

ZBRINJAVAMO LI ISPRAVNO ODRASLE BOLESNIKE S ASTMOM U OBITELJSKOJ MEDICINI?

DO WE CORRECTLY MANAGE ADULT ASTHMA PATIENTS IN FAMILY MEDICINE?

BISERKA BERGMAN MARKOVIĆ, DAVORKA VRDOLJAK*

Deskriptori: Astma – dijagnoza, farmakoterapija, prevencija i kontrola; Antiastmatici – terapijska uporaba, primjena i doziranje; Primarna zdravstvena zaštita – standardi; Smjernice; Liječnici obiteljske medicine

Sažetak. Iako je učestalost astme u porastu, pogotovo u djece, astma je danas nedovoljno dijagnosticirana, ali i nedovoljno dobro i neadekvatno liječena bolest. Najveći broj bolesnika zbrinjava i prati liječnik obiteljske medicine (LOM). Prema smjericama Global Initiative For Asthma (GINA) iz 2006. liječenje se određuje prema stupnju kontrole bolesti, umjesto dosad preporučene klasifikacije prema težini bolesti. Temelj liječenja trajne astme, bilo kojeg stupnja u odraslih i djece su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) u monoterapiji, a dugodjelujući β_2 -agonist (LABA), montelukast (LTRA) ili teofilin su dodatna terapija ako se s ICS ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti. Fiksne kombinacije (ICS + LABA) mogu se rabiti u liječenju samo umjerene i teške trajne astme, ne i kod blage astme, ili kada se s ICS u monoterapiji ne postigne kontrola bolesti. Postoji neopravdani trend sve većeg propisivanja fiksnih kombinacija. Iako postoje jasne smjernice profesionalnih i nacionalnih stručnih društava, javlja se razmimoilaženje između smjernica i prakse.

Descriptors: Asthma – diagnosis, drug therapy, prevention and control; Anti-asthmatic agents – therapeutic use, administration and dosage; Primary health care – standards; Practice guidelines as topic; Physicians, family

Summary. Although prevalence of asthma has increased particularly among children, asthma is still underdiagnosed and undertreated or inappropriately treated disease. Most of the health care for patients with asthma is provided by family physicians in primary health care. Nowadays recommendations (GINA 2006) are based on assessing asthma control levels, the cornerstone of therapy for persistent asthma of all degrees of severity, both in adults and children, are inhaled corticosteroids (ICS) as monotherapy, while long-acting β_2 -agonists (LABA), leukotriene modifiers (LTRA) or theophylline are add-on therapy if the control of disease is not successfully achieved. Fixed combination (ICS + LABA) could be used only for moderate to severe persistent asthma and in cases when satisfactory control is not achieved using ICS alone. Unjustified trend towards initial fixed combination prescribing has become more and more popular, but with potential of overuse.

Liječ Vjesn 2010;132:370–375

Iako je učestalost astme u porastu, pogotovo u djece, astma je danas nedovoljno dijagnosticirana, ali i nedovoljno dobro i neadekvatno liječena bolest. Astma je jedna od najčešćih kroničnih bolesti. Prevalencija iznosi 10–15%, ovisno o geografskoj širini (najveća u Australiji, Novom Zelandu, Velikoj Britaniji, manja u zemljama srednje i istočne Europe). Procjenjuje se da danas u svijetu od astme boluje 300 milijuna ljudi. Najveća učestalost astme je u dječjoj dobi (10–15% u djece do 12 godina). U RH prevalencija astme iznosi 3–4%, pa tako svaki LOM s prosječnom veličinom liste osiguranika u skrbi ima 60–110 bolesnika s astmom. Najveći broj ovih bolesnika zbrinjava i prati upravo u primarnoj zdravstvenoj zaštiti LOM, a navedena prevalencija može se objasniti time što LOM nedovoljno dobro dijagnosticira bolest.

Astma je kronična upalna bolest dišnih putova obilježena ekspiracijskom dispnejom i ponavljanim napadajima bronhoopstrukcije. Karakteriziraju je hiperreaktivnost bronha (uzrokovana upalom), reverzibilnost procesa (iako neliječena astma može zbog strukturalnih promjena, remodelacije bronha s vremenom postati ireverzibilna) i pretežno eozinofilna upala. Prema svojoj etiologiji astma može biti ekstrinzična, alergijska (uzrokovana tipom I alergijske reakcije na okolišne alergene i posredovana protutijelima klase IgE) ili intrinzična, kriptogena (»late onset«, koja se javlja nakon trećeg desetljeća života i češće je vezana uz industrijsku profesionalnu ekspoziciju, a koncentracija IgE je normalna). Posebni oblici astme su »aspirinska« [pojava egzacerbacije bolesti na ingestiju acetilsalicine kiseline (ASK), u sklopu

tzv. trijade ASA – (astma, nosna polipoza i intolerancija analgetika)] i »astma u naporu« (bronhospazam u naporu nakon izlaganja suhomu, hladnom zraku).

