

Vaikų astmos gydymas inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais

Dr. Valdonė Misevičienė
KMU Vaikų ligų klinika

Reikšminiai žodžiai: vaikai, astma, inhaliuojamieji gliukokortikoidai, gydymas.

Santrauka. Straipsnyje supažindinama su naujaisiu požiūriu į vaikų astmos gydymą inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IG) atsižvelgiant į naujusių tyrimų rezultatus ir GINA 2009 metų sutarimą. Daugiausia dėmesio skiriama gydymo IG saugumui, individualumui, intensyvumui ir trukmei.

Astma yra dažniausia vaikų lėtinė kvėpavimo takų liga [1, 2]. Nepaisant to, kad yra įvairių efektyvių vaistų astmai gydyti, ja pasaulyje serga vis daugiau žmonių, o liga lieka nepakankamai kontroliuojama, nors iškelti gydymo tikslai maksimalūs [3, 4, 5]. Tyrimais įrodyta, jog pasiekti ir įgyvendinti šiuos tikslus yra įmanoma, tačiau įvairios priežastys nulemia tai, kad astmos gydymas ne visada būna sėkmingas [5, 6].

Nustatyta, kad svarbiausia reikšmė astmos patogenezėje tenka išplitusiam ir daugiakomponenčiam kvėpavimo takų uždegimui, kurio raidą nulemia įvairios ląstelės bei jų išskiriami mediatoriai. Dėl jų poveikio kvėpavimo takų ląstelėms taikiniams padidėja bronchų reaktyvumas (BHR) ir išryškėja astmos simptomai [3, 7, 8]. Taigi pagrindinis astmos gydymo tikslas – slopinti uždegimą ir taip sumažinti BHR bei astmos simptomus [3].

Kalbant apie vaikų astmą ir jos gydymą, pirmiausia reikėtų prisiminti, jog suaugusiųjų modelis čia ne visada tinka. Įvairūs aprašyti vaikų švokštimo fenotipai turi skirtingus patogenezės veiksnius, skirtingą eigą ir prognozę bei skirtingai reaguoja į tam tikrą gydymą [9]. Diagnostikos priemonių ir įrodymų apie kvėpavimo takuose egzistuojantį uždegimą stoka palieka vietos abejonėms dėl diagnozės teisingumo, gydymo reikalingumo, taktikos ir trukmės [2, 10]. Nepaisant to, nustatyta, kad jau ankstyvoje ligos stadijoje būna bronchų sienelės uždegimas, o vaikų nuolatinės astmos imunopatologiniai pokyčiai, nors ir ne identiški, bet labai panašūs į suaugusiųjų [11, 12].

Astmos gydymą apibrėžia įvairios tarptautinės ir jų pagrindu sukurtos bei adaptuotos šaliai nacionalinės astmos gydymo rekomendacijos [3, 13, 14]. Pasirenkamą astmos gydymo apimtį turėtų nulemti paciento būklė ir astmos simptomai, eigos sunkumo laipsnis, pakopinio medikamentinio astmos gydymo principai, skiriamo gydymo nauda ir rizika, gydymo kaina, pa-

ciento amžius ir galimybė taikyti tam tikros formos medikamentinį gydymą [3]. Tačiau tenka pastebėti, kad gydymo rekomendacijų dažnai nesilaikoma, ir viena iš priežasčių – nepagrįsta baimė gydyti vaikus inhaliuojamaisiais gliukokortikoidais (IG) [3, 15].

IG – PIRMAEILIAI VAISTAI ILGALAIKIAM ASTMOS GYDYMUI

Visuose įrodymais pagrįstuose astmos gydymo sutarimuose nurodoma, jog šiuo metu IG yra patys efektyviausi uždegimą slopinantys ilgalaikės profilaktikos vaistai, rekomenduojami įvairaus amžiaus vaikų įvairaus sunkumo nuolatinei astmai gydyti (A lygmens rekomendacija) [3, 15].

Dažniausiai pateikiamos vaikų iki 5 metų amžiaus ir vyresnių vaikų astmos gydymo rekomendacijos (1, 2 lentelės) [3, 14]. Tokių grupavimą paaškina anksčiau minėti faktai apie mažų vaikų astmos diagnostikos, gydymo ir prognozės neaiškumus. Taigi nenuostabu, kad naujose GINA 2009 m. rekomendacijose požiūris į šio amžiaus vaikų astmos gydymą yra atsargesnis. Vis dėlto, jei nusprendžiama, kad tokį vaiką gydyti reikia, pasirinktinis vaistas turėtų būti IG. Taip pat nurodoma ir kita pasirinkimo galimybė [3].

