

## Новине у лечењу астме код деце

Зорица Живковић<sup>1</sup>, Софија Церовић<sup>1</sup>, Зоран Вукашиновић<sup>2,3</sup>, Јасмина Јоцић-Стојановић<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Дечја болница за плућне болести и туберкулозу, Клиничко-болнички центар „Др Драгиша Мишовић“, Београд, Србија

<sup>2</sup>Институт за ортопедско-хируршке болести „Бањица“, Београд, Србија;

<sup>3</sup>Медицински факултет, Универзитет у Београду, Београд, Србија

### КРАТАК САДРЖАЈ

Истраживања у области дечје пулмологије, а посебно астмологије, интензивна су последњих година, почевши од бројних радова о узроцима раних бронхоопструкција, факторима ризика и природном току дечје астме с раним почетком, па до исцрпних епидемиолошких, генетских и вирусолошких анализа фактора којима се предвиђају развој и ток астме код деце. У овом чланку аутори дају преглед најновијих радова и дискусија о лечењу дечје астме с новим приступом на основу фенотипских одлика. Став највећих светских стручњака у овој области је јединствен: поставити праву дијагнозу што је пре могуће и одредити терапију, не уводити инхалационе кортикостероиде код одојчади, готово ако нисмо сигурни у позитиван ефекат лечења, и установити неопходност дуже примене ових антиинфламаторних лекова.

**Кључне речи:** деца; астма; лечење

### УВОД

У дечјем узрасту код око 70% пацијената јављају се симптоми благе перзистентне астме, што значи да нема потребе за редовном превенцијом, да се таква деца ретко јављају лекару, нарочито супспецијалисти, а симптоме астме лече повременом применом краткоделујућих бронходилататора [1]. Показало се да оваква врста монотерапије погоршава контролу астме и значајно утиче на појаву тешких нежељених ефеката [2]. Стога се у појединим радовима саветује примена превентивних лекова у раним фазама умерено тешких облика астме, што опет може бити контроверзно, пре свега због могућих штетних дејстава кортикостероидне терапије [3, 4]. Концепт да је астма запаљењска болест дисајних путева води нас до примене инхалационих кортикостероида (ИКС) као првог избора у лечењу, што не значи да је то и једина могућност [5].

Доскора су у нашој средини прва опција у лечењу астме код деце били ИКС, али сада су доступни и антагонисти леукотријена (ЛТРА), који имају и бронходилататорна и антиинфламаторна својства. Гарсија (*Garcia*) и сарадници [6] су поредили ефекте ЛТРА и ИКС у малим дозама код деце са благом перзистентном астмом и запазили добар учинак обе врсте лекова, с тим да су ИКС били делотворнији од ЛТРА. Забележили су и да је било болесника који су очигледно боље реаговали на примену само ЛТРА.

Имајући у виду чињенице да се прве бронхоопструкције јављају врло рано, у узрасту до три године, и да, уколико се заиста жели реаговати превентивно, антиастматску терапију треба започети већ у том узрасту, морамо се критички осврнути на реалну ефикасност и оправданост оваквог приступа. Изнећемо нека потврђена сазнања и искуства из наше и светске праксе која ће нам помо-

ћи да проблему лечења астме код деце приступимо на одговарајући и савремен начин.

### КЛИНИЧКЕ СТУДИЈЕ О ЕФИКАСНОСТИ АНТИАСТМАТСКЕ ТЕРАПИЈЕ

Проспективна студија која је испитивала утицај ИКС и кромалина (недокромила) на функцију плућа деце с астмом обухватила је 1.041 испитаника узраста 5-12 година са симптомима умерене и средње тешке астме. Случајним одабиром деце су примала 200  $\mu$ г ИКС, 8 *mg* недокромила или плацебо два пута дневно током 4-6 година трајања истраживања. Основни циљ је било праћење промене  $FEV_1$  након примене бронходилататора. У групама деце која су добијала активну терапију није откривено значајно побољшање функције плућа, док деца која су примала плацебо терапију нису имала смањење функције плућа. Ипак, деца која су лечена с ИКС имала су боље резултате на тестовима плућне функције, мању бронхијалну преосетљивост мерену метахолинским тестом, бољи клинички скор и мању потребу за допунском терапијом у односу на децу која су лечена недокромилом [7]. Јасно је да дуга примена малих доза ИКС није значајно променила развој и тежину астме код деце. Међутим, показало се да је код деце лечене с ИКС постојао застој у брзини раста од 1 до 1,5 *cm* током трајања терапије, што се изгубило на крају пубертета, када су сва деца достигла очекивану висину. Према резултатима ових студија, мале и средње дозе ИКС, чак и ако се дуже примењују, не утичу на хипоталамо-питуитарно-адреналну осовину (HPA) [8].

