

KLINIČNI PRIMERI BOLNIKOV Z ASTMO V BOLNIŠNIČNI PRAKSI

ASTHMA PATIENTS IN A HOSPITAL SETTING – CASE REPORTS

AVTOR / AUTHOR:

asist. dr. Lea Knez, mag. farm.

*Univerzitetna klinika Golnik, Lekarna, Golnik 36,
4204 Golnik*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

Telefon: 04 25 69 360

E-mail: lea.knez@klinika-golnik.si

POVZETEK

Pri zdravljenju astme imamo na voljo zelo učinkovita zdravila z relativno ugodnim varnostnim profilom. Ob pravilni uporabi teh zdravil bi lahko velika večina bolnikov imela dober nadzor nad astmo brez omejitev v vsakodnevnih aktivnostih. Pa vendar v klinični praksi tega pogosto ne dosežemo. Nekateri bolniki imajo težko obliko astme, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi. Drugi bolniki imajo številne spremljajoče bolezni, ki se lahko poslabšajo ob slabo urejeni astmi in obratno. V članku predstavljamo dva taka primera in razpravljamo o podanih predlogih za izboljšanje zdravljenja z zdravili.

KLJUČNE BESEDE:

astma, β_1 -agonisti, β_2 -antagonisti, glukokortikoidi, klinična farmacija

ABSTRACT

Very effective medicines with an appealing safety profile are available for the treatment of asthma. Their correct use should secure good asthma control with no limitation in daily activities. However, this is often not mirrored in everyday clinical practice. Some patients have severe asthma that requires treatment with systemic glucocorticoids, while others present with numerous comorbidities that can precipitate in poorly controlled asthma and vice versa. Below, two clinical cases are presented with a detailed discussion of the interventions proposed to improve drug treatment.

KEY WORDS:

asthma, β_1 -agonists, β_2 -antagonists, glucocorticoids, clinical pharmacy

1 UVOD

Pri zdravljenju astme imamo na voljo zelo učinkovita zdravila, to so inhalacijski glukokortikoidi (IGK) in agonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (β_2 -agonisti). Njihova uporaba v obliki aerosolov omogoča dostavo učinkovine na mesto delovanja – v pljuča, in zmanjšanje sistemske izpostavljenosti in posledično sistemskih neželenih učinkov (1). Ob



pravilni uporabi teh zdravil bi lahko dosegli dober nadzor nad astmo brez omejitev v vsakodnevni aktivnosti pri večini bolnikov. Pa vendar temu ni tako in nekaj vzrokov za ta odstopanja prikazujemo v spodnjih primerih.

2 KLINIČNI PRIMERI

2.1 PRVI PRIMER: »TEŽEK BOLNIK« S TEŽKO ASTMO

2.1.1 OPIS PRIMERA

Bolnik Kratka Sapa, star 25 let, je bil sprejet v bolnišnico zaradi testiranja preobčutljivosti na lokalne anestetike. Bolnik ima težko astmo, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi glukokortikoidi, in sezonski alergijski rinitis z dokazano alergijo za pršico in brezo. Bolnik je pred sprejemom v bolnišnico imel predpisana naslednja zdravila:

- Esomeprazol GR tbl 20 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj na tešče
- Flutikazon pršilo za nos 50 µg na vpih, 2 vpiha v vsako nosnico x 1 / dan, zjutraj
- Budezonid / formoterol Turbuhaler 160 / 4,5 µg na vpih, 2 vpiha na 8 ur
- Metilprednizolon tbl 4 mg, 2 tbl x 1 / dan, zjutraj
- Alfakalcidol tbl 0,5 µg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj
- Kalcijev karbonat tbl 1 g, 1 tbl x 1 / dan, opoldne
- Salbutamol pršilnik 100 µg na vpih, 1 vpih po potrebi, ob težki sapi

Ob sprejemu v bolnišnico je bila astma pri bolniku pod nadzorom, v laboratorijskih izvidih ni bilo nobenih odstopanj, niti v nivoju glukoze v krvi, tudi vrednosti krvnega tlaka so bile zadovoljive.

Bolnik je za vsa navedena zdravila poznal indikacije. Povedal je, da mu je bil esomeprazol predpisan za preprečevanje peptičnih razjed ob zdravljenju s sistemskimi glukokortikoidi (GK). Ker bolnik v preteklosti ni imel gastrointestinalnih težav, niti ni jemal drugih zdravil, ki povečujejo tveganje za peptične razjede, smo svetovali ukinitve zdravljenja z esomeprazolom. Ker je imel bolnik ustrezno ledvično funkcijo, smo za preprečevanje z GK povzročene osteoporoze predlagali zamenjavo aktivne oblike vitamina D (alfakalcidol) z neaktivno obliko (holekalciferola) v enkrat tedenskem odmerku.

