

Место антихолинергика у лечењу астме код деце

Анђелка Стојковић-Анђелковић¹, Слободан Обрадовић¹, Биљана Вулетић¹,
Владимир Радловић²

¹Педијатријска клиника, Клинички центар „Крагујевац“, Крагујевац, Србија;

²Универзитетска дечја клиника, Београд, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Антихолинергички блокатори спречавају мускаринско дејство ацетилхолина на рецепторима постсинаптичких мембрана и тако инхибирају одговор постганглијског парасимпатичког нерва. Губитак функције М2 мускаринских рецептора дешава се код особа с астмом, доприноси бронхалној преосетљивости и није хронична особина астме, већ одликује њену егзацербацију. Губитак функције М2 мускаринског рецептора код деце и одраслих догађа се током бронхопровокације антигеном или изложености оболелих од астме озону. Ипратропијум-бромид се после инхалације у малој количини налази у крвотоку и слабије се везује за мускаринске рецепторе на глаткој мускулатури дисајних путева у односу на његову адсорпцију после интравенске примене. У степенастом терапијском приступу хроничној астми препоручује се примена инхалационих антихолинергика ако се симптоми болести не могу адекватно контролисати редовним инхалирањем антиинфламаторних лекова уз β_2 -агонист и орални кортикостероид. Побољшање инспираторских капацитета ваздуха је веће од побољшања FEV_1 после инхалације ипратропијум-бромида. Он има сличне ефекте као и салбутамол, а предлаже се за контролу стабилне хроничне опструктивне болести плућа. Током наших бројних истраживања и у досадашњем раду применом ипратропијум-бромида у дози 5-7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне тежине, понављане на 4-6 сати у комбинацији са салбутамолом, нисмо запазили нежељена дејства код деце најмлађег узраста. Ипратропијум-бромид се препоручује за лечење деце у болничким условима.

Кључне речи: бронхијална астма; антихолинергик; деца

УВОД

Бронхијалну астму одликују преосетљивост бронха и запаљење. Преосетљивост бронха је склоност дисајних путева да на чиниоце средине реагују сужавањем већег степена; то је појачана реактивност дисајних путева, односно лакоћа којом се сужавају дисајни путеви на различите неалергијске и алергијске стимулусе. У радовима Гроса (*Gross*) [1] и других пулмолога и физиолога света најчешће прихваћена хипотеза је да аутономни нервни систем учествује у контроли тонуса глатке мускулатуре дисајних путева (Слика 1). Бронхоконстрикција је последица деловања ослобођених медијатора из мастоцита на глатке мишићне ћелије. Медијатори мастоцита који доводе до бронхоконстрикције су хистамин, простагландин *D2*, леукотриен *C4* и кинини (Слика 2).

Бронходилататор салбутамол је први избор у лечењу акутно настале бронхоопструкције. Међутим, њиме се често не постиже довољна бронходилатација, па је тада потребно додати антихолинергик. У педијатријској пракси у нашој земљи ипратропијум-бромид се и даље ретко примењује, посебно код деце узраста до 18 месеци, код које се очекују најповољнији ефекти на бронхоопструкцију. У овом прегледу покушаћемо да детаљно прикажемо најважнија дејства антихолинергика, најважније физиолошке и патофизиолошке активности мускаринских рецептора и, сходно томе,

предложимо начин примене антихолинергика код деце најмлађег узраста.

УЛОГА АНТИХОЛИНЕРГИКА У БОЛЕСТИМА ДИСАЈНИХ ПУТЕВА КОД ДЕЦЕ

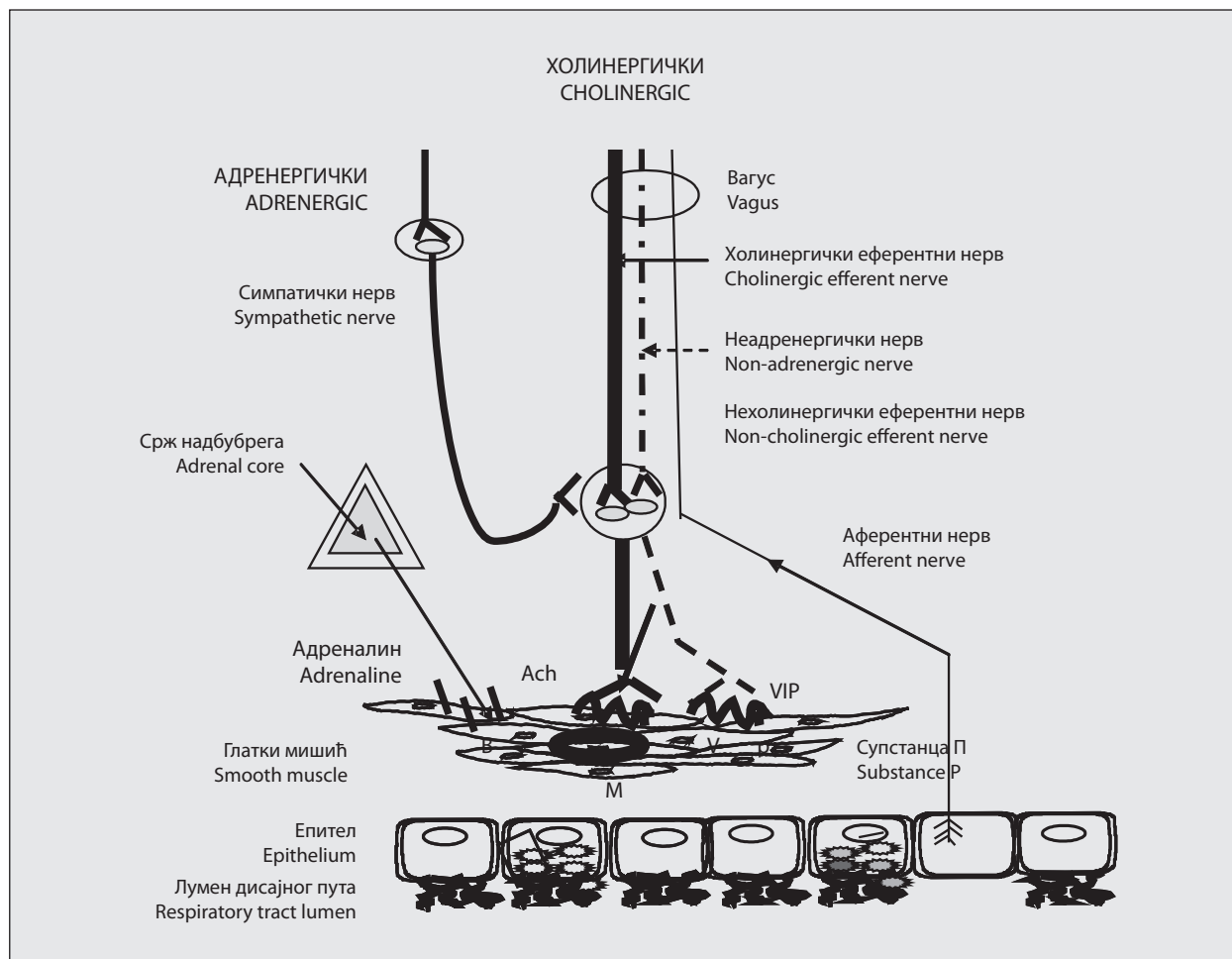
Камарго (*Camargo*) [2] сматра да антихолинергик треба примењивати у току првог сата лечења акутног погоршања астме у јединици полуинтензивне и интензивне неге, али га не препоручује у наставку болничког лечења. У амбулантним условима лечење акутног погоршања астме почиње салбутамолом и доза инхалационог стероида се не удвостручује. Уколико је zasiћеност кисеоника нижа од 93%, додаје се и инхалација кисеоника.

