

Farmakološko zdravljenje astme in KOPB s poudarkom na inhalacijski terapiji

Tina Morgan, Stanislav Šuškovič

1 Uvod

Tako astma kot kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB) sta v osnovi vnetni bolezni, vendar pa je vnetje pri teh dveh boleznih različne narave. Zaradi tega temelji zdravljenje astme in KOPB na povsem različnih principih. Pri astmi v osnovi zaviramo vzrok simptomov- astmatsko vnetje. Vnetja, značilnega za KOPB, pa še ne znamo zavirati, zato farmakoterapija temelji predvsem na omilitvi znakov in simptomov (1). Pri obravnavi teh stanj pa so izrednega pomena tudi nefarmakološki ukrepi (2,3,4).

2 Terapija astme

Z zdravljenjem astme želimo doseči, da bolezen ne bi motila bolnikovega dela oz. šolanja, spanja, vsakodnevnih in telesnih aktivnosti ter da do simptomov in akutnih poslabšanj sploh ne bi prišlo (2,3,4).

Zdravila za zdravljenje astme lahko uvrstimo med preprečevalna ali olajševalna. Preprečevalci so protivnetna zdravila, ki uspešno zavirajo astmatsko vnetje. Perzistentno astmo zdravimo s kronično, vsakodnevno aplikacijo preprečevalnih zdravil.

Olajševalna zdravila pa uporabljamo ob akutnem poslabšanju, po potrebi. Pogosta uporaba olajševalcev (več kot 3-krat tedensko) kaže na slab nadzor bolezni. Takega bolnika je potrebno napotiti k zdravniku.

Astmo zdravimo glede na težo bolezni. **Pred odločitvijo o povečanju odmerkov zdravil ali dodajanju novih je potrebno preveriti complianco, ustreznost tehnike vdihovanja in izvajanje ukrepov za preprečevanje stika s sprožilnimi dejavniki (alergeni, dražljivci). Opustitev kajenja je tudi v obravnavi astme pomemben ukrep (4,5).**

Glukokortikosteroidi

Učinek glukokortikosteroidov (GK) se posreduje preko glukokortikoidnega receptorja, ki ob vezavi GK modulira transkripcijo genov v jedru, tako posredno kot neposredno. Ugoden vpliv na zaviranje astmatskega vnetja pa je posledica inhibicije transkripcije genov za provnetne dejavnike (provnetne citokine, kemokine, encime, adhezijske molekule,...) in indukcije transkripcije genov, ki kodirajo protivnetne proteine (lipokortin-1, antago-

nisti provnetnih citokinov,...). Na ta način delujejo na številne tarčne celice, ki sodelujejo pri razvoju astmatskega vnetja, predvsem na CD4⁺ limfocite in eozinofilce, pa tudi na mastocite, makrofage, dendritične celice, endotelne in epitelne celice.

Aplikacija GK v obliki inhalacije trenutno predstavlja najučinkovitejši način zdravljenja astme z najmanjšo verjetnostjo neželenih učinkov. **Inhalacijski glukokortikosteroidi (IGK) so zato zdravila izbora pri vodenju perzistentne astme vseh stopenj težavnosti.** Dober odziv na zdravljenje z IGK je za astmo zelo značilen, ni pa univerzalen. Del bolnikov je potrebno zdraviti z zelo velikimi odmerki IGK ali pa celo trajno s peroralnimi glukokortikosteroidi. Tudi veliki odmerki IGK so varnejši od peroralnih GK.

Zaviranje astmatskega vnetja zmanjšuje nespecifično preodzivnost dihalnih poti, kar pa vodi v izboljšanje pljučne funkcije in predvsem klinične slike. Dosledno zdravljenje z IGK zmanjšuje pogostost pojava simptomov, preprečuje akutna poslabšanja, najverjetneje pa tudi vsaj upočasni ireverzibilno preoblikovanje dihalnih poti (6). V nekaterih retrospektivnih študijah dokazujejo tudi zmanjšano smrtnost dela populacije astmatikov, ki je prejela IGK (7,8).