Jau seniai įrodyta, kad, pradėjus inhaliuoti IG, greitai išnyksta astmos simptomai, sumažėja kvėpavimo takų alerginio uždegimo žymenys ir BHR, o ankstyvas gydymas IG efektyvesnis nei vėlai pradėtas. Tada geresnę plaučių funkciją ir ligos kontrolę galima pasiekti mažesnėmis IG dozėmis ir greičiau [16, 17, 18, 19, 20].

Atlikta daug objektyvių ir ilgalaikių tyrimų, skirtų palyginti IG su placebo bei kitais uždegimą slopinančiais ir kontroliuojančiais vaistais. Nustatyta, kad IG akivaizdžiai efektyvesni beveik visų astmos požymių atžvilgiu [21, 22, 23, 24].

1 lentelė. JAUNESNIŲ NEI 5 METŲ AMŽIAUS VAIKŲ ASTMOS GYDYMAS

Astma kontroliuojama TVBA p r.	Astma iš dalies kontroliuojama TVBA p r.	Astma nekontroliuojama TVBA p r.
Tolesnio gydymo parinkimas		
Tęsti TVBA p r.	Maža dozė IG	Dvigubinti IG dozę
	LTRA	Maža dozė IG + LTRA

p r. – pagal reikalą

2 lentelė. VYRESNIŲ NEI 5 METŲ AMŽIAUS VAIKŲ ASTMOS GYDYMAS (GINA, 2009)

1 pakopa	2 pakopa	3 pakopa	4 pakopa	5 pakopa
TVBA	Trumai veikiantis β2 agonistas (TVBA)			
Ilgalaikis, astmos kontrolę užtikrinantis gydymas	Pasirinkti vieną	Pasirinkti vieną	Pasirinkti vieną arba kelis	Prie 4 pakopos pridėti vieną ar kitą
	Maža dozė IG	Maža dozė IG + IVBA	Vidutinė arba didelė dozė IG + IVBA	Geriamasis GK (mažiausia dozė)
	LTRA	Vidutinė arba didelė dozė IG	LTRA	Anti IgE
		Maža dozė IG + LTRA	Prailginto veikimo teofilinas	
		Maža dozė IG + prailginto veikimo teofilinas		

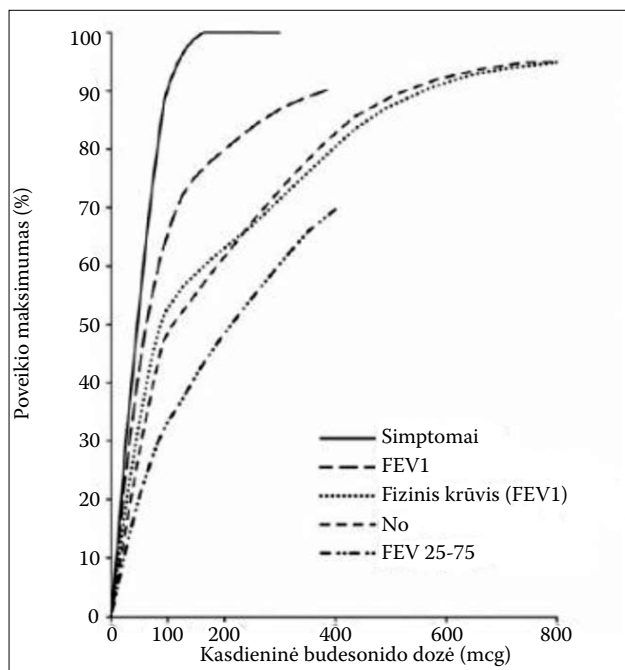
Kol kas pasaulyje vartojami penkių cheminių pavadinimų IG: beklometazono dipropionatas (BDP); budesonidas (BUD); flunisolidas (FLU); flutikazono propionatas (FP) ir triamcinolono acetatas (TA). Be to, kuriamos naujos IG formos: mometazono furoatas (MF) bei ciklesonidas (CIC) [25]. Lietuvoje populiariausi yra BUD ir FP.

OPTIMALI IG DOZĖ ATSAKUI PASIEKTI

IG dozės ir klinikinio atsako ryšį vertino daugelis klinikinų studijų [25]. Jų rezultatai rodo, kad yra tam tikras tiesioginis dozės ir klinikinio atsako ryšys, tačiau dažniausiai tik keturis ir daugiau kartų didesnės dozės šiek tiek statistiškai reikšmingai veiksmingesnės kontroliuojant ligos eigą ir mažinant uždegimo rodiklius. Daugeliu atvejų pakanka mažų IG dozių (100–400 µg budesonido) ligos simptomams valdyti bei kvėpavimo funkcijai pagerinti ir beta 2 agonistų poreikiui sumažinti (1 pav.).