Фрајер (*Fryer*) и сарадници [3] су утврдили да је парасимпатичка контрола глатке мускулатуре код особа с астмом поремећена. Парасимпатичка инервација спонтано контролише тонус дисајних путева, било пресецањем импулса, било блокирањем мускаринских рецептора атропином (Слика 3). Антихолинергик спречава повећање нивоа унутарћелијског цикличног гуанозинмонофосфата, ослобођеног услед интеракције ацетилхолина с мускаринским рецепторима глатких мишића.

Многи аутори су разматрали значај и јачину дејства антихолинергика на аутономни нервни систем и глатку мускулатуру код

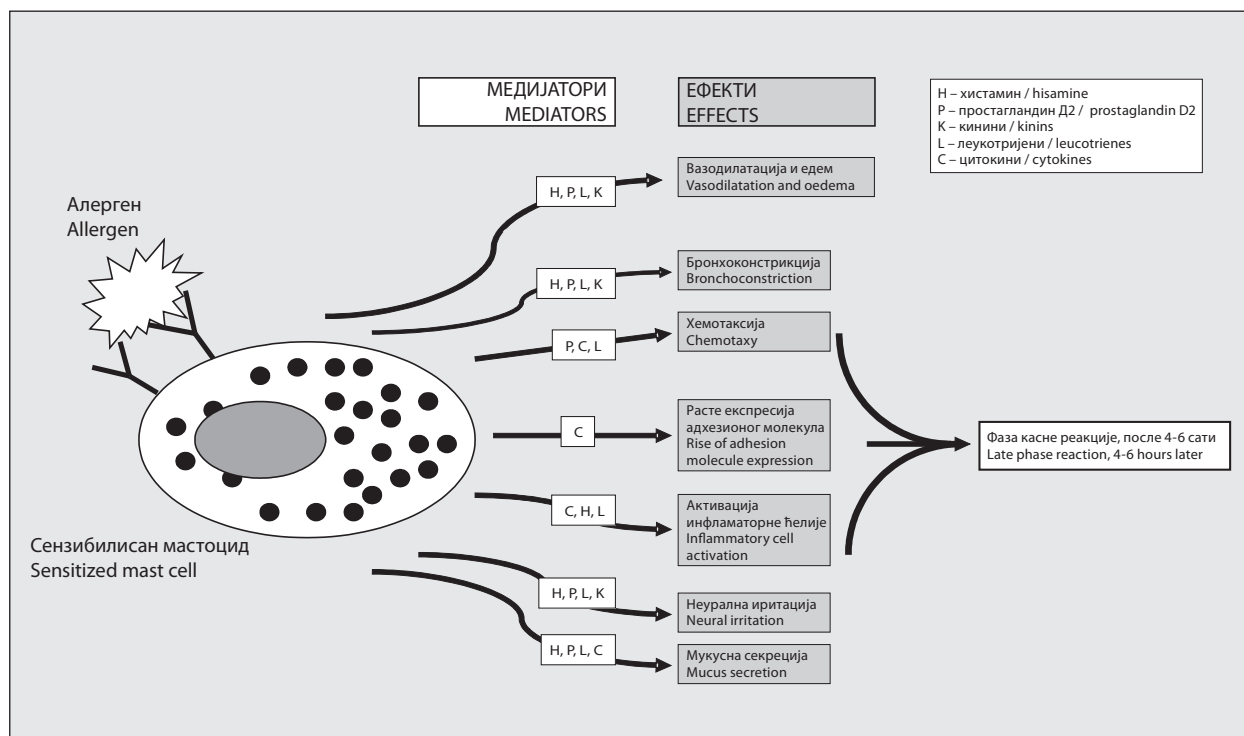
Correspondence to:

Анђелка СТОЈКОВИЋ-АНДЕЛКОВИЋ
Педијатријска клиника
Клинички центар „Крагујевац“
Змај Јовина 30
34000 Крагујевац, Србија
andja@infosky.net