Ugodni učinki zdravljenja astme z IGK se začnejo kazati po približno treh mesecih, maksimalni učinek pa lahko dosežemo šele po več mesecih rednega zdravljenja (3). To dejstvo je tudi največja ovira pri doseganju ustrezne sodelovalnosti pri bolnikih. Ravno zato je **zelo pomembno bolniku razložiti, da predstavlja edino redno zdravljenje zanj najmanjše tveganje in tudi najmanjšo obremenitev z GK.**

Ob postavitvi diagnoze se bolniku predpiše odmerek IGK, ki je ustrezen stopnji težavnosti njegove bolezni. **Po stabilizaciji bolezni se odmerek IGK postopoma (po 3 mesecih ali več) zmanjšuje do najmanjšega še učinkovitega dnevnega odmerka,** ki je lahko tudi samo 100µg (ob navajanju odmerkov IGK imamo navadno v mislih beklometazondipropionat). Obvladovanje bolezni pa je možno samo z dosledno (in pravilno) uporabo IGK. Prav tako je ob dobri kontroli izpostavljenost peroralnim GK manjša (9,4). Pred uvedbo velikih dnevnih odmerkov IGK se redni terapiji z IGK doda dolgodelujoči agonist receptorjev β_2 (4).

Tabela 1: Primerjava dnevnih odmerkov inhalacijskih glukokortikosteroidov (3)

	MAJHEN [µg]	SREDNJI [µg]	VELIK [µg]
Beklometazon-CFC (pršilnik s CFC potisnim plinom)	<500	500-1000	>1000
Budezoid-DPI (vdihovalnik brez potisnega plina)	<400	400-600	<600
Budezoid-pršilnik s potisnim plinom	<500	500-1000	>1000
Flutikazon (pršilnik z in vdihovalnik brez potisnega plina)	<250	250-500	>500
Mometazon furoat	200		

Lokalni neželeni učinki IGK so: hripavost, orofaringealna kandidiaza, kašelj. Preprečimo jih z uporabo vmesnikov in izpiranjem ust po vsaki aplikaciji zdravila (ne glede na vrsto vdihovalnika). Čeprav ti neželeni učinki niso nevarni, lahko močno zmanjšajo complianco bolnika pri zdravljenju, zaradi tega je zelo pomembno svetovanje o preventivnih ukrepih.

Pri kroničnem jemanju GK pa nas bolj skrbijo **sistemski neželeni učinki**: zaviranje osi hipotalamus-hipofiza-nadledvična žleza (zaviranje izločanja endogenih glukokortikosteroidov), kvaren vpliv na kostni metabolizem, ki vodi v osteoporozo; kvaren vpliv na vezivno tkivo, kar se kaže s tanjšanjem kože, pogostimi podplutbami; večja pogostost katarakt in glavkoma, zaviranje rasti pri otrocih, diabetes in drugi vplivi na metabolizem. Verjetnost za pojav teh učinkov je povečana predvsem pri dolgotrajnem jemanju velikih odmerkov IGK ter pri sistemski aplikaciji GK (3,4).

Inhalacijski glukokortikoidi se med seboj razlikujejo po jakosti, farmakokinetičnih lastnostih, ceni, pa tudi v dostopnosti v različnih tipih vdihovalnikov. Neželeni učinki GK se posredujejo preko receptorjev istega tipa kot želeni, zaradi tega so tako pomembne farmakokinetične lastnosti IGK in tehnika inhalacije.

Delež vdihanega odmerka, ki prispe do bronhov, je 10-60%, odvisen pa je od tipa vdihovalnika, formulacije zdravila in od tehnike inhalacije. Ostalih 40-90% odmerka ostane v ustih in žrelu in ga pogoltnemo. Ta del ne prispeva k terapevtskim učinkom, temveč le k

mehanizmov metabolizma prvega prehoda. Večji delež dostave v pljuča pomeni tudi več učinkovine v sistemskem obtoku. V tem pogledu lahko varnost farmakoterapije astme izboljšamo le s postopnim zmanjševanjem odmerkov IGK po stabilizaciji bolezni.

Tudi jakost učinkovine sama po sebi ničesar ne pove, saj večja jakost pomeni večjo afiniteto do vseh receptorjev, tudi tistih, ki posredujejo neželene učinke. Razlike v jakosti IGK premostimo s prilagajanjem odmerkov.

Pomen učinkovine v obliki predzdravila (npr. beklometazondipropionat) lahko pripomore kvečjemu k zmanjševanju lokalnih neželenih učinkov, te pa lahko omejimo tudi z izpiranjem ust in uporabo vmesnika.