Dar 1998 metais G. Shapiro su bendradarbiais [26] dvigubai aklu placebo kontroliuojamu tyrimu nustatė, kad gydant vaikus, sergančius vidutinio sunkumo ir sunkios eigos astma, poveikio skirtumas tarp 200 µg/p. budesonido, vartojamo per turbuhalerį, ir placebo, buvo daug reikšmingesnis nei tarp mažos ir didelės budesonido dozės (1600 µg/p.). Panašūs rezultatai gauti, atlikus tyrimą su 100, 200 ir 400 µg/p. budesonido, inhaliuojamo per aerolinį inhaliatorių ir didelio tūrio tarpinės [27]. Įvairių studijų duomenys, gauti įvertinus įvairių FP dozių poveikį astmos kontrolei patvirtina tą patį [25, 28].

2009 metų IG apžvalga parodė, kad visų šiuo metu rinkoje esančių IG terapinis indeksas yra geras: užtikrinamas pakankamas gydymo efektyvumas ir saugumas gydant mažomis bei vidutinėmis vaistų dozėmis [29]. Visi



1 pav. MAŽŲ IG DOZIŲ EFEKTYVUMAS DAUGELIO ASTMOS POŽYMIŲ ATŽVILGIU (PAGAL BARNES PJ, 1998)

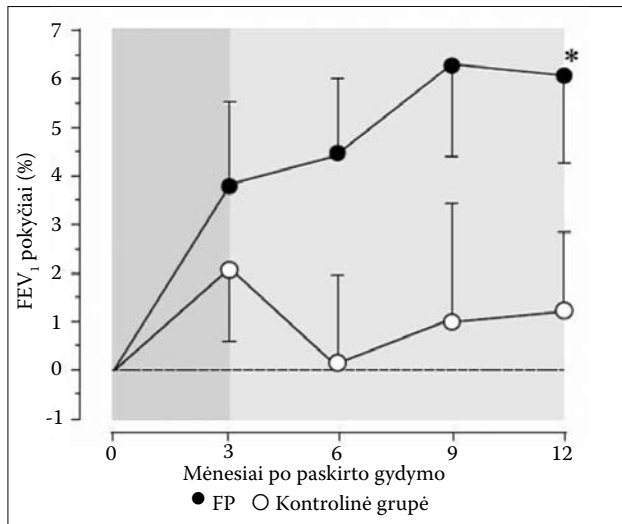
IG gerai kontroliuoja ligą net ir vartojami vieną kartą per parą, tačiau geresnių rezultatų pasiekiami suvartojant IG paros dozę per du kartus, išskyrus budesonidą – jis pasirodė esąs tinkamiausias IG vartoti vieną kartą per parą. Nustatyta, kad, palyginti su kitais IG, būtent budesonido efektyvumas nuo gydymo režimo priklauso mažiausiai [30, 31, 32]. Tačiau, kaip rodo septynių atvirų atsitiktinių imčių paralelinių grupių tyrimų analizė, panašiam terapiniam efektui pasiekti BUD dozių reikia dvigubai didesnių nei FP [33]. Atsižvelgdama į vaistų uždegimą slopinančio poveikio stiprumą ir terapinį ekvivalentiškumą, GINA 2009 pateikė naujas lyginamąsias IG dozes vaikams ir suaugusiesiems [3] (3 lentelė).

GYDYMO IG TRUKMĖ

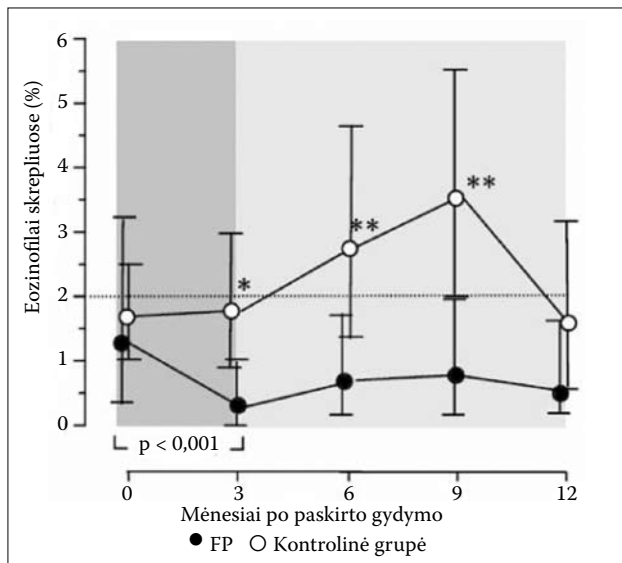
Daugeliu studijų įrodyta, kad palankus IG poveikis astmos simptomams, taip pat kvėpavimo funkcijai ir BHR pasireiškia gana greitai [20, 25, 34]. Sergančiųjų astma morfologiniai kvėpavimo takų gleivinės pokyčiai atsitauso jau po trijų mėnesių IG kurso [35], todėl kasdienėje praktikoje kyla natūralus klausimas, kiek laiko gydyti astmą, kai simptomai išnyksta.