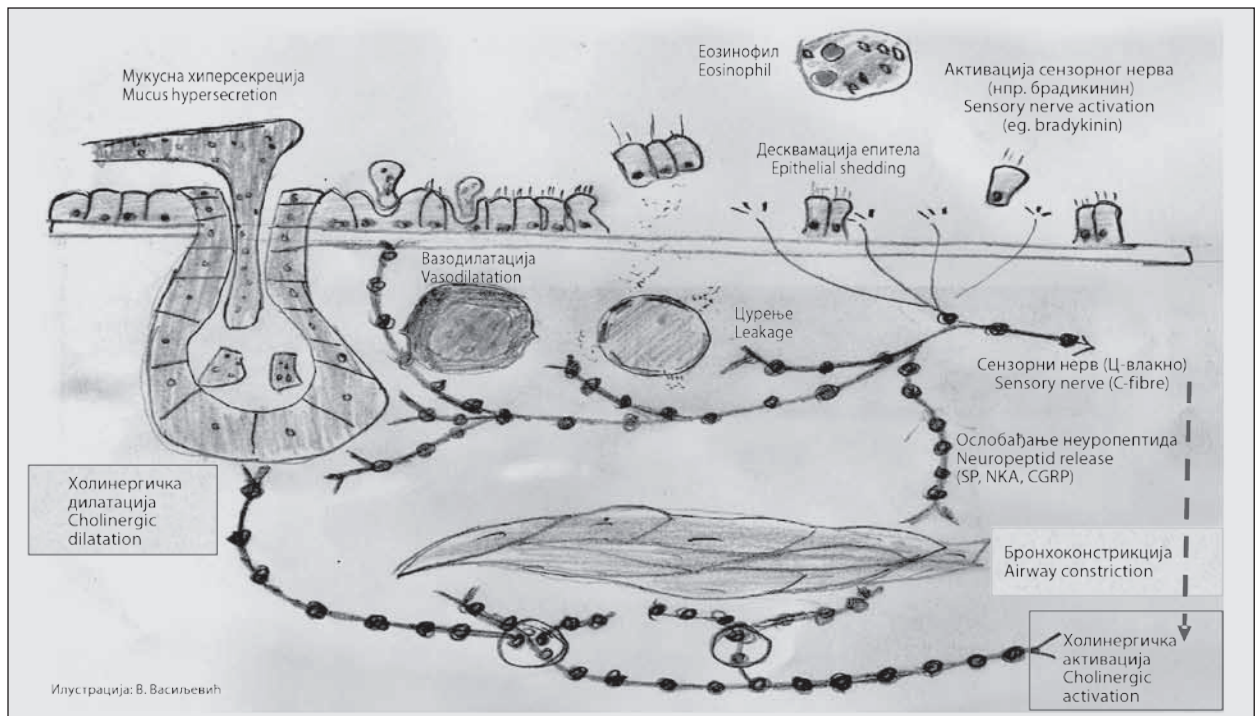
Слика 1. Аутономни нервни систем у дисајним путевима: адренергички, холинергички, неадренергички и нехолинергички. Пресинаптички M2 мускарински рецептори инхибиторно контролишу прекомерно ослобађање ацетилхолина [19].

Figure 1. Autonomic nervous system in the airways: adrenergic, cholinergic, non-adrenergic-non-cholinergic. Presynapse neuronal muscarinic receptor M2 controls excessive release of acetylcholine by inhibition [19].



Слика 2. Медијатори мастоцита ослобођени током ране алергијске реакције [21].

Figure 2. Mast-cell mediators released during early phase of allergic reaction [21].



Слика 3. Неурогена инфламација у астми: парасимпатичка контрола глатке мускулатуре дисајних путева је поремећена код деце с астмом [19].

Figure 3. Neurogenic inflammation in asthma: parasympathetic control of airway smooth muscles is disturbed in asthmatic children [19].

деце оболеле од астме и других хроничних опструктивних болести плућа (ХОБП) [4-7]. Посебан проблем је лечење акутно настале бронхоопструкције код деце млађе од 18 месеци, о чему су мишљења опречна.

пољавање преосетљивости бронха. Када је функција M3 рецептора очувана, повећано ослобађање ацетилхолина стимулише бронхоконстрикцију у одговору на електричну стимулацију вагуса.

ТЕОРЕТСКИ АСПЕКТИ ЛЕЧЕЊА ДЕЦЕ АНТИХОЛИНЕРГИЦИМА

Антихолинергички бронходилататори су компетитивни антагонисти ацетилхолина и осталих мускаринских агониста. Антихолинергички блокатори спречавају мускаринско дејство ацетилхолина на рецепторима постсинаптичких мембрана и тако инхибирају одговор постганглијског парасимпатичког нерва. Мускарински агонисти код деце која не болују од астме инхибирају рефлекс преко којег се остварује бронхоконстрикција, али не могу да спрече бронхоконстрикцију код деце с астмом (Слика 4).