Иако су благи облици дечје астме најчешћи, података о клиничком току и развоју до адолесцентног и одраслог доба је веома мало, јер се највише испитују тешки, нестабилни клинички облици аст-

ме, којих је, на срећу, значајно мање. То значи да је у свакодневном раду некад тешко одлучити које је дете са симптомима умерене и средње тешке астме кандидат за редовну превенцију, а које није и неће због тога имати компликације (изненадни напад астме или хронично оштећење функције плућа у одраслом добу). Дакле, више нисмо сигурни да поједини фенотипови чак и благе и умерене дечје астме нису предиктивни фактор, заједно са штетним факторима окружења, за развој хроничне опструктивне болести плућа у одраслом добу [9].

С друге стране, многа истраживања недвосмислено показују да се и поред примене антиинфламаторне терапије у раним фазама болести или у првим годинама живота природни ток астме не може променити. Наиме, није више никаква тајна, а ни изненађење, да примена ИКС не може спречити развој симптома астме, ремоделовање или прелазак у хронични облик чак и ако се у раној фази болести започне лечење. Дилема је заступљена од најранијег детињства: када и кога лечити, чиме и колико дуго? У скорој литератури објављени су резултати три клиничке студије чија је основна хипотеза била да ИКС примењени код деце раног предшколског узраста са симптомима астме могу позитивно утицати и променити природни ток ове болести. Крајњи резултати све три анализе су показали да није било никакве разлике између група деце која су примала терапију и оних који су добијали плацебо [10, 11, 12].

## ПРИРОДНИ ТОК РАЗВОЈА АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

Природни ток астме код деце састоји се од три фазе [13].

Прва фаза, која настаје пре појаве симптома као што су шиштање или шкрипање (енгл. *wheezing*), тј. бронхоопструктивних напада, јесте период када се не може препознати болесник са будућим симптомима астме. На основу података из личне и породичне анамнезе (екцем, астма родитеља, алергијска кијавица, периферна еозинофилија) могли бисмо да направимо одабир оне деце код које ће се јавити и симптоми обољења дисајних органа. Испитивања инфламаторних маркера у издахнутом ваздуху (*FeNO*) деце с атопијском предиспозицијом, а без респираторних симптома, показују патолошке вредности, те би у будућности овај тест могао бити одлучујући за одабир деце која ће се посебно надгледати или одмах превентивно лечити [14].

Друга фаза, која настаје по појави прве бронхоопструкције, развија се у два могућа правца: а) понављају се тегобе због ранијих анатомских или физиолошких, конгениталних или стечених особина детета; или б) такве особине не постоје, али се понављају бронхоопструкције услед утицаја лоших спољних фактора (изложеност дуванском диму, вирусне инфекције, лоши социјални услови).

Трећа фаза је прелазак у хронични ток с развојем праве астме или ремисија с потпуним опоравком до школског периода, што се у литератури назива „рано пролазно шиштање” (енгл. *transient early wheeze*). За-

кључак је да би рано превентивно лечење, већ у првим годинама, било потребно деци са симптомима астме и оној код које постоји склоност од развоја хроничног облика ове болести.

## ФАКТОРИ РИЗИКА ЗА РАЗВОЈ АСТМЕ КОД ДЕЦЕ

У пракси је некада тешко одабрати пацијенте – а, на срећу, њих није много – код којих су заступљени фактори ризика који се могу утврдити: атопија у личној или породичној анамнези, висок ниво *IgE* у серуму, периферна еозинофилија итд. Три поменуте студије показале су да примена ИКС значајно смањује појаву симптома астме, чиме се поправља квалитет живота деце и њихових породица, али само током трајања лечења. Као што је већ речено, примарни процењујући фактори нису успели да потврде хипотезу да ће ИКС спречити развој хроничне астме.