Louis-Philippe Boulet ir kolegų [28] 2008 m. atlikto tyrimo rezultatai aiškiai įrodo, kad ilgesnis gydymas IG užtikrina didesnius kvėpavimo funkcijos rodiklius, mažėjančią BHR ir geresnę ilgalaikį uždegimo slopinamąjį poveikį (2, 3, 4 pav.). Pasiekus kontrolę didesnėmis IG dozėmis, vėliau tolesniam terapiniam efektui išlaikyti bei minėtiems pokyčiams dar labiau mažinti pakanka mažesnių dozių. Taigi tokie įrodymai skatintų uždegimą slopinančią astmos gydymą minimaliomis palaikomosiomis IG dozėmis taikyti ilgesnį laiką. Tokią nuostatą patvirtina ir T. W. Guilbert su kolegomis [36] atliktų tyrimų rezultatai, kurie rodo, jog nutraukus IG vartojimą, astmos simptomai atsinaujina.

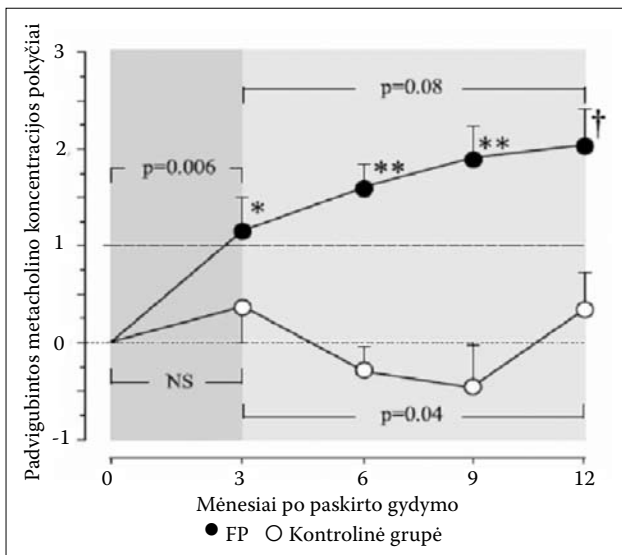
Išanalizavus IG poveikį mažų vaikų astmos eigai ir prognozei, deja, tenka pripažinti, kad, nors gydymo IG



2 pav. FEV1 POKYČIAI PER LAIKĄ GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI SU PLACEBO GRUPE



3 pav. EOZINOFILŲ KIEKIO SKREPLIUOSE POKYČIAI PER LAIKĄ GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI SU PLACEBO GRUPE



4 pav. BHR POKYČIAI GYDANT FP 250 µg/p. 3 MĖN., O VĒLIAU DAR 6 MĖN. 100 µg/p., PALYGINTI PLACEBO GRUPE

efektyvumas akivaizdus, jų poveikis ligos eigai kol kas neįrodytas [36, 37, 38]. Todėl, kol nėra pakankamai gerų priemonių mažų vaikų astmos fenotipui bei vyraujančiam patogenezės mechanizmui nustatyti, ikimokyklinio amžiaus vaikams IG nederėtų skirti ilgai. Rekomenduojama gydymą po 1–3 mėnesių nutraukti ir vėl atnaujinti, pasikartojus astmos simptomams. Tokia taktika padėtų įrodyti, kad ilgalaikis IG vartojimas būtent tam pacientui yra naudingas ir reikalingas [3, 7, 13].

VEIKSNIAI, LEMIANTYS GERĄ ATSAKĄ Į GYDYMĄ IG

Maži vaikai dažniausiai švokščia dėl virusinių infekcijų esant tam tikriems rizikos veiksniams, tačiau paaugusiems jiems paprastai astma nesikartoja. Taigi įvairių vaikų atsakas į gydymą yra skirtingas [7, 9].

Mažiems vaikams atsaką į IG įvertinti sudėtinga ne tik dėl skirtingų švokštimo priežasčių ir tą švokštimą sąlygojančių skirtingų patogenezės mechanizmų, bet ir dėl to, kad vaistas sunkiau patenka į plaučius dėl nepakankamam paciento bendradarbiavimo jį įkvėpiant [13]. Vis dėlto nemažai studijų įrodė, kad ir šiuo atveju IG sumažina simptomus, BHR, pagerina kvėpavimo funkciją, sumažina geriamųjų gliukokortikoidų bei broncholitikų poreikį, kai nėra kitų esminių švokštimo priežasčių ir kitoks gydymas buvo neefektyvus [24, 39].