Klinička slika

Klinička slika astme najčešće je tipična: nagli početak bolesti sa zaduhom te »piskanjem u prsima«, češće noću ili pred jutro (zbog cirkadijanih varijacija koncentracije kortizola tako i bronhomotornog tonusa). Auskultacijski su čujni muzikalni zvučni fenomeni tijekom ekspirija, no što je napadaj teži, to ih je manje (tzv. »tiha pluća«). Nijedan dijagnostički test nije dovoljno osjetljiv ni specifičan za dijagnosticiranje astme. Dijagnoza se postavlja temeljem a) anamneze, b) fizikalnog nalaza na plućima i c) testova plućne funkcije, točnije spirometrije s bronhodilatacijskim testom (BDT) za dokazivanje reverzibilnosti bronhoopstrukcije. Važan je i podatak o dnevnoj varijabilnosti simptoma i vršnog ekspiracijskog protoka (signifikantna je varijabilnost >20% utvrđena mjeračem vršnog protoka, engl. *peak flow* metrom).

* **Ordinacija opće medicine, Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu** (prim. prof. dr. sc. Biserka Bergman Marković, dr. med.), **Ordinacija opće medicine, Katedra obiteljske medicine Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu** (Davorka Vrdoljak, dr. med)

Adresa za dopisivanje: Prof. dr. sc. B. Bergman Marković, Katedra za obiteljsku medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Rockefellerova 4, 10000 Zagreb

Primljeno 23. rujna 2009., prihvaćeno 18. lipnja 2010.

Tablica 1. Klasifikacija i preporuke za liječenje trajne blage i trajne umjerene astme prema smjernicama GINA iz 2004.
Table 1. Classification and recommendations for treatment of mild persistent and moderate persistent asthma based on GINA 2004 guidelines

Vrsta Type	Simptomi Symptoms	FEV ₁	PO ₂ , PCO ₂ , PH	Th
2. STUPANJ Trajna blaga / STAGE 2 Persistent	>1× na tjedan, ali < 1× na dan NOĆNI >2× na mjesec kašalj piskanje / >1 time a week but <1 time a day NOCTURNAL >2 times a month cough wheezing	≥80% od očekivanoga Varijabilnost <20–30% / ≥80% of predicted Variability <20–30%	N	Monoterapija IGC / IGC monotherapy
3. STUPANJ Trajna umjerena / STAGE 3 Moderate persistent	SVAKODNEVNI NOĆNI > 1× na tjedan Svakodnevna upotreba β ₂ -agonista kratkog djelovanja zaduha u mirovanju jako piskanje ubrzano disanje / DAILY NOCTURNAL >1 time a week Daily use of short-acting β ₂ agonists dyspnea at rest loud wheezing increased respiratory rate	>60–80% od očekivanoga Varijabilnost >30% / >60–80% of predicted Variability >30%	PO ₂ N PCO ₂ ↓ PH ↑ RESP. ALKALOZA / RESP. ALKALOSIS	Kombinirana IGC + LABA / Combination IGC + LABA

IGC = inhalacijski glukokortikoidi / inhaled glucocorticoids,
LABA = dugodjelujući β₂-agonist / long-acting β₂-agonist,
N = normalna vrijednost / normal value

Bronhalna hiperreaktivnost može se dokazati nespecifičnim bronhoprovokacijskim testom metakolinom (↓FEV₁ za ≥20% nakon inhalacije <8 mg/ml metakolina), a reverzibilnost bronhoopstrukcije spomenutim BDT-om (↑FEV₁ za ≥12% odnosno ≥200 ml, nakon inhalacije salbutamola). Od dodatnih dijagnostičkih metoda koje mogu pomoći u postavljanju dijagnoze na raspolaganju su i: nalaz eozinofilije u DKS-u, povećani broj eozinofila u iskašljaju, koncentracija serumskog eozinofilnog kationskog proteina (ECP) kao produkta aktiviranih eozinofila (Eo), koncentracija ukupnog (*radioimmunosorbent test* – RIST) i specifičnog IgE (*radioallergosorbent test* – RAST), frakcija izdahnutoga dušičnog oksida (FeNO) koji također izlučuju aktivirani Eo. No većina ovih pretraga je skupa, prekomplificirana i nedostupna bolesniku i LOM-u u svakodnevnom radu. Spirometrijska mjerenja plućne funkcije dostupna su (FEV₁, FVC, PEF, FEF_{25–50%}) i važna za postavljanje dijagnoze bolesti, kao treći element uz anamnezu i klinički pregled.