Постоје, наравно, и други ризици који од најранијег узраста одређују клинички облик и тежину респираторних проблема, у овом случају дечје астме. Сталне вирусне инфекције, чак и не толико агресивним вирусима, као што је хумани риновирус, уколико се јаве у првим месецима по рођењу или у прве две године, значајно повећавају ризик од развоја астме [15]. Неколико независних клиничких студија је потврдило да је бронхоопструкција изазвана риновирусом у периоду одојчета веома важан фактор за предвиђање појаве понављаних бронхоопструкција [16, 17]. И поред ових обећавајућих резултата о узрочницима хроничних и понављаних бронхоопструкција у дечјем узрасту, терапијска импликација је мала. У пракси доступни антиинфламаторни лекови не решавају проблем честих тегоба, болничког лечења и посета педијатријским амбулантама. Поставља се питање: да ли децу с овако насталим бронхоопструкцијама треба лечити као да имају астму или не? Долази време када ћемо озбиљно размишљати пре него што уведемо антиастматску терапију код оваквих болесника [18]. Европска иницијатива о регулисању употребе свих, па и антиастматских лекова код деце строго одређује правила испитивања и начин примене ових лекова [19].

Доказано је да тежи облици вирусних инфекција дисајних органа, као и рани проблеми везани за превремено рођење детета (хронична плућна болест прематуруса или бронхопулмонална дисплазија), воде до тежих облика дечје астме и упорних респираторних проблема у каснијем животу [20, 21].

Имајући све претходно наведено у виду, намеће се потреба да се што је пре могуће клинички на једноставан начин дефинише алергијска, односно неалергијска астма код деце, како би се могла применити одговарајућа терапија. Питање је само колико имамо оваквих болесника у свакодневном раду. Међународна студија о учесталости астме, алергијског ринитиса и екцема у дечјем узрасту (*ISAAC*) која је урађена у нашој земљи установила је да је учесталост дечје астме 7% код деце узраста 6-7 година и 6% код адолесцената узраста 13-14 година [22, 23]. Наравно, постављена дијаг-

ноза астме не значи да се сва ова деца редовно лече, као што се врло често антиастматски лекови примењују и када није потврђена дијагноза, а симптоми постоје. Практично, употреба антиастматских лекова далеко премашује реалан број болесника и много је деце која повремено и кратко (највише три месеца) примењују антиинфламаторну (антиастматску) терапију, најчешће у периоду вирусних респираторних инфекција. Дечји пулмологи се не тако ретко срећу са другом, помало поражавајућом чињеницом: деца школског узраста с јасним симптомима астме, нарочито током спортских активности, остају нелечена и без праве терапије. Неопходно је утицати на лекаре, здравствено особље и ширу јавност да се потенцијални болесници препознају и упуте на потребно испитивање и саветовање у вези с одговарајућим лечењем.

### ФЕНОТИПОВИ ДЕЧЈЕ АСТМЕ

Ради бољег дефинисања клиничких облика дечје астме, те бољег извођења лечења, почели смо да употребљавамо фенотипске одлике, које се односе на клиничку експресију, запаљење дисајних путева, бронхијалну преосетљивост и одговор на терапију [24, 25].

Фенотипови астме и терапијске могућности код деце:

1. Стероид-сензитивна еозинофилна астма
  - ИКС – пратити и постепено смањивати дозу, ЛТРА;
2. Стероид-резистентна еозинофилна астма
  - Орални кортикостероиди, циклоспорин А, без терапије ако нема тегоба;
3. Стероид-резистентна нееозинофилна астма
  - Теофилини, макролиди, инхибитори 5-липооксигеназе;