Šiuo metu nuolatiniam astmos gydymui rekomenduojamos dvi pagrindinės uždegimą slopinančių vaistų grupės: IG ir leukotrienų receptorių antagonistai (LTRA) [3, 12, 13, 14]. Daug mokslinių darbų atlikta, norint išsiaiškinti, koks gydymas efektyvesnis, kas nulemia atsaką į vienos ar kitos grupės vaistą ir kokiais kriterijais reikėtų vadovautis parenkant pradinį astmos gydymą.

Aprašytos studijos atliktos įvairiais metodais, buvo įvairios trukmės ir vertino įvairaus amžiaus vaikų gydymo efektyvumą pagal daugelį skirtingų požymių [39]. Apibendrinus jas, nustatyta, kad atsakas į gydymą IG pasireiškia maždaug 80 proc. vaikų, todėl IG rekomenduojami kaip pirmaeiliai vaistai visų amžiaus grupių vaikų astmai gydyti. Esant eozinofiliniam uždegimui, prastai plaučių funkcijai bei genetiniam polinkiui sirgti astma, prognozuojamas geras atsaką į gydymą IG, o mažas pacientų amžius (< 10 metų), padidėjęs LTE4 kiekis šlapime ir vien tik virusų išprovokuotas švokštimas leidžia tikėtis geresnio efekto gydant montelukastu [7, 21, 22, 24, 25].

IG BIOPRIEINAMUMAS, EFEKTYVUMAS IR SAUGUMAS

Biologinis pasisavinimas (bioprieinamumas) – tai suvartotos vaisto dozės dalis, kuri pasiekia sisteminę kraujotaką nepakitusio vaisto pavidalu ir gali sukelti nepageidaujamą sisteminių poveikį. Biologinis pasisavinimas priklauso ne tik nuo vaisto savybių, bet ir nuo paciento skrandžio pH, žarnų sienelių ir kepenų fermentų aktyvumo bei žarnyno motorikos [40].

Kalbant apie IG, svarbu išskirti kelis dalykus [40, 41]:

- vaisto farmakokinetikos / farmakodinamikos (FK/FD) savybes;
- oralinį bioprieinamumą;
- gebėjimą prisijungti prie tam tikrų receptorių;

3 lentelė. EKVIVALENTĖS IG DOZĖS VAIKAMS

Vaistas	Maža paros dozė (µg)		Vidutinė pa- ros dozė (µg)	Didelė paros dozė (µg)
	< 5 m.	≥ 5 m.		
Beklo- meta- zono dipropi- onatas	100	200–500	> 500–1000	> 1000– 2000
Budezo- nidas	200 (DAI) 500 (nebul.)	200–400	> 400–800	> 800– 1600
Fluti- kazono propio- natas	100	100–250	> 250–500	> 500– 1000

4 lentelė. PAGRINDINIŲ IG FARMAKOKINETIKOS SAVYBĖS (PAGAL DERENDORF, 1997)

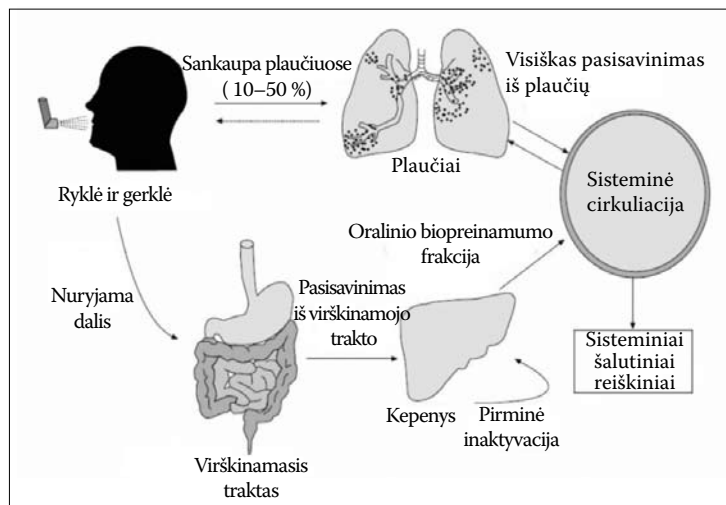
Vaisto pavadinimas	Išgerto vaisto bioprieinamumas (proc.)	Sisteminis klirensas (l.h -1)	Tūrinis pasiskirstymas (l)	Skilimo pusperio- dis (h)	Afinitetas GK receptoriams
BDP	15	230	20	0,1	53
BUD	11	84	183	2,8	935
FP	7	69	318	14,4	1800

- vaisto skilimo pusperiodį, sisteminį klirensą bei tūrinį pasiskirstymą;
- gebėjimą prisijungti prie baltymų;
- vaisto išlikimo plaučiuose trukmę.