Nedovoljna dijagnosticiranost astme

Nije potpuno jasno zašto se astma tako loše ili nedovoljno dijagnosticira. Mnogi pacijenti sudionici studije AIRE provedene telefonskim intervjuiranjem ispitanika u sedam europskih zemalja podcijenili su težinu i precijenili stupanj kontrole svoje bolesti. Većina njih se u kontroli simptoma oslanjala na kratkodjelujuće β₂-agoniste, dok su IGK bili premalo upotrijebljeni. Postotak bolesnika s astmom liječenih IGK u Europi je 23%, u SAD-u 15%, dok je više od 60% bolesnika upotrebljavalo kratkodjelujuće β₂-agoniste. Glavni razlog nedovoljne dijagnostike pretpostavlja se da su pacijenti koji unatoč respiratornim simptomima nerado dolaze LOM-u. Moguće objašnjenje zašto je to tako leži u nerazumijevanju i neznanju pacijenta o samoj bolesti i nedostatku svijesti o potrebi trajnoga medikamentnog liječenja. Neki pacijenti imaju simptome mjesecima i godinama prije nego što se postavi ispravna dijagnoza. Kod bolesnika koji su se javili na vrijeme svom LOM-u poddijagnosticiranost je

manja u odraslih, ali je i dalje prisutna kod djece mlađe od 5 godina zbog prisutnosti drugih bolesti kao što su krup, infekcije gornjih dišnih putova, koji maskiraju kliničku sliku. Uz to kod djece postoje i teškoće u mjerenju plućne funkcije. Simptomi astme se kod onih jako starih često preklapaju s drugim pridruženim bolestima (respiracijske infekcije, srčano zatajenje), što često otežava dijagnozu.

Liječenje astme

Prema smjernicama Global Initiative for Asthma (GINA) iz 2004. nalaz plućne funkcije prije početka liječenja astme služi je kao temelj klasifikacije bolesti prema njezinoj težini, ali i kao temelj preporuka za njezino liječenje. Astma se tada klasificirala kao povremena, intermitentna i trajna, perzistentna (blaga, umjerena, teška i vrlo teška) (tablica 1.) Povremena astma nije prikazana na tablici jer LOM rijetko dolazi u kontakt s takvim bolesnicima. Oni svoje povremene smetnje rješavaju kratkodjelujućim β₂-agonistima. Posljednje dvije vrste (trajna teška, trajna vrlo teška) zahtijevaju hospitalno liječenje te nisu prikazane na tablici 1.

S vremenom su se pojavili i prigovori ovom načinu klasifikacije astme. Naime, kad se liječenje započne, bolesnik često zbog poboljšanja plućne funkcije prelazi iz jedne u drugu kategoriju. Osim toga, klasifikacija nije uzela u obzir ni tjelesnu aktivnost bolesnika, a PEF i FEV₁ ipak ne koreliraju uvijek s težinom i učestalošću simptoma astme.

Liječenje prema stupnju kontrole bolesti

Prema najnovijim, revidiranim kriterijima GINA iz 2006. promoviran je nov pristup u procjeni stanja bolesnika i liječenju astme. Naime, naglasak je stavljen na kontrolu bolesti, a ne njezinu težinu. Kontrolirana astma, prema tim smjernicama, znači da bolesnik nema dnevnih simptoma (ili su oni prisutni dvaput na tjedan ili rjeđe), nema ograničenja aktivnosti, niti noćnih simptoma, dok mu je potreba za simptomatskim (*rescue*) lijekom prisutna maksimalno dva-

Tablica 2. Definicija kontrole astme prema reviziji smjernica GINA iz 2006.
Table 2. Definition of asthma control based on revised GINA 2006 guidelines

Karakteristika Characteristic	Kontrolirana (sve od navedenoga) Controlled (all of the listed)	Djelomično kontrolirana (bilo što od navedenoga u bilo kojem tjednu) Partly controlled (Any of the listed in any week)	Nekontrolirana Uncontrolled
Dnevni simptomi / Daytime symptoms	NEMA ili $\leq 2 \times$ na tjedan / NONE or ≤ 2 times a week	$> 2 \times$ na tjedan / > 2 times a week	tri ili $<$ pokazatelja djelomično kontrolirane astme u bilo kojem tjednu / three or more indicators of partly controlled asthma in any week
Ograničenje aktivnosti / Limited activity	NEMA / NONE	bilo kojeg stupnja / any stage	
Noćni simptomi / Nocturnal symptoms	NEMA / NONE		
Potreba za simptomatskim lijekom / Need for symptomatic medication	NEMA ili $\leq 2 \times$ na tjedan / NONE or ≤ 2 times a week	$> 2 \times$ na tjedan / > 2 times a week	
Plućna funkcija (PEF ili FEV ₁) / Lung function (PEF or FEV ₁)	normalna / normal	$< 80\%$ očekivanih vrijednosti ili najboljeg osobnog rezultata / $< 80\%$ of predicted value or best personal result	
Egzacerbacije / Exacerbations	NEMA / NONE	$\geq 1 \times$ na godinu / ≥ 1 time a year	jedna u bilo kojem tjednu / one in any week

put na tjedan ili rjeđe, plućna funkcija (PEF ili FEV₁) normalna, a egzacerbacija bolesti nema (tablica 2.).