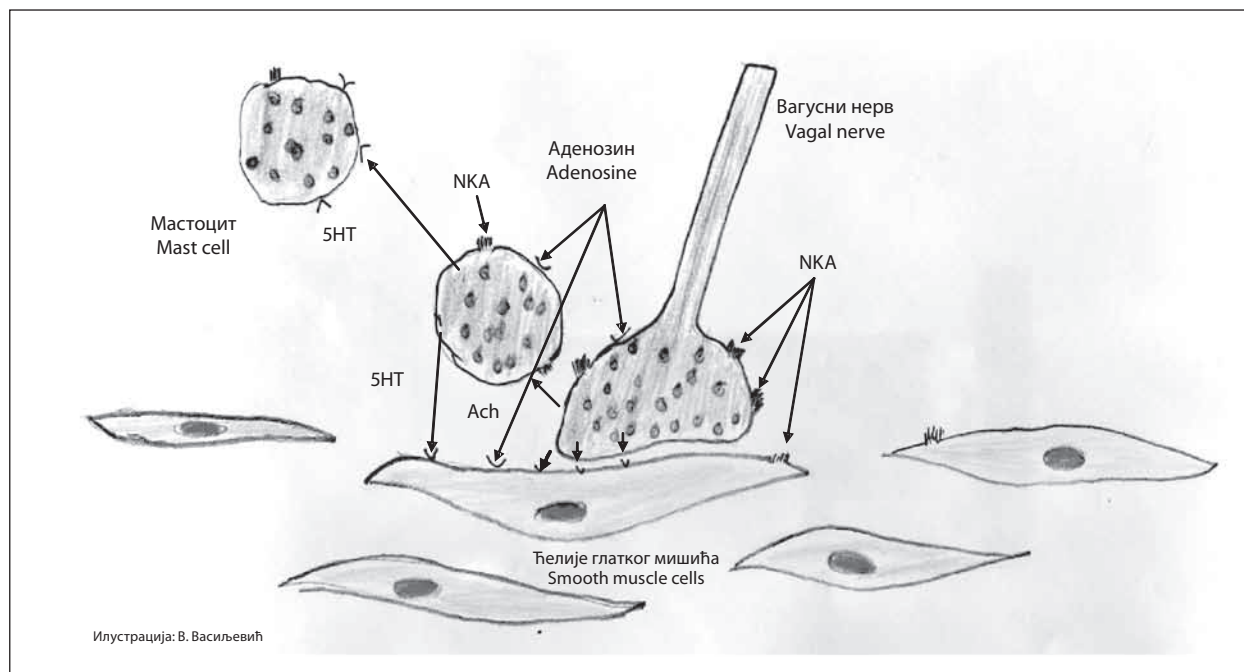
Ослобађање ацетилхолина из парасимпатичких нерава одређено је активношћу пресинаптичких M2 мускаринских рецептора и дешава се на нивоу M3 мускаринских рецептора, што доводи до контракције глатке мускулатуре, односно бронхоконстрикције, појачаног лучења субмукозних жлезда и активације тзв. маст-ћелија (Слика 5). Ацетилхолин истовремено стимулише M2 мускаринске рецепторе на површини нерава. Стимулацијом M2 ауторецептора инхибира се ослобађање ацетилхолина, што значи да M2 рецептори обезбеђују негативан механизам повратне спреге (тзв. *feedback*). Пресинаптички M2 мускарински рецептори инхибиторно контролишу прекомерно ослобађање ацетилхолина, односно настанак бронхоконстрикције и ис-

НЕУРОХУМОРАЛНИ МЕХАНИЗАМ КОД ДЕЦЕ СА ВИЗИНГОМ

Губитак функције M2 мускаринских рецептора и губитак инхибиције ослобађања ацетилхолина дешава се током бронхопровокације антигеном, изложености озону и инфекције вирусом параинфлуенце (Слика 6). Губитак функције M2 мускаринских рецептора се јавља код особа оболелих од астме, доприноси преосетљивости бронха и није хронична одлика астме, већ особина њене егзацербације. Функција M2 мускаринских рецептора је адекватна код деце оболеле од благе и стабилне астме.

Током бронхопровокације антигеном код заморца (Слика 7 и 8) губитак функције M2 мускаринских рецептора праћен је прикупљањем еозинофила на завршцима нерава у дисајним путевима и активацијом еозинофила деловањем супстанце P, која, као и други тахикинини, повећава ослобађање ацетилхолина и изазива акутни губитак функције M2 рецептора и преосетљивост бронха. Еозинофил ослобађа ендогени M2 антагонист, односно еозинофилни главни базични протеин (*eMBP*), који блокира M2 мускаринске рецепторе. Еозинофил такође ослобађа леукотријен C4, цитокине (*GM-CSF*) и супероксид.

Код фаталне астме еозинофили су установљени око и унутар нервних снопова, дуж нерава дисајних путева



Слика 4. Локални аксон-рефлекс. Дејство на мастоците и глатке мишиће дисајних путева: мускарински агонисти не могу да спрече бронхоконстрикцију код деце с астмом [19].

Figure 4. Local axon reflex. Effect on mast cells and airway smooth muscles: muscarinic agonists do not prevent bronchoconstriction in asthmatic children [19].

и на парасимпатичким ганглионима. Број еозинофила није у корелацији с преосетљивошћу бронха, нити са губитком функције M2 рецептора. Губитак функције M2 мускаринског рецептора код деце и одраслих дешава се ослобађањем главног базичног протеина еозинофила (*eMBP*) током бронхопровокације антигеном или током изложености особе с астмом озону (одмах и дан након изложености).

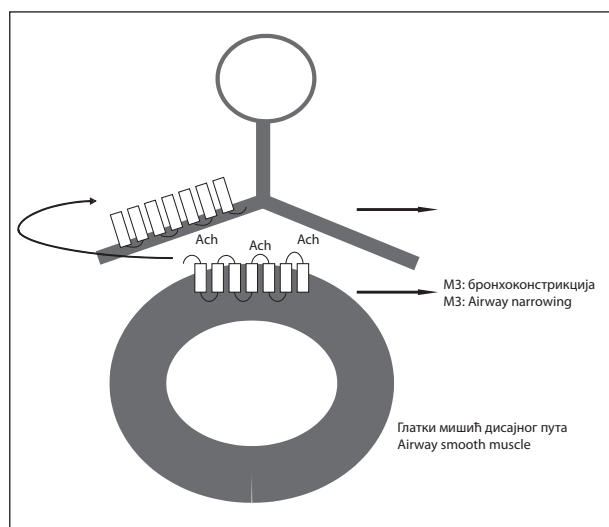
У току инфекције вирусом параинфлуенце губитак функције M2 мускаринских рецептора последица

је дејства неураминидазе, која смањује афинитет агониста за рецепторе, и смањене експресије M2 рецептора и других инфламаторних ћелија осим еозинофила и *eMBP*. Удружени ефекат претходне сензибилизације на вирус и акутна вирусна инфекција такође изазивају губитак функције M2 рецептора и преосетљивост бронха. У овоме вероватно учествују еозинофили. Вирусна инфекција особа с астмом сама по себи инхибира функцију M2 рецептора.