### ЛИТЕРАТУРА

1. Kwok MY, Walsh-Kelly CM, Gorelick MH, Grabowski L, Kelly KJ. National Asthma Education and Prevention Program severity classification as measure of disease burden in children with acute asthma. *Pediatrics*. 2006; 117:571-7.
2. Sears MR, Taylor DR, Print CG, Lake DC, Li Q, Flannery EM, et al. Regular inhaled beta agonist treatment in bronchial asthma. *Lancet*. 1990; 336:1391-6.
3. Boushey HA, Sorkness CA, King TS, Sullivan SD, Fahy JV, Lazarus SC, et al. Daily versus as-needed corticosteroids for mild persistent asthma. *N Engl J Med*. 2005; 352:1519-28.
4. Zieger RS, Bird SR, Kaplan MS, Schatz M, Pearlman DS, Orav EJ, et al. Short-term and long-term asthma control in patients with mild persistent asthma receiving montelukast or fluticasone: a randomized controlled trial. *Am J Med*. 2005; 118:649-57.
5. Nestorović B. Astma. In: *Pedijatrijska pulmologija*. Beograd: Jufeda; Kragujevac: Prizma; 2008. p.253-281.
6. Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. 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.
7. The Childhood Asthma Management Plan Research Group. Long-term effects of budesonide or nedocromil in children with asthma. *NEJM*. 2000; 343:1054-63.
8. Agertoft L, Pedersen S. Effect of long-term treatment with inhaled budesonide on adult height in children with asthma. *NEJM*. 2000; 343:1064-9.
9. Gern JE, Rosenthal LA, Sorkness RL, Lemanske RF Jr. Effects of viral respiratory infections on lung development and childhood asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2005; 115:668-74.
10. Murray CS, Woodcock A, Langley SJ. Secondary prevention of asthma by the use of inhaled fluticasone propionate in wheezy infants (IFWIN): a double-blind, randomised, controlled study. *Lancet*. 2006; 368:754-62.
11. Guilbert TW, Morgan WJ, Zeiger RS. Long-term inhaled corticosteroids in preschool children at high risk for asthma. *N Engl J Med*. 2006; 354:1985-97.
12. Bisgaard H, Hermansen MN, Loland L, Halkjaer LB, Buchvald F. Intermittent inhaled corticosteroids in infants with episodic wheezing. *N Engl J Med*. 2006; 354:1998-2005.
13. Martinez FD. Development of wheezing disorders and asthma in preschool children. *Pediatrics*. 2002; 109(Suppl 2):362-7.
14. Gabriele G, Asgarali R, Jaddoe VW, Hofman A, Moll HA, de Jongste JC. Smoke exposure, airway symptoms and exhaled nitric oxide in infants: the Generation R study. *Eur Respir J*. 2008; 32:307-11.
15. Jartti T, Lee WM, Pappas T, Evans M, Lemanske RF Jr, Gern JE. Serial viral infections in infants with recurrent illnesses. *Eur Respir J*. 2008; 32:314-20.
16. Kusel MM, Klerk NH, Kebabdzic T. Early-life respiratory viral infections, atopic sensitization and risk of subsequent development of persistent asthma. *J Allergy Clin Immunol*. 2007; 119:1105-10.
17. Kotaniemi-Syrjanen A, Vainionpaa R, Reijonen TM, Waris M, Korhonen K, Korppi M. Rhinovirus-induced wheezing in infancy – the first sign of childhood asthma? *J Allergy Clin Immunol*. 2003; 111:66-71.
18. Corne JM, Marshall C, Smith S. Frequency, severity, and duration of rhinovirus infections in asthmatic and non-asthmatic individuals: a longitudinal cohort study. *Lancet*. 2002; 359:831-4.
19. Živković Z. *Medicina za decu*. Srp Arh Celok Lek. 2007;

4. Неинфламаторна перзистентна бронхијална преосетљивост
  - Поткожна примена тербуталина, дугоделујући бронходилататори (никад без ИКС);
5. Перзистентно асимптоматско еозинофилно запаљење
  - Без терапије док се не појаве симптоми; адолесценти иначе одбијају лекове ако им је добро, те и поред еозинофилном запаљење, а без тегоба, нема сарадње болесника;
6. Перзистентна фиксирана бронхоопструкција
  - Без терапије док се не појави реверзибилност функције плућа;
7. Слаба комплијанса
  - Триамцинолон депо, психолошки третман;
8. Слаба перцепција симптома
  - Психолошки третман, одвојити тегобе у физичком напору од слабе кондиције, истражити друге скривене узроке.

