ali znatno povećava rizik od nuspojava lijeka (23). Međutim dio bolesnika s astmom slabije odgovara na IKS, što zahtijeva više doze u postizanju i održavanju kontrole astme u tih osoba. I u pušača s astmom odgovor na IKS je oslabljen, što može uvjetovati visoke doze IKS-a u kontroli astme.

Globalne smjernice u liječenju astme preporučuju dugotrajno liječenje inhalacijskim kortikosteroidima zbog njihove superiorne učinkovitosti u kontroli kronične upale u dišnim putovima koja karakterizira trajnu astmu. Prema smjernicama su IKS u monoterapiji prvi izbor temeljnog lijeka u liječenju trajne astme za sve dobne skupine. Ako astma ostane nekontrolirana niskim dozama IKS-a u monoterapiji, potrebno je razmotriti povišenje doze IKS-a s niskih na srednje ili dodatak LABE niskim dozama IKS-a. U mlađim dobnim skupinama povišenje doze IKS-a prvi je izbor jer smanjuje rizik od teških egzacerbacija i hospitalizacija u usporedbi s pristupom dodavanja LABE niskim dozama IKS-a (24).

TABLICA 4. VELIČINA ČESTICA I DEPOZICIJA U PLUĆIMA RAZLIČITIH PRIPRAVAKA IKS-A (3)

Lijek	PRIPRAVAK	VELIČINA ČESTICA	DEPOZICIJA U PLUĆIMA
flutikazon DPI	Suhi prah	5,4 µm	15%
triamcinolon CFC*	Suspenzija	4,5 µm	22%
flunizolid CFC	Suspenzija	3,8 µm	20%
BDP CFC	Suspenzija	3,5 µm	4%
flutikazon CFC	Suspenzija	2,4 µm	26%
BDP HFA	Solucija	1,1 µm	> 56%
ciklezonid HFA	Solucija	1–2 µm	52%
flunizolid HFA	Solucija	1,2 µm	68%

IKS = inhalacijski kortikosteroidi; DPI = raspršivač sa suhim prahom; CFC = raspršivač fiksnih doza s klorofluorouglikom; HFA = raspršivač fiksnih doza s hidrofluoroalkanom.

Iako IKS imaju ključnu ulogu u liječenju astme, unatoč svim relevantnim smjernicama koje upućuju na IKS kao najučinkovitiji i najsigurniji lijek u liječenju trajne astme, IKS se nedostavno propisuju u monoterapiji. Jedna retrospektivna studija pokazala je da je u 55,2% djece s blagom i umjerenom astmom inicijalno liječenje bilo započeto kombinacijskom terapijom (IKS +LABA) kao temeljnim lijekom (25). Ovakva je praksa protivna smjernicama za liječenje astme, koje zagovaraju stupnjeviti pristup terapiji astme i početak liječenja monoterapijom inhalacijskih kortikosteroida. Ovakav pristup rezultira povećanjem troškova liječenja, ne osigurava uvijek kontrolu simptoma, a katkad izlaže pacijenta potencijalnom riziku od nuspojava lijeka.

IKS se razlikuju po svojoj potentnosti i bioraspoloživosti. Iz praktičnih razloga važno je poznavati niske, srednje i visoke doze IKS-a, kao i ekvipotentne doze različitih IKS-a. Usporedne doze dostupnih IKS-a navedene su u članku o Qvaru.

U prošlosti je liječenje astme bilo usmjereno ponajprije na velike dišne putove. Većina tradicionalnih pripravaka IKS-a sadržavala je velike čestice koje se deponiraju u velikim dišnim putovima. Danas je poznata velika uloga malih dišnih putova u astmi. Kronična upala u astmi prisutna je u velikim i malim dišnim putovima (26). U početku se mislilo da područje malih dišnih putova kao „tiha zona plu-

ća“ sudjeluje malo u ukupnom otporu dišnih putova. Novija je tehnologija pokazala da mali dišni putovi značajno sudjeluju u ukupnom otporu. Ispitivanja su pokazala da je u bolesnika s blagom astmom i s normalnom spirometrijom otpor u malim dišnim putovima do sedam puta veći nego u zdravih ispitanika (27). Bolesnici s astmom koji su bili bez simptoma, u stadiju potpune kontrole, također su imali povećan otpor koji je vjerojatno uzrokovan ostatnom, kroničnom upalom u malim dišnim putovima (28). Biopsijski uzorci i imunohistokemijske tehnike pokazali su da je upalni proces u astmi sličan u velikim i malim dišnim putovima (infiltracija aktiviranim T-limfocitima i eozinofilima, povećanje količine sluzi u lumenu, zadebljanje glatke muskulature dišnih putova). Međutim upalni proces u malim dišnim putovima zbog njihova malog promjera (< 2 mm) čini ih glavnim mjestom opstrukcije protoku zraka kroz dišne putove. Proces remodeliranja u astmi prisutan je u velikim i u malim dišnim putovima, a u manjoj mjeri i u plućnom parenhimu (26).