Још није јасно доказано да примена антихолинергика блокира парасимпатичке нерве и поставља се питање: која је доза антихолинергика адекватна за блокаду парасимпатичких нерава? Ипратропијум-бромид се после инхалације у малој количини налази у крвотоку и слабије се везује за мускаринске рецепторе на глаткој мускулатури дисајних путева у односу на његову адсорпцију после интравенске примене.

Заштита функције M2 мускаринских рецептора и контрола преосетљивости бронха могу се остварити: дејством антагонисте рецептора неурокинина 1, трошењем еозинофила (с антителима антиинтерлеукина 5 или антителима анти-веома-касно-активирајућег антигена 4) и уклањањем *eMBP* (с антителима анти-*eMBP* или хепарином). Ова терапија спречава или поправља преосетљивост бронха изазвану антигеном.

У степенастом терапијском приступу хроничној астми препоручује се примена инхалационих антихолинергика ако се симптоми болести не могу адекватно контролисати редовним инхалирањем антиинфламаторних лекова уз β_2 -агонист и орални кортикостероид [8, 9]. Антихолинергик изазива бронходилатацију, смањује функционални резидуални капацитет (*FRC*) и резидуални волумен (*RV*), а повећава форсирани експираторски волумен у првој секунди (*FEV₁*).

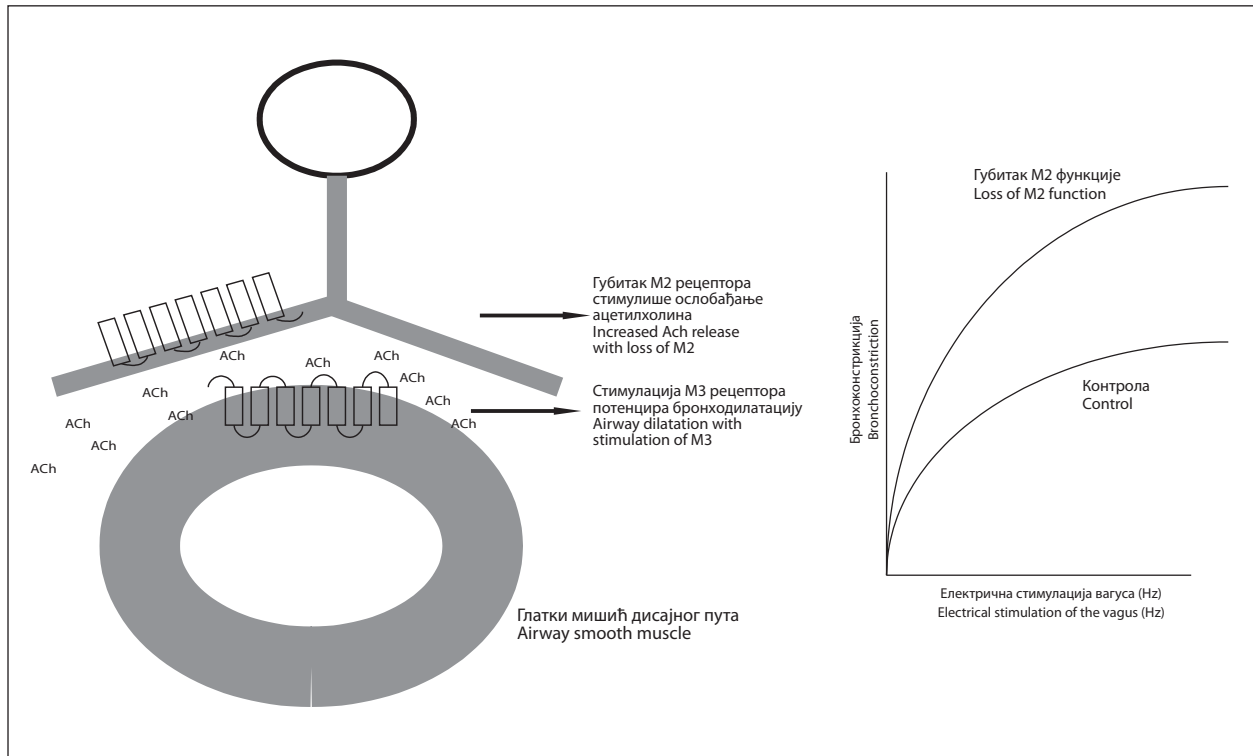


Слика 5. Парасимпатички нерв ослобађа ацетилхолин на нивоу M3 мускаринских рецептора, што доводи до бронхоконстрикције, а стимулацијом M2 ауторецептора инхибира се ослобађање ацетилхолина, односно остварује механизам повратне спреге [2].