### ЗАКЉУЧАК

Сасвим је јасно да за све фенотипове дечје астме лечење не може бити истоветно, а јасно је и да нам није доступно све што се код одраслих болесника може применити. Основно је да се у дечјем узрасту с растом и развојем много проблема лако решава и, сходно томе, некада агресивно лечење није потребно, поготово када се има у виду могућност нежељених ефеката, а мала ефикасност када су у питању продужени утицаји терапије [26, 27]. У нашој средини доступни су сви релевантни подаци и информације, како о савременим поделама астме код деце, тако и о контроли симптома и извођењу лечења ове болести [28, 29].

- 135(11-12):686-8.
20. Papadopoulos NG, Moustaki M, Tsolia M. Association of rhinovirus infection with increased disease severity in acute bronchiolitis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165:1285-9.
  21. Wong PM, Lees AN, Louw J, Lee FY, French N, Gain K, et al. Emphysema in young adult survivors of moderate-to-severe bronchopulmonary dysplasia. *Eur Respir J.* 2008; 32:321-8.
  22. Živković Z. Učestalost astme, rinitisa i ekcema u Beogradu i Srbiji. *Deč Pulm.* 2002; 10(1-2):27-43.
  23. Živković Z, Živanović S, Panić E. Internacionalna studija o astmi i alergijama u dečjem uzrastu (faza 3) u Jugoslaviji. *Deč Pulm.* 2001; 9(1-2):41-4.
  24. Bush A, Price JP. Childhood asthma syndromes. In: Gibson GJ, Geddes DM, Costabel U, Sterk P, Corrin B, editors. *Respiratory Medicine.* 3rd ed. Sydney: Elsevier; 2003. p.1396-1420.
  25. Payne DN, Balfour-Lynn I. Children with difficult asthma: a practical approach. *J Asthma.* 2001; 38:189-203.
  26. Brand PLP, Baraldi E, Bisgaard H, Boner A, Castro Rodriguez JA, Custovic A, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children – an evidence-based approach. *European Respiratory Society Task Force Report.* *Eur Respir J.* 2008; 32:1096-110.
  27. Živković Z. Bronhiolitis i astma – šta je novo? Zbornik predavanja. X seminar, Pedijatrijska Škola Srbije, Zlatibor; 2007. p.348-350.
  28. Živanović S, Mileusnić-Milenović R, Slavković-Jovanović M, Conić M. Stepen težine astme u vezi s najčešćim inhalacionim alergenima kod dece. *Srp Arh Celok Lek.* 2005; 133(Suppl 2):101-4.
  29. Radić S, Živković Z, Erdeljan N, Cerović S, Jocić-Stojanović J. Uticaj duvanskog dima sredine na osobine astme kod dece. *Srp Arh Celok Lek.* 2009; 137(3-4):152-9.

## News in Childhood Asthma Therapy

Zorica Živković<sup>1</sup>, Sofija Cerović<sup>1</sup>, Zoran Vukašinović<sup>2,3</sup>, Jasmina Jocić-Stojanović<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Children's Hospital for Lung Diseases and Tuberculosis, Medical Centre "Dr Dragiša Mišović", Belgrade, Serbia;

<sup>2</sup>Institute for Orthopaedic Surgery "Banjica", Belgrade, Serbia;

<sup>3</sup>School of Medicine, University of Belgrade, Belgrade, Serbia

### SUMMARY

Research in the field of paediatric pulmonology, especially asthmology, has been intensified for the last couple of years. A large number of studies describe early wheezing episodes, risk factors, natural course of early childhood asthma. Besides this, literature shows a growing interest in epidemiology, genetics and virusology as predictive factors for development and clinical course of childhood asthma. In this paper, the authors are providing a review of recently published articles on asthma

therapy based on phenotypes in terms of better understanding of asthma and asthma-like syndromes. Paediatric respiratory experts worldwide are equally positive in the following statements: real diagnosis leads to real therapy as soon as possible; inhaled corticosteroids are not recommended in very young infants especially if a positive effect is missing; long-term therapy with inhaled corticosteroids has to be scrutinized.

**Key words:** children; asthma; therapy

Zorica ŽIVKOVIĆ

Dečja bolnica za plućne bolesti i tuberkulozu, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Heroja Milana Tepića 1, 11000 Beograd, Srbija

Tel.: +381 (0)11 2661 887; Email: zoricazivkovic@beotel.net