2.1.2 DISKUSIJA

Med 5 in 10 % bolnikov ima hudo astmo, ki zahteva redno zdravljenje s sistemskimi GK (2). Zaradi resnih neželenih učinkov sistemskih GK, je zdravljenje pri teh bolnikih usmerjeno k uporabi čim manjših odmerkov sistemskih GK, s katerimi še dosegamo zadovoljivo urejenost astme (1). To je tudi namen sočasnega zdravljenja z inhalacijskimi in sistemskimi GK: uporaba inhalacijskih GK v obliki vdihovalnikov omogoča lokalno dostavo zdravila v pljuča in posledično uporabo relativno manjših odmerkov ob pomembno manjši pojavnosti sistemskih neželenih učinkov v primerjavi s sistemskimi GK (3). Zato sočasna uporaba inhalacijskega in sistemaškega GK pri našem bolniku ne predstavlja podvajanja terapije. Podoben razmislek velja tudi za uporabo nosnega GK za zdravljenje alergijskega rinitisa. Preden bolniku uvedemo sistemske GK seveda najprej preverimo učinkovitost ostalih terapevtskih možnosti, ki jih dopuščajo smernice: antagonisti levkotrienskih receptorjev so bili pri našem bolniku v preteklosti neučinkoviti, IGK pa je predpisan v kombinaciji z dolgodelujočimi β_2 -agonisti (1).

Zdravljenje s sistemskimi GK je zahtevno tako za bolnika kakor za zdravnika. Neželeni učinki sistemskih GK so resni in zrcalijo fiziološke učinke GK (3-5). Sistemske GK uporabljamo predvsem zaradi njihovega protivnetnega in imunosupresivnega delovanja, pri tem so vsi ostali učinki pojavijo kot neželeni učinki, katere je potrebno predvideti, preprečiti in upoštevati pri vodenju zdravljenja.

Pri zdravljenju s sistemskimi GK za obdobje daljše od treh mesecev, kot v primeru našega bolnika, je potrebno vpeljati ukrepe za preprečevanje oz. zakasnitev pojava osteoporoze. Med temi ukrepi sta tudi ustrezen vnos kalcija (1200 mg / dan) in vitamina D (800 iu / dan) s hrano in / ali zdravili (6). Smernice za preprečevanje osteoporoze ob zdravljenju s kortikosteroidi ne priporočajo uporabo aktivne oblike vitamina D pred neaktivno obliko, čeprav dikcija v slovenskih smernicah je manj jasna in dopušča tudi to interpretacijo (1, 6-9). Upoštevajoč, da je hiperkalcemija bolj pogosta pri uporabi aktivnih oblik vitamina D ter da holekalciferol omogoča bolj prijazen režim jemanja in predstavlja manjši strošek za zdravstveno blagajno, je pri našem bolniku bil slednji ocenjen kot boljša izbira.

Zdravljenje s sistemskimi GK so pogosto povezovali z večjim tveganjem za peptične razjede želodčne sluznice, vendar so novejša raziskava to povezavo ovrgle (10). Povečanje tveganja je opisano le ob sočasnem zdravljenju z nesteroidnimi antirevmatiki in le v tem primeru je preventivno zdravljenje z inhibitorji protonske črpalke tudi smi-

selno. V klinični praksi so, podobno kot v našem primeru, inhibitorji protonske črpalke pogosto predpisani brez prave indikacije.

Predstavljen bolnik je na dolgotrajnem zdravljenju s sistemskimi GK, zato je pomembno, da se pri vodenju zdravljenja skušamo izogniti pojavu odpovedi nadledvične žleze (1,4,5). Pri izbiri režima odmerjanja sistemskih GK moramo upoštevati cirkardialni ritem izločanja kortizola, ki je največje v zgodnjih jutranjih urah. To je pri našem bolniku upoštevano, saj ima sistemske GK predpisane v enkratnem jutranjem odmerku. Še bolj pomembno je oceniti pojav odpovedi nadledvičnice ob ukinjanju sistemskih GK. Če bi se pri našem bolniku odločili za ukinitvev sistemskega zdravljenja z GK, bi ob neodzivnosti nadledvične žleze na ACTH, sistemske GK morali ukiniti postopoma, sicer se ob nenadni ukinitvi telo ne bi moglo ustrezno odzvati z izločanjem endogenega kortizola, kar je lahko tudi življenje ogrožajoče.

Ne smemo pozabiti tudi, da je imunski odziv pri bolnikih na sistemskem zdravljenju z GK oslabiljen in da so ti bolniki bolj dovzetni za okužbe (4,5). Dodatno, zdravljenje z GK prekrije nekatere znake okužbe kot npr. vročino, in zabriše druge, npr. pogosto se ob zdravljenju sistemskimi GK pojavi leukocitoza. Žal, je tu edini možni preventivni ukrep cepljenje proti gripi (kar je tudi sicer priporočljivo pri večini bolnikov z astmo; 1).

Drugi neželeni učinki sistemskih GK (katarakta, glaukom, tanjšanje kože, sladkorna bolezen, pojav Cushingovega sindroma z vsemi spremljajočimi tveganji) se pri predstavljenem bolniku niso (še) razvili, kljub temu ostaja pomembno spremljanje njihovega pojava in pravočasno ukrepanje.

ALI STE VEDELI?

- Da je pri bolnikih s hudo astmo sočasna uporaba inhalacijskega GK in sistemskega GK smiselna?
- Da je pri daljšem zdravljenju s sistemskimi GK potreben predpis kalcija in vitamina D za preprečevanje osteoporoze?
- Da zdravljenje s sistemskimi GK ni indikacija za predpis inhibitorjev protonske črpalke?
- Da je po dolgotrajnem zdravljenju sistemske GK potrebno ukiniti postopoma?

2.2 DRUGI PRIMER: »TEŽEK BOLNIK« S TEŽKIMI KOMORBIDNOSTMI

2.2.1 OPIS PRIMERA

Bolnica Stara Leta, častitljive starosti 94 let, je bila sprejeta zaradi težkega dihanja ob obstruktivnem sindromu. Bolnica je povedala, da je v zadnje pol leta že trikrat imela podobno poslabšanje, ki se vedno začne s prehladom, gospa ob tem kašlja, piska, se duši. Že ob predhodnih poslabšanjih je ob zdravljenju z metilprednizolon tabletami prišlo do precejšnjega izboljšanja. Bolnica pove, da je zadnje pol leta jemala bisoprolol tablete, in sicer je bilo zdravilo uvedeno s strani kardiologov zaradi diastolnega srčnega popuščanja. Gospa se zdravi tudi zaradi arterijskega hipertenzije in atrijske fibrilacije.

Bolnica je pred sprejemom v bolnišnico imela predpisana naslednja zdravila:

- ramipril / hidrokloriazid tbl 2,5 / 12,5 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj
- bisoprolol tbl 1,25mg, 1 tbl x 2 / dan
- ramipril tbl 2,5 mg, 1 tbl x 1 / dan, opoldne
- ramipril tbl 5 mg, 1 tbl x 1 / dan, zvečer
- varfarin tbl 3 mg, po shemi: 1 + 1,5 + 1 + 1,5 + 1 + 1,5 + 1 tbl x 1 / dan, zvečer

Bolnica je bila ob sprejemu orientirana in relativno neprizadeta. Izmerjene so bile vitalne funkcije: krvni tlak 127 / 71 mmHg, pulz 90 / min z atrijsko fibrilacijo v EKG-ju, saturacija brez dodanega kisika 93%, ob tem frekvenca dihanja 24 / min. V laboratorijskih izvidih ob sprejemu je izstopala slabša ledvična funkcija s serumskim kreatininom 144 μ mol / L z oceno glomerulne filtracije po MDRD 29 mL / min ter povišan NTproBNP (4673), ki nakazuje na dekompenzirano srčno popuščanje.

V bolnišnici so s testi pljučne funkcije potrdili diagnozo astme. Uvedli so specifično inhalacijsko ter peroralno terapijo:

- budezonid / formoterol Turbuhaler 160 / 4,5 μ g / vpih, 2x2 vpiha
 - salbutamol pršilnik 100 μ g / vpih, 2 vpiha po potrebi, ob težki sapi
 - montelukast tbl 10 mg, 1 tbl x 1 / dan, zvečer ter terapijo z antagonistom beta-2 adrenergičnih receptorjev zamenjali z:
 - verapamil tbl 40 mg, 1 tbl x 3 / dan,
- ki je bilo usmerjeno predvsem v nadzorovanje srčne frekvence.



Zaradi manifestnega srčnega popuščanja so predpisali diuretčno terapijo:

- furosemid tbl 40 mg, 1 tbl x 1 / dan, zjutraj na tešče.

Ob pregledu terapije smo farmacevti svetovali manj agresivno začetno zdravljenje astme, in sicer z IGK v monoterapiji (npr. budezonidom v odmerku 200 µg / vpih, 1 vpih x 2 / dan) in 1 vpihom salbutamola ob težki sapi. Sočasno zdravljenje z antagonistom levkotrienskih receptorjev se nam je zdelo nepotrebno, izbira kombinacije IGK in dolgodelujočega β_2 -agonista pa v primeru bolnice z atrijsko fibrilacijo in povečano srčno frekvenco celo nevarna. Starejši bolniki imajo pogosto težave z uporabo vdihovalnikov s suhimi praški, saj ne zmorejo dovolj hitrega vdihavanja za pravilno jemanje, zato smo predlagali preveriti tehniko jemanja vdihovalnika in, v eventualnem primeru, zamenjavo s pršilnikom. Po pogovoru je zdravnik upošteval naš nasvet in kombinacijo IGK in bronhodilatatorja zamenjal z monoterapijo IGK, zdravljenja z montelukastom ni ukinil, zamenjava vdihovalnikov pa ni bila potrebna, saj je bolnica pokazala ustrezno tehniko uporabe vdihovalnika.

Nadalje, smo pri gospe predlagali prilagoditev terapije glede na ocenjeno slabšo ledvično funkcijo, ki je zahtevala ukinitve zdravljenja s hidrokortiazidom in omejitev dnevnega odmerka ramiprila na 5 mg. Ob tem smo svetovali skrbno spremljanje krvnega tlaka, srčne frekvence in simptomov srčnega popuščanja. Zdravnik se je z našimi predlogi strinjal in jih vpeljal.

Čeprav je bilo ob sprejemu zdravljenje z varfarinom pod nadzorom, smo ob spreminjanju bolnične terapije, predvsem ob uvajanju verapamila, pričakovali potrebo po prilagoditvi odmerkov varfarina. Zato smo svetovali ustrezno spremljanje njegovega učinka s pogostejšimi meritvami INR.

2.2.2 DISKUSIJA

Zdravljenje astme je stopenjsko in predvideva postopno uvajanje zdravil in povečevanje odmerkov IGK ob oceni doseganja ciljev zdravljenja v obdobju treh mesecev (1,11). Tako v prvi stopnji zdravljenja astme uvedemo bodisi IGK v srednjem odmerku bodisi montelukast. Začetno zdravljenje z več različnimi zdravili ni samo dražje, temveč tudi onemogoča oceno učinkovitosti posameznega zdravila in lahko celo škodi bolniku. Čeprav je profil neželenih učinkov zdravil v obliki vdihovalnikov relativno ugoden, tudi ta zdravila imajo neželene učinke, ki so lahko, predvsem pri starejših bolnikih z več sočasnimi boleznimi, pomembna (12). Med ostalimi neželenimi učinki, zdravila iz skupine β_2 -agonistov povzročajo tahikardijo in palpitanje, ob uporabi večjih odmerkov pa tudi hipokaliemijo. V meta-analizi so njihovo uporabo pri bolnikih

z astmo in KOPB povezali tudi z večjim tveganjem za srčno-žilne dogodke, med katerimi so opisani tudi poslabšanje ishemične bolezni, srčnega popuščanja, aritmije in nenadna srčna smrt (13). Zato je tudi ob predpisu teh zdravil potrebna skrbna ocena varnosti zdravljenja. Pri predstavljeni bolnici seveda moramo predpisati salbutamol za uporabo ob dispneji, formoterol pa nima pravega mesta v začetni terapiji astme, zdravljenje s formoterolom je bilo odsvetovano, saj bi lahko poslabšalo simptomatiko bolničinih srčno-žilnih bolezni ob že nenadzorovani srčni frekvenci in srčnem popuščanju v poslabšanju.

ALI STE VEDELI?

- Da je zdravljenje astme stopenjsko in predvideva uvedbo samo enega zdravila v vsaki stopnji?
- Da imajo tudi β_2 -agonisti sistemske neželene učinke kot so tremor, tahikardija, palpitanje?
- Da uporaba kardioselektivnih β_1 -antagonistov za srčno popuščanje, ishemično bolezen srca in maligne motnje ritma ni kontraindicirana v slovenskih priporočilih?

Ob uporabi zaviralcev adrenergičnih receptorjev β_1 (β_1 -antagonisti) pri bolnikih z astmo moramo vedno preveriti namernost sočasnega zdravljenja in urejenost astme. Uporaba β_1 -antagonistov pri bolnikih z astmo je v nekaterih smernicah odsvetovana, druge pa dopuščajo uporabo kardioselektivnih β_1 -antagonistov pri bolnikih z urejeno astmo za indikacije, pri katerih ti dokazano podaljšuje preživetje (11, 14). V slovenskih priporočilih uporaba kardioselektivnih β_1 -antagonistov ni kontraindicirana pri bolnikih s srčnim popuščanjem, ishemično boleznijo srca in malignimi motnjami ritma, pri zdravljenju arterijske hipertenzije pa se svetuje uporabo drugih zdravil (11). Seveda je pri uvajanju zdravljenja z β_1 -antagonisti pri bolnikih z astmo zahtevana previdnost. Uvajanje mora potekati v bolnišničnem okolju in ob rednem, enkrat mesečnem spremljanju urejenosti astme vse dokler se odmerek β_1 -antagonistov povečuje. Pri naši bolnici pojav simptomov astme in poslabšanja bolezni sovпада z začetkom zdravljenja z bisoprololom, zato je smiselna njegova ukinitve in zamenjava z drugim ustreznim zdravilom. Pri oceni varnosti uporabe β_1 -antagonistov pri bolnikih z astmo nas ne skrbi samo poslabšanje urejenosti astme, ki je le redko hitro in nenadno, temveč tudi slabša odzivnost na zdravljenje z β_2 -agonisti med samim poslabšanjem, kar lahko akutno bolj ogroža bolnika (15). Zdravljenje bolnikov s številnimi spremljajočimi boleznimi predstavlja svojevrsten izziv, saj lahko slaba urejenost

astme poslabša ostale komorbidnosti in zdravljenje ostalih komorbidnosti izpostavi bolnika večjemu tveganju za poslabšanje astme.

3 SKLEP

Zdravljenje astme je v teoriji v enostavno, v klinični praksi pa ne vedno. Nekateri bolniki imajo težko obliko astme, ki zahteva zdravljenje s sistemskimi GK. Drugi bolniki imajo številne spremljajoče bolezni, ki se lahko poslabšajo ob slabo urejeni astmi in zdravljenje katerih lahko vodi do poslabšanja astme. V teh primerih je še toliko bolj pomembno sodelovanje farmacevta pri zagotavljanju varnosti in učinkovitosti zdravljenja.

4 LITERATURA

1. Global Initiative for Asthma (GINA): GINA Report, Global strategy for Asthma Management and prevention (Updated 2012), dostopano na www.ginaasthma.org aprila 2012.
2. Moore WC, Bleecker ER, Curran-Everett D, et al. Characterization of the severe asthma phenotype by the National Heart, Lung, and Blood Institute's Severe Asthma Research Program. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119:405.
3. Mash B, Bheekie A, Jones PW. Inhaled vs oral steroids for adults with chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD002160.
4. Despopoulos A, Silbernagl S: *Color Atlas of Physiology, 4th Edition, Hormonal Control*. Thieme Medical Publication, Stuttgart, 1991.
5. Spina D, Page CP, Metzger WJ, et al.: *Drugs for the Treatment of Respiratory Diseases: Chapter 2: Glucocorticosteroids*. Cambridge University Press, Cambridge, 2003.
6. Homik J, Suarez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD000952
7. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced
8. Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. *Arthritis Rheum* 2001;44:1496.
9. Devogelaer JP, Goemaere S, Boonen S, et al. Evidence-based guidelines for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: a consensus document of the Belgian Bone Club. *Osteoporos Int* 2006;17:8
10. Kocijančič A. Smernice za odkrivanje in zdravljenje osteoporoze. *Zdrav Vestn* 2002;71:571
11. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, Griffin MR. Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med*. 1991;114:735
12. Šuškovič A, Košnik M, Fležar M, et al. Stališče Bolnišnice Golnik – KOPA, Združenja pulmologov Slovenije in Katedre za družinsko medicino do obravnave odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2007;76:369
13. Gupta P, O'Mahony MS. Potential adverse effects of bronchodilators in the treatment of airways obstruction in older people: recommendations for prescribing. *Drugs Aging* 2008;25:415.
14. Salpeter SP, Ormiston TM, Salpeter EE. Cardiovascular Effects of β -Agonist in Patients With Asthma and COPD: A Meta-Analysis. *Chest* 2004;125:2309
15. McMurray J, Cohen-Solal A, Dietz R, et al., Practical recommendations for the use of ACE inhibitors, beta-blockers, aldosterone antagonists and angiotensin receptor blockers in heart failure: putting guidelines into practice. *Eur J Heart Fail* 2005;7:710
16. Salpeter S, Ormiston T, Salpeter E. Cardioselective beta-blockers for reversible airway disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD002992.