ДОЗА, СИГУРНОСТ И НЕЖЕЉЕНА ДЕЈСТВА АНТИХОЛИНЕРГИКА КОД ДЕЦЕ

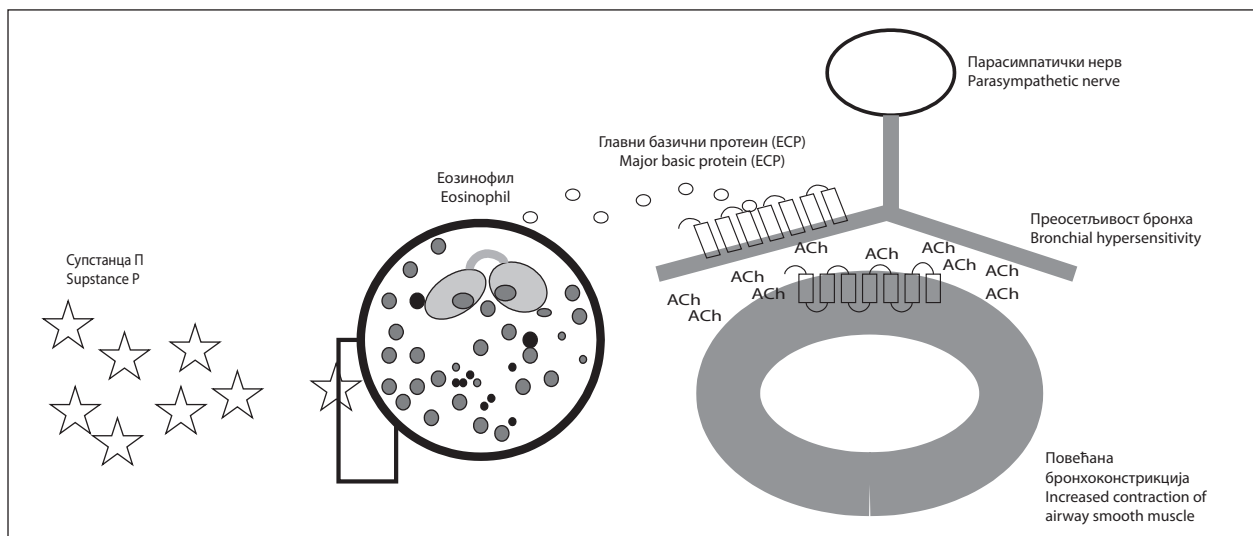
Према мишљењу Паркинове (*Parkin*) [10], ипратропијум-бромид у дози од 250 μg у инхалацији нема предности над инхалацијом салбутамолом, нити у комбинацији са салбутамолом и инхалационим стероидом. Ипратропијум-бромид испољава низ нежељених деј-

става код деце и боље га је не давати оболелом детету. Међутим, према мишљењу браће Родриго (*Rodrigo*) [4], али и Крејвена (*Craven*) [6] и Кемпа (*Kemp*) [8], место антихолинергика је после или истовремено уз краткodelујући β_2 -агонист и уз спороослобађајући теофилин, а при истовременој примени инхалационог стероида. Ипратропијум-бромид се не препоручује као појединачан бронходилататор у лечењу акутне и тешке астме.



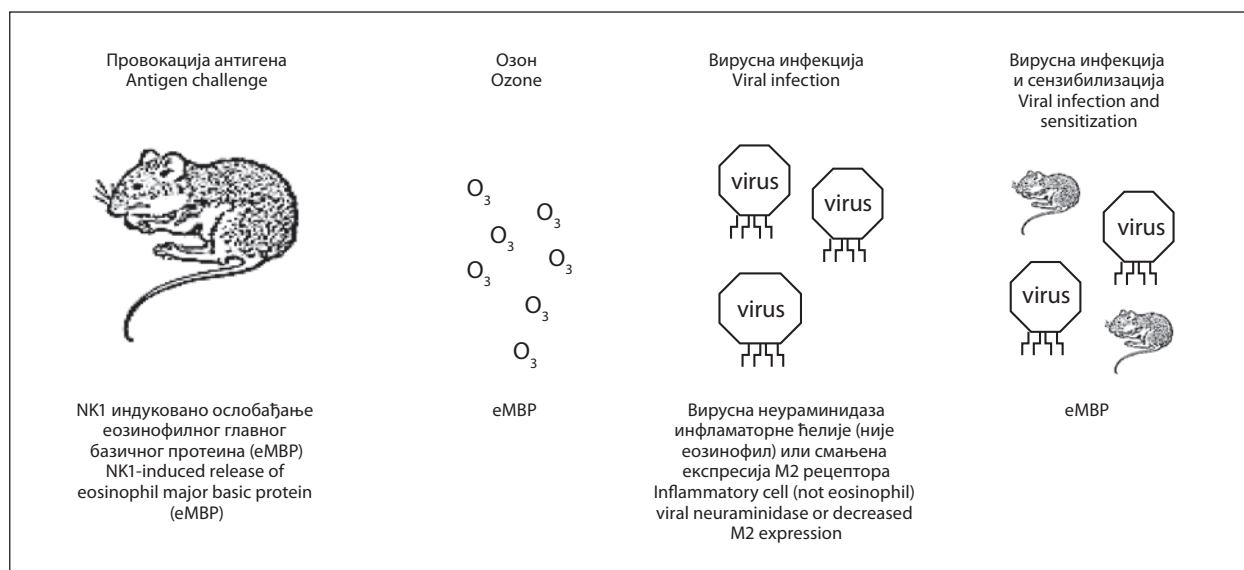
Слика 6. Губитак функције M2 мускаринских рецептора дешава се код деце с астмом и допрноси преосетљивости бронха. Упркос очуваној функцији M3 рецептора, повећано ослобађање ацетилхолина стимулише бронхоконстрикцију [2].

Figure 6. The loss of neuronal muscarinic receptors M2 function happens in asthmatic children and facilitates to bronchial hyperresponsiveness. In spite of preserve of receptors M3 function increased, release of acetylcholine stimulates bronchoconstriction [2].



Слика 7. Губитак функције M2 мускаринских рецептора дешава се током бронхопровокације антигеном. Праћен је прикупљањем еозинофила на завршецима нерва, активацијом супстанце P и ослобађањем еозинофилног главног базичног протеина који блокира M2 мускаринске рецепторе [2].

Figure 7. The loss of neuronal muscarinic receptor M2 function happens during antigen bronchoprovocation. It is associated with clustering of eosinophils on the airway nerve ends, activating substance P and releasing eosinophil major basic protein that blocks the neuronal muscarinic receptor M2 [2].



Слика 8. Губитак функције M2 мускаринских рецептора током инфекције вирусом параинфлуенце [2].
Figure 8. The loss of neuronal muscarinic receptor M2 function during parainfluenza infection [2].