Vaisto FK savybės sietinos su vaisto koncentracijos kraujyje kitimu laiko atžvilgiu, o FD – su vaisto koncentracija organo taikinio vietoje ir farmakologiniu efektu. FK/FD santykis yra svarbus, vertinant vaisto poveikį ir/ar šalutinių reiškinių atsiradimą laiko atžvilgiu. Kitaip sakant, šalutinių reiškinių atsiradimas ir sisteminis IG poveikis priklauso ne tik nuo to, kokia vaisto dalis pateks į bendrąją kraujotaką, bet ir kaip greitai vaistas pasišalins iš organizmo [42]. Pastaroji IG savybė nėra mažiau svarbi už pirmąją, tačiau, kalbant apie vaistų saugumą ir lyginant IG tarpusavyje, ji dažnai pamirštama.

Įkvėptos vaisto dalies patekimą į sisteminę kraujotaką lemia du veiksniai: oralinis bioprieinamumas, kuris rodo, kokia nuryta IG dalis per virškinamąjį traktą pateko į sisteminę kraujotaką, ir vaisto dalis, patekusi į bendrąją kraujotaką iš plaučių [42, 43] (5 pav.). Į plaučius paprastai patenka tik 10–60 proc. įkvėpto gliukokortikoido, o kita dalis nuryjama. Į plaučius patekusi vaisto dalis absorbuojama į kraują visa, o nuryta – kiekvieno IG skirtinga. Idealaus gliukokortikoidų oralinis bioprieinamumas turėtų būti lygus nuliui, tačiau, net ir sukūrus naujausias formules, pasiekti to nepavyko. FP, CIC bei MF bioprieinamumas, palyginti su kitais gliukokortikoidais, yra mažiausias [25, 42] (4 lentelė). Tai svarbus parametras, ypač vaikams, nes, palyginti su suaugusiaisiais, vaikų orofaringinėje virškinamojo trakto dalyje lieka didesnė IG dalis [44].

Kvėpavimo takų diametras, esanti bronchų obstrukcija taip pat turi labai didelės įtakos FK ir FD vaisto savybėms, tuo pačiu sisteminio bioprieinamumo ir ša-



5 pav. IG BIOPRIEINAMUMAS (PAGAL DERENDORF, 2006)

lutinių reiškinių rizikai [25]. Nustatyta, kad tos pačios suvartotos FP dozės maksimali koncentracija ir sisteminis bioprieinamumas buvo mažesnis esant didesnei bronchų obstrukcijai ir labiau sutrikusiai plaučių funkcijai, palyginti su sveikais asmenimis [40]. Praktiniu požiūriu tai reiškia, kad maža IG dozė sveikam asmeniui gali būti pavojingesnė nei didelė dozė sergančiajam sunkia astma. Todėl, norint išvengti nepageidaujamo IG poveikio, labai svarbu, kad gydymas IG būtų paskirtas atsakingai, o parinkama vaisto dozė atitiktų astmos sunkumo laipsnį.

Vaisto išlikimo plaučiuose trukmė – kitas svarbus veiksnys, nusakantis bioprieinamumą [42]. Dėl savo lipofiliškumo visi IG plaučiuose išbūna gana ilgai, todėl vaistas į bendrąją kraujotaką patenka vėliau. Kraujyje susidaranti gliukokortikoidų koncentracija nuo keliasdešimt iki 100 kartų mažesnė nei plaučiuose, todėl jų vietinis uždegimą slopinantis poveikis yra stiprus.

Kuo vaistas lipofiliškesnis, tuo ilgiau jis išsilaiko plaučiuose. FP yra lipofiliškiausias iš visų gliukokortikoidų, todėl, atrodytų, būtent FP vartojimas vieną kartą per parą turėtų būti labiausiai pagrįstas. Tačiau išsilaikymo plaučiuose trukmė pailgėja, jei ląstelės viduje IG geba esterifikuotis su riebalų rūgštimis ir sudaryti riebalų rūgščių konjugatus, kitaip sakant, lėto vaisto atsipalaidavimo depą. Tokią savybę turi tik BUD ir CIC. Tai paaiškina faktą, kad tik šie IG gal būti vartojami vieną kartą per parą ir yra pakankami saugūs [25].

Skilimo pusperiodis, sisteminis klirensas ir vaisto pasiskirstymo tūris nėra labai geri kriterijai, lyginant IG tarpusavyje, nes dėl didelio lipofiliškumo, nesvarbu, koks jų pulmoninis selektyvumas, visų IG skilimo pusperiodis yra ilgas. Kaip minėta anksčiau, FP pasižymi ypatingu lipofiliškumu. Jo pasiskirstymo tūris ir skilimo pusperiodis yra ilgesnis nei BUD, todėl gebėjimas slopinti antinksčių funkciją taip pat yra didesnis [42].