U revidiranom dokumentu naglašava se kako dotadašnja klasifikacija astme prema težini bolesti ostaje rezervirana samo za istraživačke svrhe, jer se radi o kategoriji težine bolesti koja nije trajna, nego dinamična, te se u individualnog bolesnika mijenja ovisno o liječenju. Umjesto dosad preporučene klasifikacije prema težini bolesti preporučuje se koncept kontrole, odnosno postizanja i održavanja kontrole bolesti. Sve internacionalne smjernice postavljaju IGK kao prvi lijek za liječenje trajne astme svih stupnjeva kod odraslih i djece. Nijedna druga dostupna terapija nije tako efikasna u smanjenju upalnog procesa koji leži u pozadini astme. S IGK kao monoterapijom postiže se značajna kontrola bolesti.

U liječenju astme temeljenom na kontroli bolesti preporučuje se tzv. stupnjeviti pristup (slika 1.).

1. stupanj. *Simptomatski lijek po potrebi.* Povremena upotreba β_2 -agonista kratkog djelovanja. Alternativa su inhalacijski antikolinergici, kratkodjelujući oralni β_2 -agonisti, kratkodjelujući teofilin, ali djeluju sporije. Ako su simptomi učestaliji i/ili se periodički pogoršavaju, potrebno je uključiti bolesnika u propisni tretman kontrole.

2. stupanj. *Simptomatski lijek i jedan osnovni lijek.* Niske doze inhalacijskih glukokortikoida (IGC) kao prvi izbor. Drugi izbor umjesto IGC mogu biti antagonisti leukotrijena (LCTA) kod bolesnika koji ne žele ili ne mogu upotrebljavati IGC, a kao nuspojavu imaju promuklost ili imaju alergijski rinitis.

3. stupanj. *Simptomatski lijek i kombinacija osnovnih lijekova.* Niske doze IGC u kombinaciji s β_2 -agonistom dugog djelovanja (LABA). Druga je opcija povisiti dozu IGC do srednjih doza, treća kombinirati niske doze IGC s antagonistima leukotrijena (LCTA), a četvrta je niske doze IGC s retard oblikom teofilina.

4. stupanj. Kombinirati srednju ili visoku dozu IGC s LABA. Može se upotrijebiti i LCTA ili retard oblik teofilina, ali s manjom učinkovitošću od LABA.

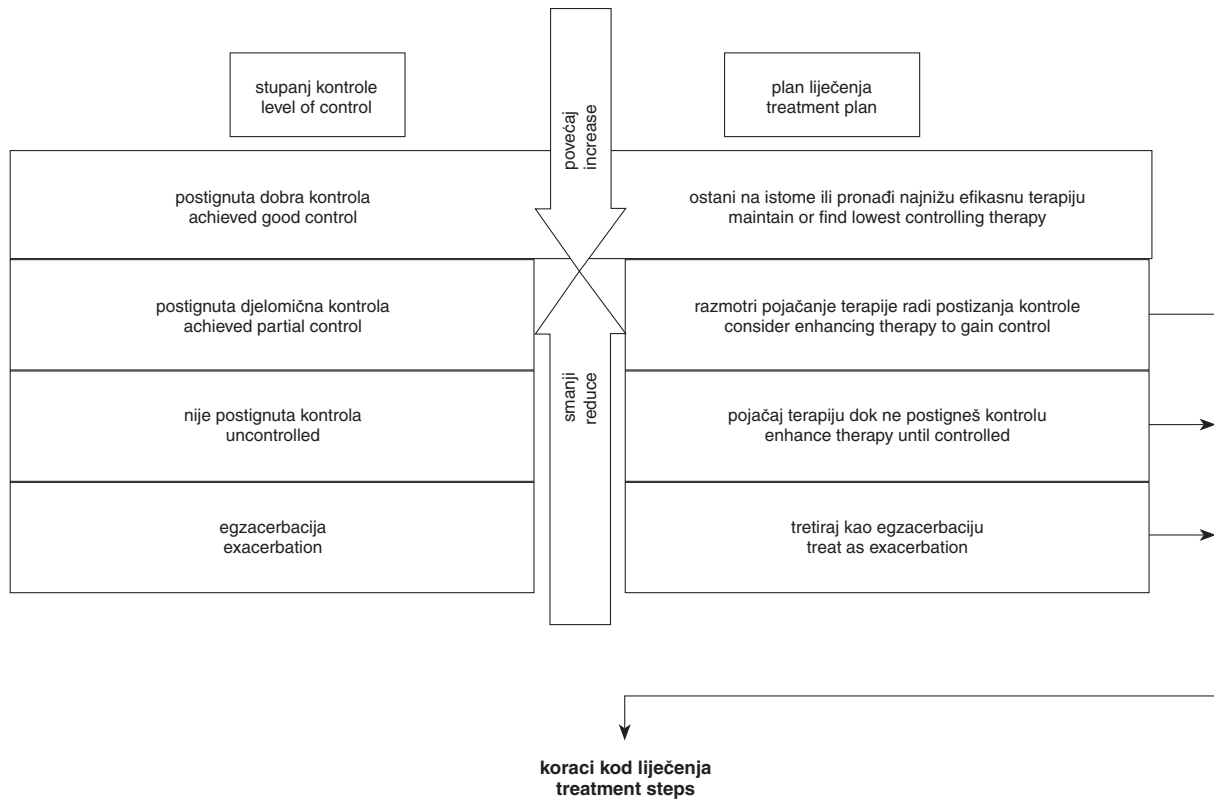
5. stupanj. Dodavanje oralnih glukokortikoida ili anti IgE.

Kad se postigne kontrola bolesti, rabi se pristup »step down«, odnosno u slučaju njezina nepostizanja »step up«. Step down: Ako je postignuta kontrola bolesti srednjim do visokim dozama IGC, dozu treba snižavati za 50% u tromjesečnim intervalima. Ako je kontrola dobra uz niske doze IGC, savjetuje se njihova uporaba 1x na dan. Pri postizanju kontrole kombinacijom IGC i LABA treba ukinuti LABA uz istu dozu IGC. Druge dvije opcije su reducirati doziranje kombinacijom IGC i LABA na jednom na dan ili ranije odbaciti LABA i ostati na monoterapiji IGC. Step up: U slučaju gubitka kontrole bolesti povisuje se doza kratkodjelujućeg β_2 -agonista ili LABA na više dana (5–7, katkad i 14 dana). Ako je bolesnik na kombiniranoj terapiji IGC i LABA, i to budesonidom i formeterolom, povećava se dnevni broj inhalacija do postizanja kontrole.

Uloga LOM-a u liječenju astme

Poseban naglasak u održavanju kontrole stavljen je na jačanje partnerstva liječnik-bolesnik, edukaciju, samozbrinjavanje i samokontrolu. LOM najbolje od svih zdravstvenih profesionalaca poznaje svog bolesnika, pruža mu kontinuiranu skrb, a upoznat je i s uvjetima bolesnikova života i rada. Stoga je u idealnom položaju stvaranja individualnog plana zbrinjavanja bolesnika s astmom kojeg ima u skrbi. Edukacija o izbjegavanju ekspanzije potencijalnim okidačima bolesti (alergeni, virusi, lijekovi, aeroonečišćenje), prepoznavanju simptoma astme, uporabi mjerača vršnog protoka (peak flow metra), vrstama lijekova za liječenje i/ili kontrolu bolesti, njihovu načinu primjene, nuspojavama, interaktivni razgovor i savjetovanje bolesnika stoga bi trebali postati, više nego što to trenutačno jesu, dijelom svakodnevnog rada tima LOM-a.

Astma je nesumnjivo važan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti i značajnog utjecaja na kvalitetu živo-



1. korak / step 1	2. korak / step 2	3. korak / step 3	4. korak / step 4	5. korak / step 5
Smanjenje astme Kontrola okoliša – onečišćenja / Asthma reduction Control of environment – pollution				
Prema potrebi brzodjelujući β ₂ -agonisti / As needed rapid-acting β ₂ agonists	Prema potrebi brzodjelujući β ₂ -agonisti / As needed rapid-acting β ₂ agonists			
Poželjne opcije kontrole*** / Preferred control option***	Odaberi jedan / Select one	Odaberi jedan / Select one	Dodaj jedan ili više / Add one or more	Dodaj jedan ili oba / Add one or more
	Niske doze inhalacijskih IGC* Low dose of inhaled IGC*	Niske doze inhalacijskih IGC uz dugodjelujući β ₂ -agonist / Low dose of inhaled IGC with long-acting β ₂ agonist	Srednje ili visoke doze inhalacijskih IGC uz dugodjelujući β ₂ -agonist / Medium or high dose of inhaled IGC with long-acting β ₂ agonist	Peroralni glukokortikoidi (najniže doze) / Oral glucocorticoids (lowest dose)
	Leukotrijenski modifikatori** / Leukotriene modifiers**	Srednje ili visoke doze inhalacijskih IGC / Medium or high dose of inhaled IGC	Leukotrijenski modifikatori** / Leukotriene modifiers**	Anti IgE liječenje / Anti-IgE treatment
		Niske doze inhalacijskih IGC uz leukotrijene Low dose of inhaled IGC with leukotriene	Dugodjelujući SR teofilin / Long-acting SR theophylline	
		Niske doze inhalacijskih IGC uz dugodjelujući SR teofilin / Low dose of inhaled IGC with long-acting SR theophylline		

* IGC = inhalacijski glukokortikoidi / inhaled glucocorticoids

** = antagonisti receptora ili inhibitori sinteze / receptor antagonists or synthesis inhibitors

*** = poželjni oblik kontrole pokazan je osjenčanim dijelom tablice / preferred control option is shown in shaded boxes

Druge mogućnosti liječenja uključuju inhalacijske kolinergike, kratkodjelujuće peroralne β₂-agoniste i kratkodjelujuće teofiline. Redovita upotreba kratko i/ili dugodjelujućih β₂-agonista ne preporučuje se osim ako je u kombinaciji s inhalacijskim GC / Alternative treatments include cholinergics, short-acting oral β₂ agonists and short-acting theophyllines. Regulars use of short- and/or long-acting β₂ agonists is not recommended unless in combination with IGC

Slika 1. Zbrinjavanje astme prema kontroli bolesti (prema reviziji smjernica GINA iz 2006).
Figure 1. Asthma management based on disease control (according to revised GINA 2006 guidelines)

ta pojedinca i njegove obitelji, u slučajevima kada nije dobro kontrolirana. Bolesnici s dobro kontroliranom bolesti mogu gotovo posve normalno živjeti i raditi, dok oni s nekontroliranom bolesti imaju značajno smanjenu kvalitetu života. Nekontrolirana bolest rezultira i velikim medicinskim (dijagnostika, liječenje, hospitalizacija) i nemedicinskim (izostanak s posla i škole) troškovima za pojedinca, zdravstveni sustav i društvo u cijelosti. Unatoč sve boljem razumijevanju patofiziologije bolesti, relevantnim dokazima proizašlim iz randomiziranih kontroliranih studija i razvoju međunarodnih ali i nacionalnih smjernica za dijagnostiku i liječenje astme, bolest je još uvijek poddijagnosticirana i neadekvatno liječena u mnogim zemljama svijeta. Zbog čega se znanstveni dokazi i preporuke ne uvode u svakodnevnu praksu LOM-a u RH? Zašto postoji velik jaz između preporuka i prakse? Promatrano s gledišta LOM-a praktičara, problem je nedostatak smjernica za zbrinjavanje astme koje bi bile posebno napisane i relevantne za LOM-a. Važnost LOM-a u zbrinjavanju kroničnih respiracijskih bolesti ipak je u novije vrijeme prepoznata u svijetu. U izradu prvih smjernica za zbrinjavanje tih bolesti LOM nije bio uključen, no 2008. ekspertne skupine organizacija obiteljskih liječnika (World Organisation of Family Doctors – WONCA, International Primary Care Airways Group – IPAG, International Primary Care Respiratory Group – IPRCG) temeljem prihvaćenih smjernica GINA pripremile su i izdale njihov skraćeni oblik za LOM-a prilagođen implementaciji u dnevnom radu. Te su organizacije i zadužene od WHO za globalnu doedukaciju LOM-a o kroničnim bolestima dišnog sustava.

Hrvatske smjernice za liječenje astme donesene su od Radne skupine Hrvatskoga pulmološkog društva 2007. U njihovoj izradi nisu sudjelovali stručnjaci iz obiteljske medicine. Trenutačno se priprema novi, dopunjeni tekst hrvatskih smjernica u svjetlu revidiranih kriterija GINA, ali LOM ponovno nije član ekspertne grupe za njihovu izradu. No, kako su to prepoznale WHO i druge zemlje svijeta, valja pretpostaviti da će LOM i u RH u budućnosti trebati biti aktivno uključen u izradu nacionalnih smjernica zbrinjavanja svih kroničnih bolesti, pa tako i onih respiracijskih. Pragmatičnije smjernice pripremljene od stručnjaka iz obiteljske medicine za LOM-a omogućile bi njihovu lakšu implementaciju u svakodnevni rad LOM-a. Time bi se mogli značajno poboljšati ishodi za bolesnike (kontrola bolesti, morbiditet, mortalitet) uz smanjenje troškova zdravstvenog sustava.

Inhalacijski glukokortikoidi – fiksna kombinacija

Prema smjernicama GINA temelj liječenja svake trajne astme svih stupnjeva kod odraslih i djece jesu inhalacijski glukokortikoidi u monoterapiji. Prema nekim studijama, njihova primjena povećava transkripciju gena za β_2 -adrenoreceptore, što bi moglo štiti od neželjenog smanjenja osjetljivosti na β_2 -agoniste. LABA, LTRA ili teofilin su dodatna terapija ako se s IGC ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti. Premda se strah od nuspojava IGC navodi kao razlog sniženja njihove doze i dodavanja LABA, kako bi se ipak osigurala kontrola bolesti, to nije opravdano. Dodavanje LABA ide na štetu protuupalnog učinka IGC! Poznato je da LABA nemaju protuupalne učinke (a upravo je upala kritični etiološki čimbenik u podlozi astme koji valja obuzdati) nego utječu na relaksaciju glatkih mišića bronha olakšavajući simptome (kašalj, zaduha, piskanje). I LABA imaju neželjene nuspojave, povećavaju rizik od neželjenih kardiovas-

kularnih događaja u bolesnika s astmom. Novije studije pokazuju i smanjenje osjetljivosti β_2 -adrenoreceptora s duljnom primjenom LABA uz moguću smanjenu i usporeni odgovor na kratkodjelujući β_2 -agonist salbutamol u akutnoj epizodi bronhokonstrukcije, što može značajno ugroziti bolesnika. Osim toga dugotrajna upotreba β_2 -agonista može odgoditi prepoznavanje povećanja upale dišnih putova karakterizirane povećanom koncentracijom eozinofila u sputumu. Unatoč stabilnom FEV₁ i PEF, porast eozinofila u sputumu je nađen tjedan dana prije egzacerbacije astme.

Fiksne kombinacija IGC i LABA pojavile su se na tržištu u posljednje vrijeme i vrlo se agresivno marketinški reklamiraju, pa se pojavio trend njihove neopravdano velike preskripcije i u RH. Mogući je razlog za to i nedovoljna jasnoća odnosno dvoznačnost Hrvatskih smjernica za liječenje astme u odraslih, u poglavju koje se odnosi na liječenje trajne umjerene astme. Prema aktualnim Hrvatskim smjernicama: »Liječenje umjerene trajne astme započinje se kombinacijom srednjih doza IGC i simpatomimetika dugog djelovanja (LABA). Kao zamjena LABA mogu se koristiti peroralni teofilinski preparati ili montelukast (LTRA). U umjerenoj trajnoj astmi cilj liječenja je potpuna kontrola bolesti uz primjenu srednjih doza IGC uz kombinaciju ili bez kombinacije s LABA ili LTRA. Ako to nije moguće postići, cilj nam je postizanje dobre kontrole bolesti kombiniranim liječenjem«.

Prednost uporabe fiksnih kombinacija jest veća jednostavnost primjene i bolja suradljivost bolesnika, a nedostatak je nefleksibilnost u »step down« odnosno »step up« pristupu kad jest/nije postignuta kontrola bolesti. Time je povećan rizik od subdoziranosti IGC odnosno hiperdoziranosti LABA sa svim neželjenim efektima.

U čak 2/3 bolesnika s blagom do umjerenom astmom (a takvih je najviše među svima oboljelima od trajne astme!), dobra se kontrola bolesti može postići monoterapijom niskim i srednjim dozama IGC uz inhaliranje kratkodjelujućeg β_2 -agonista »prema potrebi«! Tek ako se ovakvom kombinacijom ne postigne zadovoljavajuća kontrola bolesti ili su u pitanju bolesnici koji već održavaju kontrolu astme odvojenim inhaliranjem IGC i LABA, u obzir dolazi uvođenje fiksne kombinacije. Cochrane sustavni pregled analizirao je devet randomiziranih kontroliranih studija uspoređujući učinke započinjanja liječenja blage do umjerene astme kombinacijom IGC i LABA u odnosu na samo IGC. Pokazalo se da kombinirano liječenje ne smanjuje značajno broj egzacerbacija, doduše poboljšava plućnu funkciju i broj dana bez simptoma, ali ne smanjuje potrebu za kratkodjelujućim β_2 -agonistima. Zapocinjanje liječenja astme fiksnim kombinacijama IGC i LABA kao prvotinijskim liječenjem na današnjoj razini znanja nije potkrijepljeno znanstvenim dokazima, niti ima ekonomsku opravdanost. Naprotiv, farmakoekonomski je neopravdano započeti liječenje fiksnom kombinacijom jer je njezin učinak usporediv s učinkom njezinih pojedinih komponenti, a uz veći rizik od nuspojava i višestruko veću cijenu koštanja takvog liječenja. U RH je situacija u propisivanju ovakva: 2007. je omjer propisivanja fiksnih kombinacija prema čistim IGC bio 3:1 (371.860 prema 122.976), a u 2008 3,5:1 (434.293 prema 124.727). Primjerice u Sloveniji su ti omjeri i za 2007. i 2008. bili 1:1. Udio umjerene trajne astme među svim stupnjevima te bolesti u populaciji uopće iznosi oko 24% (25% otpada na blagu, a 9% na tešku trajnu astmu). Spomenute razlike u obrascima preskripcije ne mogu se pripisati značajnim razlikama u morbiditetu od umjerene trajne astme među dvjema zemljama, ali se mogu pripisati »lažiranju« šifri MKB-a na

receptima u RH (osobe s KOPB-om »dobiju« šifru astme 3. ili 4. stupnja), a kako bi se one uskladile s propisima HZZO-a i omogućile bolesniku dobivanje lijeka na recept bez dodatnog plaćanja. No, unatoč tomu ovakvo neuravnoteženo trostruko veće propisivanje fiksnih kombinacija IGC+LABA u nas je paradoksalno i nije ga moguće opravdati. Zemlje sa slabijim budžetom i BDP-om kao što je naša trebale bi razmišljati farmakoekonomski odnosno odabrati terapijsku opciju kojom se postiže isti ili bolji ishod uz značajno manje troškove.

Problem implementacije smjernica temeljenih na EBM u svakodnevnoj praksi liječnika je višeslojan i nije specifičan samo RH. Smjernice međunarodnih stručnih društava pretaču se u nacionalne smjernice poštujući lokalne specifičnosti zdravstvenog sustava i financijske resurse koji su na raspolaganju. Zadaća je liječnika praktičara nastojati populacijske smjernice primijeniti u individualnog bolesnika kojeg ima u skrbi i time postići dobru učinkovitost intervencije i kvalitetnu skrb. No, u mnogim zemljama svijeta praktična implementacija smjernica ne zadovoljava (tako u Nizozemskoj i SAD-u 30–40% bolesnika ne dobiva odgovarajuću skrb u skladu s preporučenim smjernicama)! U realnosti svakodnevnog rada LOM-a u RH pomoć boljoj implementaciji smjernica bila bi: a) trajna edukacija liječnika praktičara od strane stručnjaka iz obiteljske medicine, b) uključivanje smjernica zbrinjavanja kroničnih bolesti u informatičke programe liječničkih ordinacija, odnosno e-karton bolesnika s jednostavnim podsjetnicima (»reminderima«) i mogućnošću stalne nadogradnje izmjena i dodataka, c) obvezno praćenje kvalitete primjene smjernica u zbrinjavanju kroničnih bolesnika uz dodatno financiranje kvalitetno provedene skrbi praćene odabranim indikatorima kvalitete (primjerice postizanje ciljnih vrijednosti važnih parametara, morbiditet, mortalitet, komplikacije, hospitalizacije).

Zaključak

Ključni lijek u liječenju trajne astme bilo kojeg stupnja u odraslih i djece su IGC. LABA, LTRA i teofilin samo su mogući dodatak osnovnim lijekovima. Fiksne kombinacije IGC+LABA trebale bi se upotrebljavati isključivo kod trajne astme kada IGC u monoterapiji ne pokažu učinkovitost. Trend povećanog propisivanja fiksnih kombinacija sa zanemarivanjem smjernica profesionalnih društava može se opravdati jedino nedovoljnom edukacijom, kao i golemim marketingom farmaceutskih tvrtki.

LITERATURA

1. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Global strategy for asthma management and prevention. 2004 [www.ginaasthma.org; pristupljeno 9. 7. 2009]
2. *Global Initiative for Asthma (GINA)*. Global strategy for asthma management and prevention. 2006 [www.ginaasthma.org; pristupljeno 9. 7. 2009]
3. *Muireann NC, Greenstone IG, Ducharme F, Masse V, Danish A*. Long acting beta-2 agonists versus placebo in addition to inhaled corticosteroids in children and adults with chronic asthma. Cochrane database of systematic reviews. 2, 2009.
4. *Cates CJ, Lasserson TJ*. Combination formoterol and budesonide as maintenance and reliever therapy versus inhaled steroid maintenance for chronic asthma in adults and children. Cochrane database of systematic reviews. 2, 2009.
5. *Muireann NC, Greenstone IG, Ducharme F*. Addition of inhaled long-acting beta agonists to inhaled steroids as first line therapy for persistent asthma in steroid-naive adults. Cochrane database of systematic reviews. 2, 2009.
6. *Greenstone IG, Muireann NC, Lasserson TJ, Ducharme F*. Combination of inhaled long-acting beta2-agonists and inhaled steroids versus higher dose of inhaled steroid in children and adults with persistent asthma. Cochrane database of systematic reviews. 2, 2009.
7. *van Weel C, Bateman D, Bousquet J i sur*. Asthma management pocket reference 2008. Allergy 2008;63:997–1004.
8. *Bousquet J, Clark TJ, Hurd S i sur*: GINA guidelines on asthma and beyond. Allergy 2007;62:102–12.
9. *Taylor R*. The b-agonist saga and its clinical relevance:ona adnad on it goes. Am J Respir Crit Care Med 2009;179:976–8.
10. *Lemiere C, Becker A, Boulet LP i sur*: Should combination therapy with inhaled corticosteroids and long-acting β -agonists be prescribed as initial maintenance treatment for asthma? Can Med Assoc J 2002;167:1008–9.
11. *Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC*. Clinical management of asthma in 1999: the asthma insights and reality in Europe (AIRE) study. Eur Resp J 200;16:802–7.
12. *Humbert M*. The right tools at the right time. Chest 2006;130:29–40.
13. *Mintz M*. Asthma Update: Part I. Diagnosis, monitoring and prevention of disease progression. Am Fam Phys 2004;70:893–8.
14. *van der Molen T, Ostrtem A, Stallbeg B, Ostergard MS, Singh RB*. International primary care respiratory group (IPCRG) guidelines: management of asthma. Prim Care Respir J 2006;15:35–47.
15. *O'Byrne PM*. Asthma management guidelines:the issue of implementation. Prim Care Respir J 2006;15:5–6.
16. *Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F i sur*: Smjernice Hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. Liječ Vjesn 2007;129:315–21.
17. *Lipworth BJ*. Antagonism of long-acting b2-adrenoceptor agonism. Clin Pharmacol 2002;54:231–45.
18. *Carljford S, Lindberg M*. Asthma and COPD in primary health care, quality according to national guidelines: a cross-sectional and a retrospective study. Biomed Centr Family Practice 2008;9:36–42.
19. *Haines A, Kuruvilla S, Borchert M*. Bridging the implementation gap between knowledge and action for health. Bulletin of the World Health Organization 2004;82:724–32.
20. *Grol R, Wensing M*. What drives change? Barriers to and incentives for achieving evidence-based practice. Med J Aust 2004;180:57–60.
21. *Giraud V, Rogeaux Y, Dusser D*. Asthma Control following initial inhaled corticosteroid monotherapy in mild to moderate asthma: a 4 to 8 week observational study. Respiration 2006;73:617–22.