Danas se liječenje astme usmjerava k malim dišnim putovima. Novi pripravci IKS-a s vrlo malim česticama lijeka osiguravaju veću depoziciju lijeka u malim i velikim dišnim putovima (tablica 4). Studije su pokazale da u većine bolesnika koji su umrli zbog astme, a liječeni su IKS-om s velikim česticama lijeka, proces remodeliranja u malim dišnim putovima nije bio zaustavljen (2). Primjena IKS-a s vrlo ma-

lim česticama lijeka može smanjiti upalu u malim dišnim putovima i osigurava bolju kontrolu astme.

Nuspojave inhalacijskih kortikosteroida

IKS mogu izazvati nuspojave. Lokalne nuspojave IKS-a su orofaringalna kandidijaza, disfonija i kašalj zbog iritacije gornjih dišnih putova. Pri upotrebi MDI-inhalera učestalost svih nuspojava može se smanjiti uporabom komorice ili upotrebom IKS-a koji se aktiviraju u plućima (npr. ciklezonid i beklometazon). Novi pripravci IKS-a s hidrofluoroalkanom u raspršivaču umanjuju odlaganje lijeka u orofarinksu te umanjuju lokalne neželjene učinke bez potrebe uporabe komorice ili ispiranja usne šupljine nakon inhalacije lijeka. IKS pri dugotrajnoj upotrebi u višim dozama mogu izazvati i sistemske nuspojave (adrenalna supresija, osteoporozna, katarakta, pojava modrica po koži). Više je studija pokazalo da ciklezonid, budezonid i flutikazon dipropionat u ekvivalentnim dozama izazivaju manje sistemskih učinaka

nego drugi IKS (28). Sadašnji dokazi potvrđuju da niske i srednje doze IKS-a ni pri dugotrajnoj svakodnevnoj uporabi ne izazivaju sistemske neželjene učinke. Nema dokaza da upotreba IKS-a povećava rizik od plućnih infekcija i tuberkuloze i nisu kontraindicirani u bolesnika s aktivnom tuberkulozom (29).

ZAKLJUČAK

Inhalacijski su kortikosteroidi zlatni standard u liječenju astme. IKS su najučinkovitiji protuupalni lijekovi u astmi. U većine bolesnika s astmom IKS u monoterapiji postižu i održavaju kontrolu astme. Dugotrajna je uporaba ovih lijekova u niskim i srednjim dozama sigurna, s minimalnim nuspojavama. Novi pripravci IKS-a s vrlo malim česticama lijeka omogućuju distribuciju lijeka i u male dišne putove i osiguravaju bolju kontrolu astme.

LITERATURA

1. TUDORIĆ N, VRBICA Z, PAVIČIĆ F i sur. Guidelines for diagnosis and management of asthma in adults of the Croatian Respiratory Society. *Liječ Vjesn* 2007;129:315-21.
2. CARROLL N, ELLIOT J, MORTON A, JAMES A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:405-10.
3. DONALD S, BEAM MD. Value of Inhaled Corticosteroid Therapy In Long-Term Asthma Management. *P T* 2010;35(7):377-8, 385-91, 416
4. Global Initiative for Asthma (GINA). Global Strategy for Asthma Management and Prevention. 2012. Dostupno na: www.ginaasthma.org Datum pristupa: 14. 5. 2013.
5. COCROFT DW, SWYSTUN VA. Asthma control versus asthma severity. *J Allergy Clin Immunol* 1996;98:1016-8.
6. CHEN H, GOULD MK, BLANC PD i sur. Asthma control, severity, and quality of life: quantifying the effect of uncontrolled disease. *J Allergy Clin Immunol* 2007;120:396-402.
7. Proceedings of the ATS workshop on refractory asthma: current understanding, recommendations, and unanswered questions. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:2341-51.