Браћа Родриго [4] су запазила да високе дозе ипратропијум-бромида (84 μg на 10 минута) са високим дозама албутерола (480 μg на 10 минута) смањују ризик од болничког лечења за 49% и побољшавају највећи експиријумски проток (PEF) за 21%, а FEV₁ за 48%. Они су испитивањем одраслих током акутног напада астме утврдили да се постиже FEV₁ већи за 41% ако се ипратропијум-бромид даје у комбинацији с албутеролом и флунизолидом него само с албутеролом [11]. Грос [1] наводи да се најбољи ефекат може постићи дозом 40-80 μg . Високе дозе (250 μg) изазивају бронходилатацију која дуго траје и већег је степена, али су каснији ефекти променљиви и кумулативни. Званично је из Америчке агенције за примену лекова и храну (FDA) и на основу истраживања у *Dey Laboratories* из Калифорније и *Merck* из Немачке [12] предложено да доза бронходилататора (албутерол и ипратропијум-бромид) за инхалацију оболелог детета буде од четвртине до половине дозе за дете старијег узраста, а доза албутерола је 0,63-1,25 $\text{mg}/3 \text{ ml}$. Хансен (Hansen) и сарадници [13] су у свом истраживању примењивали пропорционално два пута мању дозу ипратропијум-бромида (0,06 mg) од дозе салбутамола (0,3 mg).

Годфри (Godfrey) и Барнс (Barnes) [14] предлажу за децу дозу ипратропијум-бромида од 5-7 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне масе (највише 250 μg), која се у комбинацији са салбутамолом може понављати на 2-4 сата. Током наших бројних истраживања и у досадашњем раду [15-19] применом наведене дозе која је понављана на 4-6 сати у комбинацији са салбутамолом нисмо уочили нежељена дејства код деце најмлађег узраста, укључујући и новорођенчад, а постигли смо жељено дејство.

Браун (Browne) и сарадници [20] су утврдили бржи опоравак деце оболеле од тешког акутног напада астме и краће болничко лечење уколико се салбутамол примењује интравенски у односу на дејство инхалираног ипратропијум-бромида. Ако је реактивност дисајних путева на инхалацију ипратропијум-бромидом (у до-

зи од 250 μg) и салбутамолом лоша, салбутамол треба примењивати интравенски у болусу (у дози од 15 $\mu\text{g}/\text{kg}$ током десет минута). Треба имати у виду да су нежељена дејства ипратропијум-бромида безначајна у односу на нежељена дејства теофилина.

Герн (Gern) и Бусе (Busse) [20, 21] предлажу примену ипратропијум-бромида код деце млађе од 12 година на неколико начина. Ако се даје у виду раствора за инхалацију, треба га применити у дози 0,25-0,5 mg сваких 20 минута најмање три пута, при чему раствор треба да садржи 0,25 mg/ml ипратропијум-бромида. Ако се даје заједно са салбутамолом, раствор за инхалацију треба припремити тако да 3 ml раствора садржи 0,5 mg ипратропијум-бромида и 2,5 mg салбутамола, и од тога 1,5 ml треба инхалирати на 20 минута најмање три пута, а касније по потреби. Раствор за инхалацију је 0,02%. У мернодозном распршивачу (MDI) доза ипратропијум-бромида је 18 μg . Герн и Бусе [20, 21] предлажу инхалацију од четири дозе до осам доза сваких 20 минута најдуже три сата. Уколико MDI садржи 18 μg ипратропијум-бромида и 90 μg албутерола, инхалације се изводе на претходно описан начин. MDI може бити припремљен и у дози од 17 μg ; тада је дозирање исто.

Ипратропијум-бромид има велику терапијску ширину. Терагогене дозе су 38-45 пута веће од наведених преписаних доза, односно 1,5-1,8 $\mu\text{g}/\text{kg}$ телесне тежине. Антихолинергик треба примењивати у току првог сата лечења акутно настале бронхоопструкције код деце, и то искључиво у болничким условима. Ипратропијум-бромид је ефикасан у спречавању егзацербације психогене астме и ублажавању ноћне астме, лек је избора за ХОБП код деце и одраслих особа, повећава моћ слузнице носа да греје и влажи ваздух и тако смањује реактивност доњих дисајних путева особа оболелих од ринитиса и астме, што су показали и резултати истраживања Наклерија и сарадника (Naclerio) [22]. Према мишљењу Оге (Oga) [23], ипратро-

пијум-бромид има сличне ефекте као салбутамол и, с обзиром на то да слабије делује на побољшање FEV_1 и FVC , предлаже га за контролу стабилне ХОБП. Калверлеј (*Calverley*) [24] је утврдио да отежано дисање и осећај недостатка ваздуха брже нестају код одраслих особа оболелих од ХОБП уколико се у инхалацији комбинују ипратропијум-бромид (500 μg) и салбутамол (5 mg). Побољшање капацитета удисања ваздуха је веће од побољшања FEV_1 после инхалације ипратропијум-бромида. Ипратропијум-бромид је делимично ефикасан у решавању бронхоконстрикције настале услед иритације сумпор-диоксидом, озоном, угљеном прашином и дуванским димом и код болесника који не подносе бета-миметичка нежељена дејства.

ЗАКЉУЧАК

Преосетљивост бронха је посредована пресинаптичким променама и поремећеном парасимпатичком контролом глатке мускулатуре. За губитак функције М2 мускаринских рецептора и за преосетљивост бронха одговорни су еозинофили, али поузданих доказа за то још нема. Функцију М2 мускаринских рецептора инхибирају вирусна инфекција и озон, а истовремено се

испољава и преосетљивост бронха. Функција М2 мускаринских рецептора у стабилној и благој астми такође није сасвим јасна.

Антихолинергик делимично и различито контролише концентрацију ацетилхолина и препоручује се као адјувантни лек. Место антихолинергика у лечењу акутне астме код деце је после или истовремено уз краткodelујући β_2 -агонист и при истовременој примени инхалационог и системског стероида. Ипратропијум-бромид се не препоручује као појединачан бронходилатор у лечењу акутне и тешке астме код деце. Он има сличне ефекте као и салбутамол и, с обзиром на то да слабије делује на побољшање FEV_1 и FVC , предлаже се не само за контролу астме, већ и за контролу стабилне хроничне болести плућа. Побољшање капацитета удисања ваздуха је веће од побољшања FEV_1 после инхалације ипратропијум-бромида.