Dar vienas praktikoje svarus dalykas yra tas, kad kuo ilgesnis skilimo pusperiodis, tuo ilgiau užtrunka pasiekti stabilią vaisto koncentraciją kraujyje. Whelan su bendradarbiais neseniai nustatė, kad, inhaliuojant FP 352 µg 2 k./p. per dozuotą aerozolio inhaliatorių, pasiekti stabilią vaisto koncentraciją užtrunka ilgiau nei savaitę, todėl skiriant gydymą ir laukiant efekto reikėtų tai turėti omenyje [45].

Gebėjimas prisijungti prie gliukokortikoidų receptorių dažnai nurodomas kaip privalumas, tačiau tą galima koreguoti parenkant tam tikrą dozę, todėl ekvivalentės įvairių gliukokortikoidų dozės yra skirtingos [42] (3 lentelė). Gebėjimas prisijungti prie kuo daugiau gliukokortikoidų receptorių neabejotinai rodo stipresnę vaisto uždegimą slopinantį poveikį, tačiau turint galvoje, kad visose ląstelėse, išskyrus raudonosios kraujo kūnelius, yra gliukokortikoidų receptorių, reikėtų tikėtis ir stipresnio šalutinio poveikio. Pagal afinitetą receptoriams FP turi didžiausią vietinį potencialą, palyginti su kitais IG: FP > BUD > BDP > TA > FLU [25].

Prietaisas ir įkvėpimo technika labai svarbūs veiksniai, turintys įtakos gliukokortikoido patekimui į apatinius kvėpavimo takus. Šiuo metu yra trys didelės grupės vaistų prietaisų, naudojamų astmai gydyti: dozuoti aerozolio inhaliatoriai (DAI), dozuoti miltelių inhaliatoriai (DMI) ir sroviniai vaistų purkštuvai. Kuo smulkesnes daleles generuoja inhaliatorius, tuo geriau jos patenka į plaučius ir smulkiausias kvėpavimo takus [46]. Skirtingais inhaliatoriais išpurkšta įvairių IG dozė, patenkanti į plaučius, yra skirtinga, todėl tai irgi gali turėti reikšmės vaisto pasisavinimui ir sukeliams tiek palankiems, ar nepalankiems efektams [25, 40, 46].

Sroviniai vaistų purkštuvai tiekia smulkesnes daleles nei kiti inhaliatoriai, todėl tikėtina, kad patenkanti į plaučius dozė yra didesnė. Būtent dėl šios priežasties sroviniai purkštuvai labiau rekomenduojami kūdikiams, nes šie pacientai negeba bendradarbiauti [42, 46].

Tarpinės, naudojamos kartu su dozuotais inhaliatoriais, taip pat gali turėti reikšmės vaisto patekimui į plaučius bei šalutinių reiškinių atsiradimui. Naudojant tarpinę, dozės išpurškimo greitis sumažėja, todėl vaistas neatsitrenkia į užpakalinę ryklės sienelę ir jos neigiamai neveikia, be to, atsiranda daugiau laiko mažoms dalelėms atsiskirti nuo didelių, kurios nusėda ant tarpinės sienelių ir nelieka burnoje [41, 46].

Akivaizdu, kad IG poveikis organizmui yra sudėtingas, o jų bioprieinamumas ir su tuo susijęs saugumas nulemtas daugelio veiksnių, kurių negalima nagrinėti izoliuotai. Būtina kompleksiškai įvertinti paciento būklę, aplinkybes ir tik tada numatyti tinkamiausią pacientui individualų gydymą.

SISTEMINIS IR ŠALUTINIS IG POVEIKIS

Iki šiol labai daug diskutuojama, ar gydymas IG yra saugus. Daugiausiai dėmesio

skiriama antinksčių slopinimui, vaiko augimo sulėtėjimui ir sutrikusiai kaulų mineralizacijai.

Žinoma, kad kraujyje esančios vidutinės ir didelės egzogeninio gliukokortikoido dozės gali slopinti antinksčių veiklą, tačiau trūksta įrodymų, kad vien tik gydymas IG gali lemti antinksčių funkcijos nepakankamumą [47]. Kortizolio kiekio pokyčiai kraujyje per 24 valandas, kortizolio kiekis paros ar naktiniame šlapime bei provokaciniai mėginiai su adrenokortikotropiniu hormonu (AKTH) geriausiai atspindi antinksčių funkciją, todėl naudojami galimam šalutiniam IG poveikiui tirti [25].

Daugeliu tyrimų įrodyta, kad mažos IG dozės yra saugios, o didelės dozės poveikis antinksčių funkcijai menkas, jos slopinimą labiau rodo tam tikri tyrimai, o ne klinikiniai požymiai [25]. Pavyzdžiui, tiriant ikimokyklinio amžiaus vaikus, kurie 3–5 metus buvo gydyti BUD (200–300 µg/p.) ženklesnių kortizolio kiekio pokyčių kraujyje nenustatyta [48]. Kitas tyrimas parodė, kad BUD 400 µg paros dozė, vartojama per aerozolio inhaliatorių, ir BUD 200 µg paros dozė, vartojama per turbuhalerį, neturėjo įtakos kortizolio kiekiui šlapime [49], o lyginant FP ir BUD tarpusavyje, nustatyta, kad FP 200 µg ir BUD 800 µg paros dozės buvo vienodai saugios ir nepadidino kortizolio kiekio kraujyje po AKTH stimuliacijos [49].

Remiantis dabartiniais įrodymais, galima teigti, kad, vartojant iki 400 µg BUD ir iki 200 µg FP per parą, papildomai tirti antinksčių funkcijos nereikia. Jei gydoma kelių formų gliukokortikoidais, šalutinių reiškinių tikimybė didėja, taigi periodiškai reikėtų tirti kortizolio kiekį kraujyje. Jei kortizolio kiekis kraujyje būtų mažesnis nei 10 µg /dl, reikėtų atidžiau įvertinti situaciją ir peržiūrėti gydymą [25].

Kol kas įtikinamų įrodymų apie IG, net ir didelių dozių, poveikį vaikų kaulų mineralizacijai, nepakanka [25]. Be to, vaikams augant, kaulų tankis didėja, todėl šio galimo nepageidaujamo poveikio tikimybė dar labiau sumažėja. Paveldimumas, mitybos ypatumai, fizinis aktyvumas bei endokrininė patologija čia taip pat turi įtakos, todėl tiriant kaulų mineralizacijos sutrikimus, reikėtų įvertinti ir šiuos veiksnius [25, 50].

Daug tyrimų atlikta, vertinant IG įtaką vaikų augimo sulėtėjimui. Nustatyta, kad, nors egzistuoja tam tikra priklausomybė tarp vaikų ūgio ir IG, mažos dozės bei ligos sunkumo laipsnį atitinkantis astmos gydymas dažniausiai nebūna su tuo susijęs [25, 51].

IG sukelia ne tik sisteminius, bet ir vietinius šalutinius reiškinius, dažniausi jų – burnos kandidozė, disfonija ir kosulys po inhaliacijų. Nepatogumų galima išvengti tinkamai inhaliuojant vaistus ir skalaujant burną, be to, minėti reiškiniai išnyksta, kai gydymas nutraukiamas [44].

Apibendrinus įvairių tyrimų rezultatus, galima daryti išvadą, kad baimė vartoti IG dažnai esti nepagrįsta ir nulemta žinių šiuo klausimu stokos. Prasta astmos kontrolė ir dažnas geriamųjų gliukokortikoidų poreikis, gali būti kur kas pavojingesnis nei nuolatinis gydymas IG.

IŠVADOS

- Pagrindinis astmos gydymo tikslas – pasiekti, kad vaiko gyvenimo kokybė būtų kuo geresnė, taikant patį minimaliausią paciento poreikius atitinkantį gydymą.
- IG yra pirmaeiliai vaistai įvairaus amžiaus vaikų įvairaus sunkumo laipsnio astmai gydyti.
- Įrodyta, kad visų šiuo metu vartojamų IG terapinis indeksas yra geras: užtikrinamas pakankamas gydymo efektyvumas ir saugumas gydant mažomis bei vidutinėmis vaistų dozėmis.
- Tik individualus požiūris į pacientą ir astmos gydymą gali padėti parinkti tinkamiausią vaistą ir garantuoti geriausią ligos kontrolę.

INHALED CORTICOSTEROIDES IN THE TREATMENT OF CHILDHOOD ASTHMA

VALDONĖ MISEVIČIENĖ
CLINIC OF CHILDREN DISEASES
KAUNAS UNIVERSITY OF MEDICINE

Key words: children, asthma, inhaled corticosteroids, treatment.

Summary. The place and the role of inhaled corticosteroids in the treatment of childhood asthma according to new GINA 2009 guidelines is discussed in the article. The safety of ICS in children, bioavailability, dosing and duration of treatment is the main points of the paper.

LITERATŪRA

1. Boner A.L., Martinati L.C. Diagnosis of asthma in children and adolescents//Eur Respir. Rev.-1997, vol.7, p.3-7.
2. Mitka M. New evidence-based guidelines focus on treatment of children with asthma. JAMA. 2008;299(10):1122-1123.
3. GINA: WHO/ NHLBI Workshop Report. Global strategy for asthma management and prevention (Updated 2009).
4. Callier P, Milnes C, Verduyn L et al. Children and Parents See Asthma a Little Differently. Br J Gen Pract 2003; 53: 185-190.

Kiti literatūros šaltiniai redakcijoje (iš viso 51).