8. BATEMAN ED, BOUSQUET J, KEECH ML, BUSSE WW, CLARK TJ, PEDERSEN SE. The correlation between asthma control and health status: the GOAL study. *Eur Respir J* 2007;29:56-62.
9. OSBOME ML, PEDULA KL, O'HOLLAREN M i sur. Assessing future need for acute care in adult asthmatics: the Profile of Asthma Risk Study: a prospective health maintenance organization-based study. *Chest* 2007;132:1151-67.
10. FANTA CH. Asthma. *N Engl J Med* 2009;360:1002-14.
11. O'BYRNE PM, BARNES PJ, RODRIGUEZ-ROISIN R i sur. Low dose inhaled budesonide and formoterol in mild persistent asthma: the OPTIMA randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164 (8 Pt 1):1392-7.
12. PAUWELS RA, PEDERSEN S, BUSSE WW i sur. Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003;361(9363):1071-6.
13. LEMANSKE RF, SORKNESS CA, MAUGER EA i sur. Inhaled corticosteroid reduction and elimination in patients with persistent asthma receiving salmeterol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285(20):2595-603.
14. WOOLCOCK A, LUNDBACK B, RINGDAL N, JACQUES LA. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153(5):1481-8.
15. BATEMAN ED, BOUSHEY HA, BOUSQUET J, BUSSE WW, CLARK TJ, PAUWELS RA i sur. Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170(8):836-44.
16. PAUWELS RA, LOFDAHL CG, POSTMA DS, TATTERSFIELD AE, O'BYRNE P, BARNES PJ i sur. Effect of inhaled formoterol and budesonide on exacerbations of asthma. Formoterol and Corticosteroids Establishing Therapy (FACET) International Study Group. *N Engl J Med* 1997;337(20):1405-11.
17. MIEDINGER D, NEUKOMM E, CHHAJED PN i sur. The use of the Asthma Control Test in general practice. *Curr Med Res Opin* 2011;27(12):2301-8.
18. BOULET LP, DROLLMANN A, MAGYAR P, TIMAR M, KNIGHT A, ENGELSTATTER R i sur. Comparative efficacy of once-daily ciclesonide and budesonide in treatment of persistent asthma. *Respir Med* 2006;100(5):785-94.
19. MASOLI M, WEATHERALL M, HOLT S, BEASLEY R. Budesonide once versus twice-daily administration: meta-analysis. *Respirology* 2004;9(4):528-34.
20. GODARD P, GREILLIER P, PIGEARIAS B, NACHBAUR G, DESFOUGERES JL, ATTALI V. Maintaining asthma control in persistent asthma: comparison of three strategies in a 6-month double-blind randomised study. *Respir Med* 2008;102(8) 1124-31.
21. WAALKENS HJ, Van ESSEN-ZANDVLIET EE, HUGHES MD, GEMITSEN J, DUIVERMAN EJ, KNOL K i sur. Cessation of long-term treatment with inhaled corticosteroid (budesonide) in children with asthma results in deterioration. The Dutch CNSLD Study Group. *Am Rev Respir Dis* 1993;148(5):1252-7.
22. ADAMS NP, JONES PW. The dose-response characteristics of inhaled corticosteroids when used to treat asthma: An overview of Cochrane systemic reviews. *Respir Med* 2006;100:1297-303.
23. POWELL H, GIBSON PG. Inhaled corticosteroid doses in asthma: an evidence-based approach. *Med J Aust* 2003;178(5)223-5.
24. THOMAS M, Von ZIEGENWEIDT J, LEE AJ, PRICE D. High-dose inhaled corticosteroids versus add-on long-acting-agonists in asthma: an observational study. *J Allergy Clin Immunol* 2009;123:116-21.
25. FRIEDMAN HS, EID NS, CRESPI S i sur. Retrospective claims study of fluticasone propionate/salmeterol fixed-dose combination use as initial asthma controller therapy in children despite guideline recommendations. *Clin Ther* 2009;31(5):1056-63.
26. MARTIN RJ. Therapeutic significance of distal airway inflammation in asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2002;109(2 suppl):S447-S460.
27. HAMID Q, TULIC MK. New insights into the pathophysiology of the small airways in asthma. *Ann Thorac Med*. 2007;2:28-33.
28. LIPWORTH BJ. Systemic adverse effects of inhaled corticosteroid therapy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 1999;159(9):941-55.
29. BAHCECILER NN, NUHOGLU Y, NURSOY MA, KODALLI N, BARLAN IB, BASARAN MM. Inhaled corticosteroid therapy is safe in tuberculin-positive asthmatic children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:215-8.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Ivan Gudelj, dr. med.
 Klinika za plućne bolesti Medicinskog fakulteta
 Sveučilišta u Splitu
 KBC Split
 21000 Split, Spinčićeva 1
 e-mail: ivan.gudelj.1956@gmail.com

PRIMLJENO/RECEIVED:

2. 5. 2013.
 May 2, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

20. 5. 2013.
 May 20, 2013