Често примењивана доза ипратропијум-бромида, од 5 до 7 $\mu g/kg$ телесне тежине понављана свака четири сата, у комбинацији са салбутамолом не изазива нежељена дејства код деце најмлађег узраста, укључујући и новорођенчад.

Антихолинергик се може примењивати у првом случају лечења акутно настале бронхоопструкције код деце, али искључиво у болничким условима.

ЛИТЕРАТУРА

- Gross NJ. Anticholinergic Therapy in Obstructive Airways Disease. London: Franklin Scientific Publications; 1993.
- Camargo CA Jr. Update on acute asthma. *J Asthma*. 2009; 46(Suppl 1):3-9.
- Fryer AD, Costello RW, Jacoby DB. Muscarinic receptor dysfunction in asthma. *ACI Int*. 2000; 12(2):63-7.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. First-line therapy for adult patients with acute asthma receiving a multiple-dose protocol of ipratropium bromide plus albuterol in the emergency department. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161:1862-8.
- Kunkel G. New soft mist inhaler effective in asthma drug delivery. *Respiration*. 2000; 73:306-14.
- Craven D. Ipratropium not helpful in children hospitalized for asthma. *J Pediatr*. 2001; 138:51-8.
- Djordjevic D, Zivkovic D, Stankovic I, Pejic T, Ristic L, Ciric Z, et al. Is there any point in treatment of patients with chronic obstructive pulmonary diseases with salmeterol and ipratropium bromide, alone and in combination. *Eur Respir J*. 2002; 20(Suppl 38):245.
- Kemp PJ. *Clinician's Manual on Pediatric Asthma*. London: Science Press; 2002.
- Global Initiative for Asthma. *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. NHLBI/WHO Workshop Report, 2002.
- Parkin PC. Ipratropium no help in pediatric asthma exacerbation. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2001; 155:1329-34.
- Rodrigo GJ, Rodrigo C. Triple inhaled drug protocol for the treatment of acute severe asthma. *Chest*. 2003; 123(6):1908-15.
- Astra Zeneca News. FDA approves pediatric formulation of albuterol. May 7, 2001.
- Hansen EF, Vestbo J, Phanareth K, Kok-Jensen A, Dirksen A. Peak flow as predictor of overall mortality in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:690-3.
- Godfrey S, Barnes JP. *Asthma and Wheezing in Children*. London: Martin Dunitz; 1997.
- Stojković-Andelković A. Lečenje akutnog pogoršanja astme kod dece. In: Grupa autora. *Hitna stanja u medicini*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2006. p.626-630.
- Stojković-Andelković A. Lečenje akutnog pogoršanja astme kod dece. In: *Urgentna stanja u pedijatriji*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2002. p.21-24.
- Stojković-Andelković A. Akutna respiratorna insuficijencija. In: *Urgentna stanja u pedijatriji*. Kragujevac: Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu; 2002; p.25-28.
- Stojković-Andelković A. Prevencija vizing bronhitisa i bronhijalne astme kod dece. *Acta Medica Pediatrica*. 1998; 2(1):213-28.
- Browne GJ, Trieu L, van Asperen P. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous salbutamol and nebulized ipratropium bromide in early management of severe acute asthma in children presenting to an emergency department. *Crit Care Med*. 2002; 30(2):448-53.
- Gern J, Busse W. *Contemporary Diagnosis and Management of Allergic Diseases and Asthma*. Newtown, PA: Handbooks in Health Care Company. 2009.
- Busse WW, Holgate TS. *Asthma and Rhinitis*. Massachusetts, USA: Blackwell Science; 1995.
- Naclerio RM, Pinto J, Assanasen P, Baroody FM. Observations on the ability of the nose to warm and humidify inspired air. *Rhinology*. 2007; 45:102-111.
- Oga T. Salbutamol, ipratropium suitable as first-line agents for COPD. *Chest*. 2003; 123:1810-6.
- Calverley MA, Hadcroft J. Conventional bronchodilator testing of limited value in COPD evaluation. *Thorax*. 2001; 56:713-20.

Position of Anticholinergic Drugs in the Treatment of Childhood Asthma

Andjelka Stojković-Andjelković¹, Slobodan Obradović¹, Biljana Vuletić¹, Vladimir Radlović²

¹Paediatric Clinic, Clinical Centre, Kragujevac, Serbia;

²Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia

SUMMARY

Anticholinergic drugs block muscarinic effect of acetylcholine on the receptors of postjunctional membranes and so inhibit the answer of the postganglionic parasympathetic nerve. The loss of M2 muscarinic receptors function occurs in asthmatics and it contributes to bronchial hyperresponsiveness and it is not a chronic feature of asthma, instead it characterizes asthma exacerbation. The loss of M2 muscarinic receptor function in children and adults happens during antigen bronchoprovocation or during exposition of asthmatics to ozone. After inhalation, ipratropium bromide (IB) can be found in a small quantity in circulation and it links less readily to muscarinic receptors on airway smooth muscles as related to its absorption after intravenous application. In the stepwise approach of asthma

inhaled anticholinergics is recommended if the symptoms of the disease cannot be adequately controlled by a regular inhalation of antiinflammatory drugs with β 2-agonist and oral steroids. The improvement of the airway inspiratory capacity is more elevated than the improvement of FEV1 after inhalation of IB. IB has similar effect as salbutamol and it is recommended to control a stable chronic obstructive disease. During our numerous investigations and up-to-date experience in the usage of 5-7 μ g/kg/body mass of IB repeated every 4-6 hours in combination with salbutamol, we did not notice adverse effects of the drug in infants. IB is recommended for hospital treatment of children.

Keywords: bronchial asthma; anticholinergics; infants

Примљен • Received: 26/02/2009

Прихваћен • Accepted: 16/03/2009