

Terapijski pristup astmi u djece

Therapeutic Approach to Childhood Asthma

MIRJANA TURKALJ, DAMIR ERCEG

Dječja bolnica Srebrnjak
Referentni centar Ministarstva zdravlja RH za
kliničku alergologiju djece
10000 Zagreb, Srebrnjak 100

SAŽETAK Astma u djece heterogena je bolest upale dišnih putova, različitih fenotipova i endotipova, kao i različitih kliničkih manifestacija, koja ovisi o dobi, spolu, genetskoj podlozi te okolišnom utjecaju. Astma u djece obično je povezana s alergijskom senzibilizacijom. Liječenje i kontroliranje astme ponajprije je usmjereno prema nastojanju da se suzbije alergijska upala upotrebom protuupalnih lijekova (inhalacijski kortikosteroidi, antagonisti leukotrijenskih receptora i dr.) te olakšavanjem bronhokonstrukcije bronhodilatatorima. Terapija se uglavnom određuje na temelju procjene stupnja težine bolesti te procjene stupnja kontrole bolesti, zbog čega obje kategorije mogu u bilo kojem trenutku varirati. Nažalost, unatoč dostupnosti učinkovitih terapijskih mogućnosti, nedostatna kontrola astme prisutna je kod mnogih pacijenata diljem svijeta. Postoji hitna potreba za identifikacijom same podloge nastanka astme kako bi se shvatili kompleksni genski i okolišni utjecaji, te kako bi se razvila primjerena terapijska strategija.

KLJUČNE RIJEČI astma, djeca, terapija, smjernice

SUMMARY Asthma in childhood is an inflammation of airways, i.e. a heterogeneous disease with different phenotypes and endotypes and variable clinical manifestations which depend on age, gender, genetic background and environmental influences. In children asthma is usually associated with allergic sensitization. Asthma treatment and management is primarily directed towards suppressing airway inflammation with anti-inflammatory drugs (inhaled corticosteroids, leukotriene receptor antagonists etc.) and relieving bronchoconstriction with bronchodilators. Therapy is determined to a large extent following an initial assessment of severity and subsequent establishment of control, both of which can be variable over time. Unfortunately, despite the availability of effective therapies, asthma control is suboptimal in many patients worldwide. There is an urgent need to identify the underlying basis of asthma, understand the complex genetic and environmental influences, and develop an appropriate treatment strategy.

KEY WORDS asthma, child, therapy, guidelines



Astma u djece složena je bolest, tj. sindrom, u kojem danas razaznajemo više fenotipova i endotipova. Fenotipovi, odnosno podtipovi astme karakterizirani su određenim kliničkim i morfološkim obilježjima bolesti te za razliku od endotipova astme nisu izravno uvjetovani patofiziološkim mehanizmima bolesti. Prepoznavanje određenih fenotipova i endotipova astme u djece važno je za odabir terapije i praćenje terapijskog učinka. Preklapanje pojedinih fenotipova, nedostatak specifičnih biomarkera, mijenjanje fenotipova tijekom rasta i razvoja djeteta, kao i neprepoznavanje predominantnog tipa upale, još onemogućava individualizirani pristup liječenju astme u djece (1). Stoga se posljednjih godina klasificiranje bolesnika u određene fenotipove i endotipove, temeljem kojih se dizajniraju kliničke studije i procjenjuje učinak određene terapije, sve više traži (2). Bolja selekcija pacijenata temeljena na točnom fenotipi-

ziranju i endotipiziranju mogla bi značajno usmjeriti izbor terapije i poboljšati učinak liječenja, posebno u slučajevima kada se primjenjuje diferentna terapija, npr. anti-IL-5, anti-IL4 ili anti-IgE, u bolesnika koji na standardnu terapiju (npr. inhalacijskim kortikosteroidom) nisu imali zadovoljavajući odgovor (3, 4).

Liječenje astme u djece

U liječenju astme u djece u našoj zemlji primjenjuju se smjernice Globalne inicijative za astmu (engl. *The Global Initiative for Asthma, GINA*), PRACTALL-ove smjernice (engl. *Practicing Allergology*) te smjernice Internacionalnog konsenzusa za pedijatrijsku astmu (engl. *International consensus on [ICON] pediatric asthma*) (5-8). Prema smjernicama, u liječenju astme u djece preporučuje se tzv. holistički (cjeloviti) pristup koji uključuje implementaciju svih bitnih

komponenta liječenja kako bi se postigla dobra ili potpuna kontrola bolesti. Holistički pristup liječenju astme u djece uključuje:

- edukaciju djece i roditelja,
- prepoznavanje i izbjegavanje okidača,
- primjenu odgovarajućih lijekova,
- prepoznavanje bolesnika podobnih za liječenje alergen-specifičnom imunoterapijom (slika 1).

Edukacija i praćenje

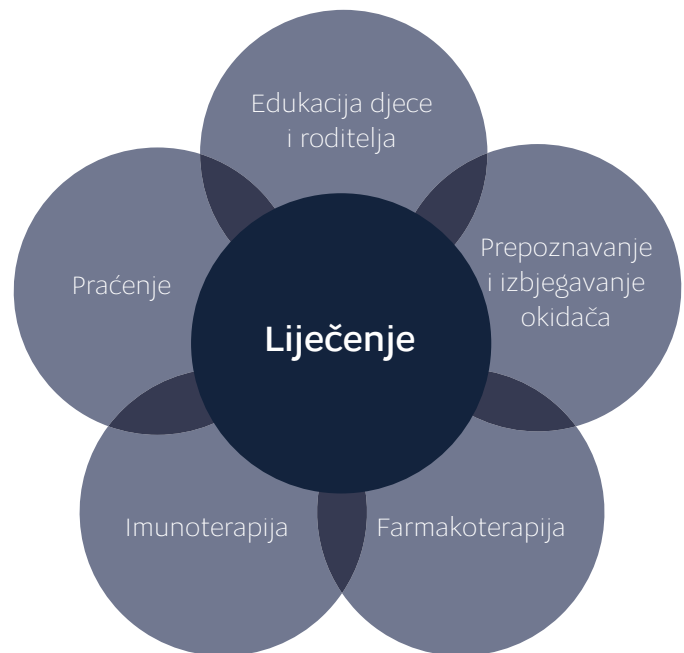
Djecu i njihove roditelje, odnosno skrbnike, potrebno je educirati o astmi kao bolesti, načinu njezina liječenja i praćenja, kako bi se postigla optimalna kontrola bolesti. Edukacija je zapravo postizanje partnerskog odnosa liječnika, odnosno medicinskog radnika i bolesnika s obitelji. To je kontinuirani proces koji bi se trebao ponavljati i nadopunjavati na svakom posjetu liječniku, ne samo preko pisanog ili strukturiranog materijala već i u direktnom kontaktu s bolesnikom, odnosno njegovim roditeljima. Bolesnik bi trebao steći potrebna znanja o astmi kao kroničnoj bolesti koja je karakterizirana pogoršanjima, prepoznavanju okidača i njihovoj kontroli ili izbjegavanju, prepoznavanju egzacerbacija i samopomoći, potrebi uzimanja dugotrajne terapije kojom se kontrolira bolest, vrsti lijekova i njihovu osnovnom djelovanju itd. Upravo stupanj educiranosti bolesnika izravno utječe na adherentnost u provođenju liječnikovih naputaka o liječenju i kontroli bolesti (9).

Bolesnik bi trebao steći i određene vještine, npr. mjerenje vršnog protoka zraka u procjeni plućne funkcije i težine egzacerbacije te uporaba pomagala (zračna komorica, raspršivači) za primjenu određenih lijekova. Edukacija treba biti prilagođena dobi bolesnika, stupnju obrazovanja djeteta i roditelja/skrbnika, socioekonomskim prilikama, običajima. U djece školske dobi i adolescenata bitno je provesti edukaciju usmjerenu prepoznavanju pogoršanja bolesti i provođenju samopomoći prema danim naputcima (poželjno je za svakog bolesnika izraditi pisani plan samopomoći) (10). Svaki bolesnik s nekontroliranom ili loše kontroliranom astmom trebao bi se dodatno educirati, posebno za boravka u bolnici ili pri posjetima hitnim ambulancama. Edukacija se može provoditi individualno ili grupno (astmatska škola, astmatski kamp) od strane zdravstvenog i nezdravstvenog osoblja, u školama, vrtićima, ljekarnama, putem javnih medija itd.

Prepoznavanje i izbjegavanje okidača

Poznato je da je za progresiju i pogoršanje astme ključna ekspozicija određenim nespecifičnim i specifičnim okidačima i čimbenicima rizika, npr. alergenima, infektivnim uzročnicima, onečišćenjima, hladnom zraku, duhanskom dimu itd. (11). Kako je u djece najčešća alergijska astma, potrebno je svakom djetetu učiniti osnovnu alergološku obradu (barem ubodni kožni test) radi identifikacije alergena na koje je dije-

SLIKA 1. HOLISTIČKI PRISTUP LIJEČENJU ASTME U DJECE



te senzibilizirano te prema tome savjetovati prilagođavanje mjera kontrole okoliša, izbjegavanje alergena i prilagodbu terapije te planirati praćenje bolesnika. Tako primjerice za dijete koje je senzibilizirano na grinje u kućnom okolišu treba preporučiti zamjenu starih madraca i jastuka, uklanjanje tepiha, plišanih igraćaka (5-7).

Međutim potpuno izbjegavanje okolišnih alergena u praksi je neprovedivo, a neke od mjera često su pacijentima neprihvatljive i skupe. Bitno je poučiti bolesnika kako istodobno provoditi više mjera kontrole koje smanjuju ekspoziciju okolišnim alergenima, jer pojedinačne mjere često imaju malen ili nikakav klinički učinak. Mjere kontrole okolišnih alergena uglavnom su usmjerene na kontrolu alergena iz unutar-njeg okoliša, dok se prevencija izlaganja vanjskim alergenima uglavnom svodi na izbjegavanje boravka na otvorenom tijekom sezone polenacije bolesnika koji su na pelud specifično senzibilizirani (12). Svakako je bitno naglasiti roditeljima štetnost izlaganja djece duhanskom dimu te o tome dodatno educirati adolescente.

Farmakoterapija astme u djece

Glavni cilj liječenja astme u djece jest postizanje kontrole bolesti uz što je moguće manje lijekova, u najnižoj djelotvornoj dozi. Farmakoterapija astme dijeli se u dvije osnovne skupine:

- osnovni, protuupalni lijekovi, tzv. kontroleri astme
- simptomatski lijekovi koji se rabe za liječenje pogoršanja ili egzacerbacije astme.

Za izbor terapije astme bitna je procjena težine bolesti i očekivani stupanj kontrole bolesti. Osim toga, izbor terapije uvjetovan je dobi djeteta, suradljivošću djeteta i roditelja, fenotipom astme, plućnom funkcijom, postavljenim ciljevima

i drugim čimbenicima (7, 8). Procjena stupnja težine bolesti najlakša je u bolesnika koji nisu prethodno liječeni lijekovima iz skupine „kontrolera“. Nakon početne procjene težine bolesti izbor terapije ovisan je o stupnju postignute kontrole, odnosno rizika od pogoršanja. Ako on nije postignut nakon 1-3 mjeseca, terapija se pojačava za stepenicu više (stupnjeviti pristup, koji je detaljnije objašnjen u daljnjem tekstu) (5-8). Bolesnicima kod kojih je postignuta kontrola astme u trajanju od najmanje 3 mjeseca, terapija se može smanjivati za stupanj niže.

Osnovni protuupalni lijekovi koji se danas rabe u kontroli astme kod djece jesu inhalacijski kortikosteroidi (IKS), antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA) i beta-2-agonisti dugog djelovanja. Kromoni i ksantini danas su uglavnom opsoletni zbog slabije djelotvornosti (slab protuupalni učinak) i više nuspojava. Posljednjih godina kao protuupalni lijek u astmi počeo se u djece primjenjivati omalizumab (anti-IgE-monoklonsko protutijelo) (13).

Inhalacijski kortikosteroidi

IKS se rabe u liječenju svih stupnjeva trajne astme u djece, kao dnevni protuupalni „kontroleri“ bolesti. Nesporno je da IKS značajno smanjuju simptome astme, potrebu za primjenom beta-2-agonista kratkog djelovanja, poboljšavaju plućnu funkciju, smanjuju učestalost i težinu egzacerbacija, kao i potrebu za hospitalizacijom zbog pogoršanja astme (14). Većina djece s blagom astmom dobro je kontrolirana niskim dozama IKS-a. Srednje visokim dnevnim dozama IKS-a smatraju se doze koje su dvostruko više od niskih doza, a visokim dozama IKS-a četvero-

struko više od niskih doza, npr. 400 µg beklometazon-dipropionata (HFA). Izuzetak su triamcinolon i flunizolid, za koje se trostruko više doze od niskih doza smatraju visokim dozama (tablica 1). Još i sad u djece nisu jasno definirane krivulje doza-odgovor za sve IKS u svim dobnim skupinama, a djelotvornost IKS-a u kojoj se doseže plato za većinu je djece oko srednjih doza IKS-a (15, 16). Djelotvornost niskih doza IKS-a u prevenciji piskanja induciranog virusima u predškolske djece ograničena je i još i sad kontroverzna (17).

Nakon što je postignuta kontrola astme u bolesnika, dozu IKS-a potrebno je postupno snižavati, do najnižih učinkovitih doza. Optimalnu djelotvornu dozu potrebno je odrediti individualno za pojedinog bolesnika.

Iako klinička korist primjene IKS-a značajno nadilazi njihove potencijalne rizike (npr. lokalne nuspojave, učinak na rast), o njima uvijek treba promišljati, posebno u djece koja su duže vrijeme liječena visokim dozama IKS-a. U djece školske dobi u kliničkim je studijama zamijećen blag, ali mjerljiv, negativan učinak liječenja srednjim i visokim dozama IKS-a na rast u prvim godinama liječenja (prosječno 1 cm niži rast u prvoj godini liječenja) (18-20). Iako se učinak liječenja IKS-om na rast djece postupno smanjuje tijekom trajanja liječenja, preporučuje se oprez u djece koja su „osjetljivija“ ili koja zahtijevaju primjenu visokih doza IKS-a tijekom duljeg razdoblja (18, 21). Prema rezultatima studije CAMP u kojoj se gledala konačna visina odraslih astmatičara, ne može se isključiti učinak IKS-a na konačni rast (21). Naša iskustva pokazuju da učinak IKS-a na rast djece astmatičara, praćen u uvjetima stvarnog života, nije bio statistički značajan (22). Za djecu predškolske dobi rezultati kliničkih studija koje su ocjenjivale učinak IKS-a na rast manje su konzistentni (18, 23).

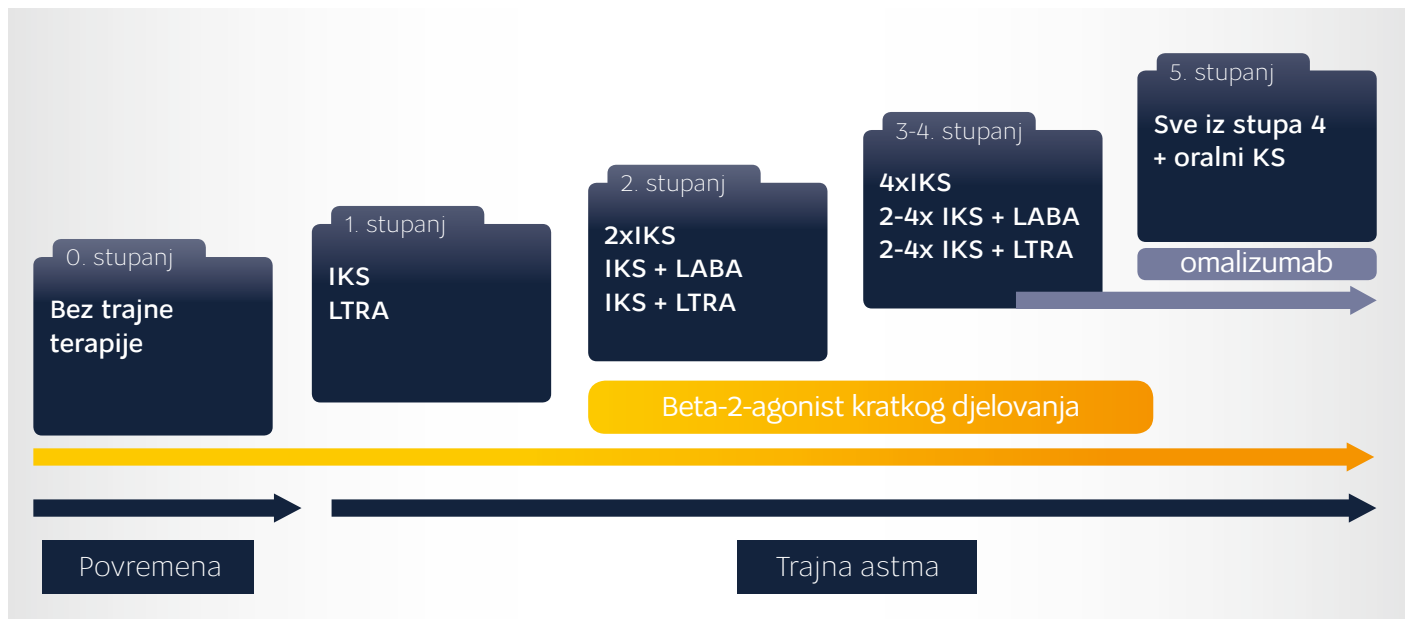
TABLICA 1. EKVIPOLENTNE DOZE INHALACIJSKIH KORTIKOSTEROIDA KOJI SE RABE U LIJEČENJU ASTME U DJECE

LIJEK	NISKE DNEVNE DOZE (µg)
beklometazon-dipropionat (HFA)	100
budezonid	100
budezonid (preko raspršivača)	250
ciklezonid	80
flunizolid HFA	160
flutikazon propionat	100
mometazon furoat	100
triamcinolon acetonid	400

Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA)

U Europi i u našoj zemlji od lijekova antagonista leukotrijena u liječenju astme u djece primjenjuje se montelukast. Dokazano je djelotvoran u kontroli simptoma astme, poboljšanju plućne funkcije, prevenciji egzacerbacija i hospitalizaciji zbog astme (24, 25). Iako je generalno prihvaćen kao lošiji lijek u kontroli astme u usporedbi s IKS-om, u dijela bolesnika pokazao se jednako djelotvoran, a u pojedinim bolesnika čak i boljim „kontrolerom“ astme u djece (26, 27). Njegova učinkovitost u studijama iz stvarnog života bila je usporediva ili bolja od one IKS-a (26, 28). U bolesnika s astmom u naporu LTRA je bolji u usporedbi s IKS-om (29). LTRA se rabi kao dodatna terapija IKS-u, pri čemu se može primjenjivati niža doza IKS-a, ali se pokazao manje djelotvoran u usporedbi s beta-2-agonistom dugog djelovanja (LABA). Također se primjenjuje u liječenju bolesnika koji imaju konkomitantni rinitis (30).

SLIKA 2. STUPNJEVITI PRISTUP LIJEČENJU ASTME U DJECE (8)



Beta-2-agonisti dugog djelovanja (engl. *long-acting beta-2 adrenergic agonists - LABA*)

Beta-2-agonisti dugog djelovanja, kao što su salmeterol i formoterol, imaju dugotrajan bronhodilatacijski učinak. U liječenju astme u djece rabe se samo u fiksnim kombinacijama s IKS-om. Kombinacijsko liječenje IKS+LABA ima bolji učinak na kontrolu astme nego povišenje doze IKS-a (31, 32). Dokazi djelotvornosti i neškodljivosti kombinacijskog liječenja IKS+LABA u djece, a posebno u male djece, manjkavi su (33-36), što je razlog zabrinutosti i skepsi glede uloge LABE u liječenju astme u djece. Zapravo, zbog nedostatka kliničkih studija u djece, IKS+LABA se prema smjernicama preporučuju u liječenju težih stupnjeva astme u djece starije od 5 godina (GINA, PRACTALL, ICON). Djelotvornost i neškodljivost IKS+LABA u liječenju astme starije djece danas je nedvojbeno dokazana (37-39).

Stupnjeviti pristup primjeni farmakoterapije u liječenju astme u djece

Astma u djece se prema težini klasificira u stupnjeve od 0 do 5, od kojih su niži stupnjevi pokazatelji blažeg stupnja trajne astme, a u nulti, najnižem stupnju, razvrstavaju se bolesnici koji imaju povremenu astmu te stoga ne trebaju trajnu terapiju za kontrolu astme (slika 2). U prvom stupnju bolesnicima se preporučuje jedan od lijekova iz skupine „kontrolera“, IKS ili LTRA. Ako nije postignuta kontrola astme, terapija se pojačava povišenjem doze IKS-a ili kombiniranjem IKS-a s LABOM, odnosno s LTRA. Ako se ni ovom terapijskom intervencijom nije postigla kontrola astme, preporučuje se u 3-4. stupnju daljnje povišenje doze IKS-a (4x viša od niskih doza), ili kombiniranje povišenih doza IKS-a s LABOM, od-

nosno LTRA. Bolesnicima s vrlo teškom kliničkom slikom ostaje kao opcija na petom stupnju primjena oralnih kortikosteroida. U liječenju astme u djece koja imaju težu kliničku sliku (težu od 3. stupnja) može se u specifičnim indikacijama preporučiti liječenje omalizumabom (anti-IgE-monoklonsko protutijelo).

U svakom stupnju težine bolesti kao prva terapijska opcija za liječenje egzacerbacija preporučuje se beta-2-agonist kratkog djelovanja (8).

U svim stupnjevima težine astme potrebno je provoditi mjere kontrole okoliša, tj. izbjegavanja izlaganja pokretačima i okidačima, provođenje edukacije te provjeravati adherentnost glede pridržavanja napatka o provođenju terapije, kao i način njihove primjene. To je potrebno provjeravati kada se terapija povisuje na stupanj više (5-8). Također je u svih bolesnika s lošom kontrolom astme potrebno provjeriti postoje li pridružene bolesti (npr. alergijski rinitis, GERB) te po potrebi ih liječiti.

Ako je postignuta dobra ili potpuna kontrola astme, u trajanju od najmanje 3 mjeseca, može se preporučiti terapija nižeg stupnja (5, 8). Nakon postizanja kontrole bolesti doze se mogu snižavati kako bi se smanjilo opterećenje lijekovima te smanjio rizik od nastanka nuspojava liječenja. Odgovor na terapiju visoko je varijabilan, individualan, ovisan o genetskim i fenotipskim karakteristikama pojedinca.

Primjena lijekova za astmu u djece

U liječenju djece s astmom vrlo je važan izbor odgovarajućeg „inhalera“ i pomagala, ovisno o dobi djeteta, suradljivosti, težini simptoma itd. Svakako se u djece preferira inhalacijska terapija, jer je povezana sa značajno manje nuspojava (40). Gotovo svako dijete može dobiti inhalacijski pripra-

TABLICA 2. STUPNJEVANJE TEŽINE EGZACERBACIJE ASTME

	BLAGA	UMJERENO TEŠKA	TEŠKA	OPASNA ZA ŽIVOT
Zaduha	pri hodu	pri govoru	u mirovanju	u mirovanju
Položaj	može ležati	sjedi	nagnut naprijed	nagnut naprijed
Govor	bez prekida	kratke rečenice	riječi	riječi ili ništa
Budnost	uredna	može biti agitiran	obično agitiran	somnolentan
Respiracija	ubrzana	ubrzana	> 30/min	> 30/min
Upotreba pomoćne muskulature	ne	da	da	da
Zvižduci	umjereni	naglašeni	naglašeni	odsutni
Puls	< 100/min	100-120/min	> 120/min	≤ 80/min
Paradoksalni puls mmHg	odsutan	može biti prisutan (10-25)	često prisutan (>25)	može biti odsutan zbog umora
PEF	> 70%	50-70%	< 50%	ne može napraviti test
SaO₂	> 95%	91-95%	< 90%	< 85%
P_aO₂	> 12 kPa	> 8 kPa	< 8 kPa	< 8 kPa
P_aCO₂	< 6 kPa	≤ 6 kPa	≤ 6 kPa	> 6 kPa

vak uz pomoć pomagala (zračne komorice). Izbor odgovarajućeg pomagala povezan je s boljom učinkovitosti terapije, a indirektno smanjuje rizik od nastanka nuspojava (41, 42). Primjena inhalacijske terapije preko komorice za udisanje poboljšava depoziciju lijeka u plućima te smanjuje rizik od nastanka nuspojava. U komorici se zadržavaju velike čestice koje bi se inače zadržavale u ustima, tj. u orofarinksu, čime se smanjuje pojavnost lokalnih (oralna kandidijaza) i sistemskih (manja bioraspoloživost lijeka) nuspojava. Stoga se u djece mlađe od 5 godina lijek koji se primjenjuje preko pumpice uvijek primjenjuje uz komoricu za disanje, a to se preporučuje i starijoj djeci (43). Raspršivač ima prednost u teškoj egzacerbaciji zbog mogućnosti istodobne primjene više lijekova (npr. salbutamol + ipratropijum bromid) zajedno s kisikom. Opći je konsenzus da nema značajnih razlika

u učinkovitosti terapije primijenjene preko različitih inhalatora koji su raspoloživi na tržištu ako se pravilno primjenjuju, uz uzimanje u obzir dobnih razlika i stupnja suradljivosti, prema preporukama proizvođača (44, 45).

Imunoterapija specifična za alergen (SIT)

Imunoterapija specifična za alergen provodi se primjenom rastućih doza alergenskog ekstrakta u svrhu inducirane trajne kliničke tolerancije u bolesnika koji su na isti alergen specifično senzibilizirani. Danas se provodi na dva osnovna načina: davanjem alergenskog ekstrakta ispod kože (supkutana imunoterapija) ili pod jezik (sublingvalna imunoterapija). Dokazana je klinička djelotvornost SIT-a u djece s alergijskom astmom i/ili alergijskim rinitisom/rinokonjunktivitisom, koja su alergična na grinje, pelud stabala, trava ili

korova te mačje dlake, posebno ako su djeca monosenzibilizirana na neki od navedenih alergena (46, 47). SIT se obično provodi 3-5 godina, a započinje djeci koja su starija od 3, odnosno 5 godina (6, 7). Učinkovitost SIT-a u mlađe djece dvojbena je, ponajprije zbog nedostatka kliničkih studija. U usporedbi s farmakoterapijom SIT ima nekoliko prednosti:

- to je etiološka terapija, kojom se „popravlja“ patološki obrazac imunskog odgovora (48)
- klinički učinak očituje se godinama nakon prekida liječenja (49, 50)
- SIT ima preventivni učinak na razvoj astme u bolesnika s alergijskim rinitisom. Dokazan je također preventivni učinak SIT-a na pojavu senzibilizacije na nove alergene (51, 52).

Što se tiče neškodljivosti SIT-a, posebno supkutane imunoterapije, još i sad se preporučuje pojačan oprez i provođenje od strane posebno educiranog i treniranoga medicinskog osoblja u ustanovama koje mogu pružiti potrebnu medicinsku pomoć i zbrinuti bolesnika s anafilaksijom. Sistemske reakcije, uključujući i težu bronhopstrukciju, češće se događaju u bolesnika s lošom kontrolom astme (53). Upravo stoga se SIT ne preporučuje osobama koje imaju tešku ili loše kontroliranu astmu.

Sublingvalna imunoterapija u usporedbi sa supkutanom ima posebno kod djece znatne prednosti jer se izbjegava ubadanje, može se provoditi kod kuće, a nuspojave su znatno manje. Iako brojne publikacije dokazuju djelotvornost sublingvalne imunoterapije u liječenju djece s astmom, ona je prema posljednjoj metaanalizi zasad dvojbena (54).

Liječenje egzacerbacije astme u djece

Egzacerbacija ili astmatski napadaj akutna je ili subakutna epizoda progresivnog pogoršanja simptoma astme, povezana s pogoršanjem opstrukcije donjih dišnih putova (6, 8). Može varirati glede težine, od blagog do za život opasnog ili fatalnog stupnja, može se razviti potpuno tijekom nekoliko dana, ili naglo, za nekoliko sati (55). Procjena težine egzacerbacije temelji se na kliničkim simptomima i objektivnim parametrima

(zaduha, frekvencija disanja, SaO₂ itd.), kako je prikazano u tablici 2. Razvrstavanje i prepoznavanje težine egzacerbacije važno je radi izbora odgovarajućeg liječenja, a ono se prilagođava ovisno o dobi bolesnika, dostupnim pomagalima, raspoloživom vremenu itd. (8). Prva terapijska opcija u liječenju egzacerbacije u ambulanti primarne zdravstvene zaštite, ovisno o dobi djeteta i procijenjenom stupnju težine, jest inhalacija salbutamola u dozi od 2 do 10 potisaka (200-1000 µg), primijenjenog preko zračne komorice. Doza se može ponoviti svakih 20 min u prvom satu liječenja, uz praćenje učinka. Ako na primijenjenu terapiju ne uslijedi značajno poboljšanje, potrebno je bolesnika hospitalizirati. Salbutamol se može primijeniti putem inhalatora ili raspršivača, posebno za liječenje težih egzacerbacija, uz istodobnu primjenu kisika. Katkad se kao dodatak salbutamolu može primijeniti ipratropijum bromid, ali on nije zamjena za salbutamol, jer ima slabiji bronhodilatacijski učinak. Primjena sistemskih KS-a (*per os* ili *parenteralno*) opravdana je i učinkovita u liječenju egzacerbacije astme u djece, u dozi od 1 do 2 mg/kg/dan, ne više od 20 mg/dan u djece mlađe od 2 godine, a u starije djece ne više od 60 mg/dan, ukupno ne duže od 10 dana. Ne preporučuje se započinjanje i uzimanje sistemskih KS bez liječničkog nadzora. Visoke doze inhalacijskih KS-a također mogu biti djelotvorne u liječenju egzacerbacija astme u djece (56, 57).

ZAKLJUČAK

Iako su se naše spoznaje o različitim aspektima astme u djece značajno proširile posljednjih godina, još je velik postotak djece nedostavno kontroliran i liječen (58, 59). Stoga dodatno educiranje liječnika i bolesnika i dalje ostaje ključan korak, u nastojanju da se poboljšaju kontrola i liječenje djece s astmom. Implementacija smjernica za astmu, koje su osnova za daljnje poboljšanje liječenja i individualizirani pristup, izazov su i za liječnike primarne zdravstvene zaštite, i za liječnike u sekundarnim i tercijarnim ustanovama, ne samo u Hrvatskoj nego i drugim zemljama u svijetu radi smanjenja tereta astme (60).

LITERATURA

1. LOTVALL J, AKDIS CA, BACHARIER LB i sur. Asthma endotypes: a new approach to classification of disease entities within the asthma syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127:355-60.
2. ANDERSON GP. Endotyping asthma: new insights into key pathogenic mechanisms in a complex, heterogeneous disease. *Lancet* 2008;372:1107-19.
3. CORREN J, LEMANSKE RF, HANANIA NA i sur. Lebrikizumab treatment in adults with asthma. *N Engl J Med* 2011;365:1088-98.
4. HALDAR P, BRIGHTLING CE, HARGADON B i sur. Mepolizumab and exacerbations of refractory eosinophilic asthma. *N Engl J Med* 2009;360:973-84.
5. From the Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Global Initiative for Asthma (GINA), 2011. Dostupno na: <http://www.ginasthma.org>. Datum pristupa: 15.3.2013.
6. From the Global Strategy for the Diagnosis and Management of Asthma in Children 5 Years and Younger. Global Initiative for Asthma (GINA), 2009. Dostupno na: <http://www.ginasthma.org>. Datum pristupa: 15.3.2013.
7. BACHARIER LB, BONER A, CARLSEN KH i sur. Diagnosis and treatment of asthma in childhood: a PRACTALL consensus report. *Allergy* 2008;63:5-34.
8. PAPADOPOULOS NG, ARAKAWA H, CARLSEN KH i sur. International consensus on (ICON) pediatric asthma. *Allergy* 2012;67:976-97.
9. ANDRADE WC, CAMARGOS P, LASMAR L i sur. A pediatric asthma management program in a low-income setting resulting in reduced use of health service for acute asthma. *Allergy* 2010;65:1472-7.
10. MURARO A, CLARK A, BEYER K i sur. The management of the allergic child at school: EAACI/GA2LEN Task Force on the allergic child at school. *Allergy* 2010;65:681-9.
11. MORGAN WJ, CRAIN EF, GRUCHALLA RS i sur. Results of a home-based environmental intervention among urban children with asthma. *N Engl J Med* 2004;351:1068-80.
12. PARAMESH H. Asthma in children: seasonal variations. *Int J Environ Health* 2008;2:410-6.
13. MILGROM H, FOWLER-TAYLOR A, VIDAURRE CF i sur. Safety and tolerability of omalizumab in children with allergic (IgE-mediated) asthma. *Curr Med Res Opin.* 2011;27(1):163-9.
14. BARNES PJ. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995;332:868-75.
15. ZHANG L, AXELSSON I, CHUNG M i sur. Dose response of inhaled corticosteroids in children with persistent asthma: a systematic review. *Pediatrics* 2011;127:129-38.
16. MASOLI M, WEATHERALL M, HOLT S i sur. Systematic review of the dose-response relation of inhaled fluticasone propionate. *Arch Dis Child* 2004;89:902-7.
17. MCKEAN M, DUCHARME F. Inhaled steroids for episodic viral wheeze of childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;CD001107.
18. GUILBERT TW, MORGAN WJ, ZEIGER RS i sur. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med* 2006;354:1985-97.
19. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. The Childhood Asthma Management Program Research Group. *N Engl J Med* 2000;343:1054-63.
20. LEONE FT, FISH JE, SZEFLER SJ i sur. Systematic review of the evidence regarding potential complications of inhaled corticosteroid use in asthma: collaboration of American College of Chest Physicians, American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology, and American College of Allergy, Asthma, and Immunology. *Chest* 2003;124:2329-40.
21. STRUNK RC, STERNBERG AL, SZEFLER SJ i sur. Long-term budesonide or nedocromil treatment, once discontinued, does not alter the course of mild to moderate asthma in children and adolescents. *J Pediatr* 2009;154:682-7.
22. ERCEG D, NENADIC N, PLAVEC D i sur. Inhaled corticosteroids used for the control of asthma in a "real-life" setting do not affect linear growth velocity in prepubertal children. *Med Sci Monit* 2012;18:564-8.
23. GUILBERT TW, MAUGER DT, ALLEN DB i sur. Growth of preschool children at high risk for asthma 2 years after discontinuation of fluticasone. *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:956-63.
24. LIPWORTH BJ. Leukotriene-receptor antagonists. *Lancet* 1999;353:57-62.
25. DRAZEN JM, ISRAEL E, O'BYRNE PM. Treatment of asthma with drugs modifying the leukotriene pathway. *N Engl J Med* 1999;340:197-206.
26. PRICE D, MUSGRAVE SD, SHEPSTONE L i sur. Leukotriene antagonists as first-line or add-on asthma-controller therapy. *N Engl J Med* 2011;364:1695-707.
27. GARCIA GARCIA ML, WAHN U i sur. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics* 2005;116:360-9.
28. ERCEG D. „Obilježja protuupalnih lijekova u liječenju astme u djece u uvjetima stvarnog života“, doktorska disertacija. Sveučilište u Rijeci, 2012.
29. STELMACH I, GRZELEWSKI T, MAJAK P i sur. Effect of different antiasthmatic treatments on exercise-induced bronchoconstriction in children with asthma. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:383-9.
30. RAM FS, CATES CJ, DUCHARME FM. Long-acting beta2-agonists versus antileukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD003137.
31. WOOLCOCK A, LUNDBACK B, RINGDAL N i sur. Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:1481-8.
32. DUCHARME FM, NI CHROININ M, GREENSTONE I i sur. Addition of long-acting beta2-agonists to inhaled steroids versus higher dose inhaled steroids in adults and children with persistent asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2010;CD005533.
33. McMAHON AW, LEVENSON MS, McEVOY BW i sur. Age and risks of FDA-approved long-acting betaadrenergic receptor agonists. *Pediatrics* 2011;128:1147-54.

34. RODRIGO GJ, CASTRO-RODRIGUEZ JA. Safety of long-acting beta agonists for the treatment of asthma: clearing the air. *Thorax* 2012;67:342-9.
35. MAIN C, SHEPHERD J, ANDERSON R i sur. Systematic review and economic analysis of the comparative effectiveness of different inhaled corticosteroids and their usage with long-acting beta2 agonists for the treatment of chronic asthma in children under the age of 12 years. *Health Technol Assess* 2008;12:1-174.
36. NELSON HS, WEISS ST, BLEECKE ER, YANCEY SW, DORINSKY PM. The Salmeterol Multicenter Asthma Research Trial: a comparison of usual pharmacotherapy for asthma or usual pharmacotherapy plus salmeterol. *Chest* 2006;129:15-26.
37. LEMANSKE RF JR, MAUGER DT, SORKNESS CA i sur. Step-up therapy for children with uncontrolled asthma receiving inhaled corticosteroids. *N Engl J Med* 2010;362:975-85.
38. LEMANSKE RF JR, BUSSE WW. The US Food and Drug Administration and long acting beta2-agonists: the importance of striking the right balance between risks and benefits of therapy? *J Allergy Clin Immunol* 2010;126:449-52.
39. BISGAARD H, LE ROUX P, BJAMER D i sur. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest* 2006;130:1733-43.
40. DE BENEDICTIS FM, SELVAGGIO D. Use of inhaler devices in pediatric asthma. *Paediatr Drugs* 2003;5:629-38.
41. CASTRO-RODRIGUEZ JA, RODRIGO GJ. Beta-agonists through metered-dose inhaler with valved holding chamber versus nebulizer for acute exacerbation of wheezing or asthma in children under 5 years of age: a systematic review with meta-analysis. *J Pediatr* 2004;145:172-7.
42. CATES CJ, CRILLY JA, ROWE BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2006:CD000052.
43. PIERART F, WILDHABER JH, VRANCKEN I i sur. Washing plastic spacers in household detergent reduces electrostatic charge and greatly improves delivery. *Eur Respir J* 1999;13:673-8.
44. DOLOVICH MB, AHRENS RC, HESS DR i sur. Device selection and outcomes of aerosol therapy: evidence-based guidelines: American College of Chest Physicians/American College of Asthma, Allergy, and Immunology. *Chest* 2005;127:335-71.
45. LAUBE BL, JANSSENS HM, De JONGH FH i sur. What the pulmonary specialist should know about the new inhalation therapies. *Eur Respir J* 2011;37:1308-31.
46. BOUSQUET J, LOCKEY R, MALLING HJ. Allergen immunotherapy: therapeutic vaccines for allergic diseases. A WHO position paper. *J Allergy Clin Immunol* 1998;102:558-62.
47. CALDERON MA, COX L, CASALE TB i sur. Multiple-allergen and single-allergen immunotherapy strategies in polysensitized patients: looking at the published evidence. *J Allergy Clin Immunol* 2012;129:929-34.
48. CALDERON MA, DEMOLY P, GERTH VAN WIJK R i sur. EAACI: A European Declaration on Immunotherapy. Designing the future of allergen specific immunotherapy. *Clin Transl Allergy* 2012;30:20.
49. DURHAM SR, WALKER SM, VARGA EM i sur. Long-term clinical efficacy of grass-pollen immunotherapy. *N Engl J Med* 1999;341:468-75.
50. ENG PA, REINHOLD M, GNEHM HP. Longterm efficacy of preseasonal grass pollen immunotherapy in children. *Allergy* 2002;57:306-12.
51. JACOBSEN L, NIGGEMANN B, DREBORG S i sur. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy* 2007;62:943-8.
52. PAJNO GB, BARBERIO G, De LUCA F i sur. Prevention of new sensitizations in asthmatic children monosensitized to house dust mite by specific immunotherapy. A six-year follow-up study. *Clin Exp Allergy* 2001;31:1392-7.
53. BERNSTEIN DI, WANNER M, BORISH L i sur. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004;113:1129-36.
54. PENAGOS M, PASSALACQUA G, COMPALATI E i sur. Meta-analysis of the efficacy of sublingual immunotherapy in the treatment of allergic asthma in pediatric patients, 3 to 18 years of age. *Chest* 2008;133:599-609.
55. DOGHERTY RH, FAHY JV. Acute exacerbations of asthma: epidemiology, biology and the exacerbation-prone phenotype. *Clin Exp Allergy* 2009;39:193-202.
56. TAYLOR DR, BATEMAN ED, BOULET LP, BOUSHEY HA, BUSSE WW, CASALE TB i sur. A new perspective on concepts of asthma severity and control. *Eur Respir J* 2008;32:545-554.
57. FITZGERALD JM, SHARAGGE D, HADDON J i sur. A randomized, controlled trial of high dose, inhaled budesonide versus oral prednisone in patients discharged from the emergency department following an acute asthma exacerbation. *Can Respir J* 2000;7:61-67.
58. RABE KF, VERMEIRE PA, SORIANO JB i sur. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J* 2000;16:802-7.
59. SZEFLER SJ. Advancing asthma care: the glass is only half full! *J Allergy Clin Immunol* 2011;128:485-94.
60. KUPCZYK M, HAAHTELA T, CRUZ AA i sur. Reduction of asthma burden is possible through National Asthma Plans. *Allergy* 2010;65:415-9.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Dr. sc. Mirjana Turkalj, dr. med.
voditeljica Odjela za alergologiju i pulmologiju
Dječja bolnica Srebrnjak, Srebrnjak 100, Zagreb
turkalj@bolnica-srebrnjak.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. 3. 2013.
March 8, 2013

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

30. 4. 2013.
April 30, 2013