Iz vidika varnosti lahko prednost predstavlja hiter metabolizem (velik očistek) ter obsežna vezava na plazemske proteine. Oboje zmanjša koncentracijo proste učinkovine v plazmi. Prednost je lahko tudi daljše zadrževanje v pljučih in počasno sproščanje učinkovine v obtok. V tem pogledu naj bi imel prednost budezonid, ki v pljučnem tkivu (ne pa v ostalih tkivih) tvori estre z maščobnimi kislinami, ki naj bi zaradi velike lipofilnosti učinkovali kot nekakšen lokalni depo (24).

Iz povedanega sledi, da fizikalno-kemijske lastnosti na zelo kompleksen način vplivajo na farmakokinetične parametre, ti pa prav tako kompleksno na profil varnosti posamezne učinkovine. Enako velja za lastnosti različnih vdihovalnikov. Zaradi tega je iz fizikalno-kemijskih in

Tabela 2: Farmakokinetični parametri IGK (10)

	BU po p.o.vnosu [%]	jakost vezave na receptor*	$t_{1/2}$ *** [h]	% vezave na plazemske proteine	očistek [L/h]
beklometazon dipropionat	15-20	1345	0,5	/	150
beklometazon monopropionat**	26	53	2,7	87	120
budezonid	11	935	2,8	88	84
flutikazonpropionat	<1	1800	7-8	90	66-90
mometafonuroat	<1	2300	5,8	98-99	54

* relativna jakost, definirana glede na deksametazon, katerega jakost vezave je definirana na 100

** **aktivni metabolit beklometazondipropionata**

*** po i.v. aplikaciji-po inhalaciji je $t_{1/2}$ daljši in je odvisen od hitrosti absorpcije iz pljuč

sistemskim neželenim. Delež pogoltnjenega odmerka, ki preide v sistemsko cirkulacijo, je odvisen predvsem od obsega predsistemskega metabolizma, saj za IGK absorpcija ne predstavlja omejitve. Vendar pa je potrebno poudariti, da je pomen biološke uporabnosti učinkovine zmanjšan, če učinkovino dostavimo predvsem v pljuča in omejimo dostavo v usta. To lahko storimo bodisi **z izpiranjem ust (in izpljuvanjem izpirka)**, z uporabo vmesnikov **velikega volumna** (ob pravilni tehniki inhalacije) ali z novejšimi **DPI (dry-powder inhalators-vdihovalniki brez potisnega plina)**.

Kljub temu pa je v pljuča dostavljen del učinkovine poglavitni vir sistemsko učinkovitega IGK. V pljučih za doslej znane učinkovine ni

farmakokinetičnih parametrov težko sklepati o varnostnem profilu posameznega zdravila z IGK. Poleg tega ima v klinični praksi pomen le vprašanje klinične učinkovitosti in varnosti, torej dejanskega izboljšanja kliničnih parametrov in pojavnosti neželenih učinkov. Tukaj pa je prednost enega IGK pred drugim težko dokazati. Mnenja v stroki so različna, najverjetneje pa velja, da med različnimi IGK ni velikih razlik v klinični učinkovitosti in varnosti (ob predpostavki pravilne tehnike vdihovanja).

Pojavnost neželenih učinkov IGK korelira z velikostjo dnevnega odmerka. Pri aplikaciji IGK v srednjih ali majhnih odmerkih je verjetnost sistemskih učinkov zelo majhna (4,11).

Agonisti receptorjev β_2

Glede na trajanje njihovega učinka jih delimo na kratko- in dolgodelujoče. Dolgotrajnejši učinek slednjih je posledica daljšega zadrževanja na receptorju, najverjetneje zaradi večje lipofilnosti, ki omogoča večji obseg hidrofobnih interakcij z receptorjem (6). **Kratkodelujoči agonisti receptorjev β_2** (SABA-*short-acting beta agonists*-salbutamol, fenoterol) so zdravila prvega izbora pri zdravljenju akutnega poslabšanja astme, **dolgodelujoči (LABA-*long-acting beta agonists*-salmeterol, formoterol)** pa imajo preprečevalno vlogo. Formoterol je lahko tudi olajševalec, saj njegov učinek nastopi hitro. Praviloma jih apliciramo v obliki inhalacije. