



Pregled | Review

# Kronično liječenje dječje astme i koncept MART

## Chronic treatment of childhood asthma and MART concept

Srđan Banac<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Klinika za pedijatriju, Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup> Katedra za pedijatriju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

### Ključne riječi

DJEČJA ASTMA; KRONIČNO LIJEČENJE; MART

### Keywords

CHILDHOOD ASTHMA; CHRONIC TREATMENT; MART

**SAŽETAK.** Kasnih osamdesetih godina prošlog stoljeća, kada se shvatilo da je astma dominantno kronična upalna bolest dišnih putova, došlo je do velikih promjena u kliničkom pristupu bolesniku s astmom. Time je završila „bronhodilatacijska era“ i započela je „protuupalna era“ u kojoj su inhalacijski kortikosteroidi (ICS) postali glavni oslonac farmakoterapijskog pristupa astmi. Jedan takav recentan pristup poznat je pod akronimom MART (engl. *maintenance and reliever therapy*). On podrazumijeva primjenu fiksne kombinacije ICS-a i formoterola koju bolesnik udiše svakodnevno u cilju dugoročnog održavanja kontrole astme (engl. *maintenance*), ali za istim lijekom poseže i dodatno „po potrebi“ za postizanje olakšanja (engl. *reliever*). MART je učinkovita farmakoterapijska opcija u djece starije od šest godina koja pate od perzistentne astme. Poglavitno je atraktivna za adolescente čija je astma često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.

**SUMMARY.** In the late 1980s, when it was realized that asthma is predominantly a chronic inflammatory disease of the airways, there were major changes in the clinical approach to patients with asthma. The “bronchodilator era” ended and the “anti-inflammatory era” began in which inhaled corticosteroids (ICS) became the mainstay of the pharmacotherapeutic approach to asthma. One such recent approach is known under the acronym MART (maintenance and reliever therapy). It involves the use of a fixed combination of ICS and formoterol that the patient inhales daily with the aim of long-term maintenance of asthma control, but the same drug is additionally used “as needed” to achieve relief. MART is an effective pharmacotherapeutic option in children older than 6 years who suffer from persistent asthma. It is particularly attractive for adolescents whose asthma is often unsatisfactorily controlled because of poor adherence to continuous anti-inflammatory medication.

Još ne tako davno, prije nešto više od tridesetak godina, klinički pristup astmi bio je dominantno usmjeren na problem suzbijanja bronhospazma. To razdoblje moglo bi se slikovito nazvati „bronhodilatacijskom erom“. Farmakoterapijski pristup astmi tada je obilježavala nekritička upotreba kratkodjelujućih beta-agonista sa svim svojim posljedicama. Njihova pretjerana upotreba bila je ključni razlog za epidemiju smrtnih ishoda u to vrijeme, što je dovelo do potrebe temeljitog preispitivanja stručnih stavova tako da je kasnih osamdesetih godina prošlog stoljeća došlo do velikih promjena u kliničkom i javnozdravstvenom pristupu astmi. Shvaćanje astme kao kronične upalne bolesti bio je početak farmakoterapijske „protuupalne ere“.<sup>1</sup>

### Kronična upala i smjernice za liječenje dječje astme

Zabrinjavajući porast prevalencije astme, kao i povećane stope hospitalizacija i smrtnosti od astme zabilježene 1970-ih i 1980-ih, dovelo je do potrebe oblikovanja stručnih smjernica koje su se odnosile na dijagnostički i terapijski pristup astmi. Tako je konac 1980-ih i početak 1990-ih bilo razdoblje obilježeno pojavom sve većeg broja smjernica koje su postupno promijenile dotadaš-

nje predodžbe o astmi i njezinom liječenju naglašavajući ulogu upale u razvoju bolesti. Astma je tada prepoznata kao pretežno kronična upalna bolest u kojoj su protuupalni lijekovi, prije svih inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS), postali glavni oslonac farmakoterapijskog pristupa.

Od niza nacionalnih, regionalnih i međunarodnih smjernica najšire su prihvaćene one poznate pod nazivom Globalna inicijativa za astmu (GINA).<sup>2</sup> GINA je osnovana 1993. godine kao jedna međunarodna mreža stručnih društava, javnozdravstvenih institucija i istaknutih pojedinaca koji se bave astmatologijom. Prve GINA smjernice objavljene su 1995. godine. Odmah su bile široko prihvaćene i predstavljale su stručno uporište za liječenje astme u mnogim zemljama diljem svijeta. S obzirom na to da djeca čine najveći udio u populaciji oboljelih od astme, dječja astma od početka je bila uključena u GINA smjernice. Već u tim prvim smjernicama iz 1995. godine jasno se ističe ključna poruka prema kojoj je astma kronični upalni poremećaj

#### Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Srđan Banac, <https://orcid.org/0000-0002-2855-4609>

Klinika za pedijatriju KBC Rijeka, Istarska 43, 51000 Rijeka,

e-pošta: [srdan.banac@medri.uniri.hr](mailto:srdan.banac@medri.uniri.hr)

u čijem se liječenju, osim bronhodilatatora, lijekova koji pružaju bolesniku olakšanje (engl. *relievers*), koriste i protuupalni lijekovi, točnije ICS, čija je svakodnevna kontinuirana primjena ključna za postizanje dugoročne kontrole bolesti (engl. *controllers*).<sup>3</sup>

GINA smjernice s vremenom su doživljavale promjene. Evoluirale su od razine sporazumne odluke međunarodne grupe istaknutih stručnjaka do dokumenta čije se preporuke temelje na znanstvenim dokazima, uključujući uvijek recentne podatke, rezultate metaanaliza i zaključke sustavnih pregleda. Prva revizija smjernica uslijedila je 2002. godine. Ključna poruka u tom revidiranom dokumentu isticala je upravo ulogu protuupalnih lijekova čijom se primjenom potpuna kontrola astme u velike većine bolesnika može i treba postići i održavati.<sup>4</sup> Nakon 2002. godine revizija GINA smjernica vršena je svakih godinu dana, ali osnovna strategija liječenja temeljena na postupnom stupnjevitom uvođenju lijekova ili povećanju njihovih doza, ovisno o težini bolesti, nije se značajnije mijenjala. Bez obzira, radilo se to o djeci predškolske ili školske dobi ili o adolescentima, rano uvođenje ICS-a obilježavalo je protuupalni terapijski pristup bolesnicima s perzistentnom astmom, a za terapijski pristup bolesnicima s blagom povremenom astmom preporučivala se isključivo primjena bronhodilatatora, kratkodjelujućih beta-2 agonista (engl. *short-acting beta-2 agonists*, SABA) „po potrebi“.

Važnost protuupalnog liječenja kronične astmatske upale dodatno je bila osnažena u reviziji GINA smjernica publiciranih 2019. godine. Te su smjernice unijele veliku promjenu u strategiji farmakoterapijskog pristupa blagoj astmi, i to kod odraslih i adolescenata (dob >12 god.). Glavna promjena sastojala se u tome što se „tradicionalna“ primjena SABA „po potrebi“, kao jedinog lijeka, više ne preporučuje čak ni za najblaže oblike bolesti. Pokazalo se da takva povremena ili učestala primjena isključivo SABA, iako pruža kratkotrajno olakšanje simptoma astme, povećava rizik od egzacerbacija bolesti. Zato je odraslima i adolescentima (dob >12 god.) s blagom astmom u prvom i drugom koraku liječenja preporučena „po potrebi“ primjena kombiniranog lijeka koji uz nisku dozu ICS-a sadrži i formoterol, beta-2 agonist dugog djelovanja (engl. *long-acting beta-2 agonists*, LABA). Brzina nastupa bronhodilatacijskog učinka formoterola ne zaostaje značajno za SABA-om, odnosno za salbutamolom. Povrh toga, u spomenutim GINA smjernicama iz 2019. godine, važnost protuupalne terapije u liječenju blage astme, ne samo kod odraslih i adolescenata, nego i kod djece u dobi od šest do jedanaest godina istaknuta je i u uvođenju dodatne opcije u sklopu prvog koraka liječenja blage povremene astme prema kojoj kad god se „po potrebi“ posegne za SABA-om treba posegnuti i za ICS-om.<sup>5</sup>

## Koncept MART

Akronimi MART (engl. *maintenance and reliever therapy*) ili SMART (engl. *single maintenance and reliever therapy*) imaju potpuno isto značenje i podrazumijevaju koncept liječenja astme u kojem se umjesto dva odvojena lijeka za liječenje astme koristi samo jedan kombinirani lijek koji služi i kao kontinuirana protuupalna terapija astme i kao terapija suzbijanja akutnih astmatskih simptoma. Drugim riječima, radi se o terapijskom režimu primjene kombiniranog lijeka koji bolesnik s astmom udiše svakodnevno u cilju dugoročnog održavanja kontrole bolesti (engl. *maintenance*), ali za istim lijekom poseže i dodatno „po potrebi“ za postizanje olakšanja (engl. *reliever*). Taj kombinirani lijek je fiksna kombinacija koja sadrži ICS kao protuupalnu komponentu za postizanje kontrole bolesti i LABA kao bronhodilatacijsku komponentu za ublažavanje simptoma i pružanje bolesniku osjećaja olakšanja. Provođenje strategije liječenja astme prema konceptu MART moguće je samo s onim fiksnim kombinacijama u kojima je LABA zastupljena formoterolom. Formoterol je beta-2 agonist izvrsnih farmakodinamskih karakteristika. S jedne strane, njegov bronhodilatacijski učinak traje dugo i kao takav spada u LABA, kao i salmeterol. S druge strane, učinak mu nastupa skoro jednakom brzinom kao i kod bronhodilatatora koji se ubrajaju u SABA, kao što su salbutamol, terbutalin i fenoterol. Tako je formoterol prepoznat i kao beta-2 agonist brzog djelovanja – FABA (engl. *fast acting beta-2 agonist*).

Usprkos postojanju niza smjernica za liječenje astme, uključujući i ranije spomenute GINA smjernice s jasno istaknutim ključnim preporukama o važnosti protuupalnog liječenja astme, u zadnjih dvadesetak godina pokazalo se da je kontrola astme u svakodnevnoj kliničkoj praksi nezadovoljavajuća.<sup>6</sup> Ovaj paradoks, između ostaloga, posljedica je i slabe adhezencije za uzimanjem protuupalnih lijekova. Pokazalo se da kod pogoršanja astme većina bolesnika povećava uzimanje SABA umjesto da koristi protuupalne lijekove koji su ključni u postizanju kontrole bolesti.<sup>7</sup> Stoga je preporuka primjene fiksne kombinacije budesonida i formoterola u nizu smjernica prvo zaživjela u liječenju blage povremene astme odraslih te adolescenata i školske djece starije od dvanaest godina. Prethodno su rezultati kliničkog istraživanja u trajanju od 52 tjedna pokazali da je upravo u toj dobnoj skupini (dob >12 god.) bolesnika s blagom astmom postignuta bolja kontrola simptoma astme i manja učestalost umjerenih i teških astmatskih egzacerbacija u ispitanika (N=1277) koji su „po potrebi“ udisali kombinirani lijek ICS/LABA (budesonid + formoterol) u usporedbi s ispitanicima (N=1277) koji su „po potrebi“ udisali samo SABA (terbutalin). U istom ispitivanju skupina ispitanika koji su „po potrebi“ udisali fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola uspoređena je sa skupinom (N=1282) koja je svako-

dnevno, kontinuirano udisala budesonid. Iako je u potonje skupine ipak zabilježena nešto bolja kontrola simptoma astme, nije bilo značajne razlike između tih dviju skupina ispitanika u zabilježenom broju umjerenih i teških egzacerbacija. Pritom valja istaknuti da je skupina koja je „po potrebi“ udisala fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola tijekom 52 tjedna ispitivanja sveukupno u sebe unijela samo petinu količine ICS-a od one koju su u sebe unijeli ispitanici koji su kontinuirano udisali budesonid.<sup>8</sup> Analogne rezultate usporedbe učinkovitosti između primjene fiksne kombinacije budesonida i formoterola „po potrebi“ (N=2089) i kontinuirane primjene budesonida (N=2087) dalo je ispitivanje provedeno u istoj dobnoj skupini (dob >12 god.) bolesnika koji pate od blage astme, pri čemu su jednaki rezultati ostvareni uz samo četvrtinu unijetog ICS-a u skupini koja je udisala fiksnu kombinaciju budesonida i formoterola „po potrebi“.<sup>9</sup> Fiksna kombinacija budesonida i formoterola stoga se posebice pogodnom pokazala za liječenje astme u adolescenata koja je, zbog niza specifičnosti te dobne skupine bolesnika, često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.<sup>10</sup> To je bio jedan od glavnih razloga što se u revidiranim GINA smjernicama iz 2022. za adolescente i djecu dobi >12 godina preporučuje primjena fiksne kombinacije budesonida i formoterola u skladu s konceptom MART. Točnije, MART kao terapija održavanja i ublažavanja preporučuje se u trećem koraku (niska doza ICS-a / formoterol), u četvrtom koraku (srednja doza ICS-a / formoterol) i u petom koraku (visoka doza ICS-a / formoterol) inicijalne faze liječenja.<sup>11</sup>

Za primjenu koncepta MART u djece mlađe od dvanaest godina nema toliko znanstvenih dokaza kao u slučaju dobni skupina adolescenata i odraslih. Ipak, treba istaknuti kliničku studiju koja je provedena u djece s astmom u dobi od četiri do jedanaest godina, koja su sva kod ulaska u studiju prethodno barem tri mjeseca bila na kontinuiranoj terapiji nekim od ICS-a. U studiji koja je trajala dvanaest mjeseci ispitanici (N=341) su bili podjeljeni u tri skupine. U prvoj skupini (N=118) ispitanici su u skladu s konceptom MART primali fiksnu kombinaciju budesonida 80 mcg i formoterola 4,5 mcg jedanput dnevno uz dodatne doze istog lijeka „po potrebi“. Druga skupina (N=117) primala je istu fiksnu kombinaciju budesonida 80 mcg i formoterola 4,5 mcg jedanput dnevno uz SABA (terbutalin 0,4 mg) „po potrebi“. Treća skupina (N=106) primala je budesonid 320 mcg jedanput dnevno uz SABA (terbutalin 0,4 mg) „po potrebi“. Pokazalo se da su stope egzacerbacija astme koje su zahtijevale medicinsku intervenciju bile umanjene za 70 – 79% u prvoj skupini ispitanika koje su liječene prema konceptu MART u odnosu na ostale dvije skupine.<sup>12</sup> Stoga se u GINA smjernicama iz 2022. godine u djece dobi 6 – 11 godina preporučuje MART terapija održavanja i ubla-

žavanja u trećem koraku (vrlo niska doza ICS-a / formoterol) i u četvrtom koraku (niska doza ICS-a / formoterol) inicijalne terapije.<sup>11</sup>

## Zaključak

Farmakoterapija kronične astmatske upale ključna je u postizanju potpune kontrole bolesti, čemu treba težiti kod svakog djeteta koje boluje od astme. U tom kontekstu koncepcija liječenja astme MART učinkovita je farmakoterapijska mogućnost u djece starije od šest godina koja pate od perzistentne astme. Terapijski pristup astmi u skladu s konceptom MART poglavito je atraktivan za adolescente čija je astma često nezadovoljavajuće kontrolirana uslijed slabe adherencije za kontinuiranim uzimanjem protuupalnih lijekova.

## LITERATURA

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G i sur. After asthma – redefining airways diseases. A Lancet commission. *Lancet*. 2018;391:350–400.
2. Boulet LP, Reddel HK, Bateman E, Pedersen S, FitzGerald JM, O'Byrne PM. The Global Initiative for Asthma (GINA): 25 years later. *Eur Respir J*. 2019;54:1900598. doi: 10.1183/13993003.00598-2019.
3. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report. Publication Number 95-3659. Bethesda: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; 1995.
4. *Global Initiative for Asthma*. NHLBI/WHO Workshop Report: Global Strategy for Asthma Management and Prevention. Publication No 02-3659. Bethesda: National Institutes of Health National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002.
5. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2019. Dostupno na: [www.gin-asthma.org](http://www.gin-asthma.org).
6. Rabe KF, Vermeire PA, Soriano JB, Maier WC. Clinical management of asthma in 1999: the Asthma Insights and Reality in Europe (AIRE) study. *Eur Respir J*. 2000;16:802–7.
7. O'Byrne PM, Jenkins C, Bateman ED. The paradoxes of asthma management: time for a new approach? *Eur Respir J*. 2017;50:1701103. doi: 10.1183/13993003.01103-2017.
8. O'Byrne PM, FitzGerald JM, Bateman ED, Barnes PJ, Zhong N, Keen C i sur. Inhaled combined budesonide-formoterol as needed in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018;378:1865–76.
9. Bateman ED, Reddel HK, O'Byrne PM, Barnes PJ, Zhong N, Keen C i sur. As-needed budesonide-formoterol versus maintenance budesonide in mild asthma. *N Engl J Med*. 2018; 378:1877–87.
10. Ivković-Jureković I. Astma u adolescenata. U: Mladinov S, Pavić I, ur. Dijagnostika i liječenje opstruktivskih plućnih bolesti: (r)evolucija. Split: Sveučilište u Splitu – Medicinski fakultet; 2023, str. 151–7.
11. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dostupno na: [www.gin-asthma.org](http://www.gin-asthma.org).
12. Bisgaard H, Le Roux P, Bjamer D, Dymek A, Vermeulen JH, Hultquist C. Budesonide/formoterol maintenance plus reliever therapy: a new strategy in pediatric asthma. *Chest*. 2006; 130:1733–43.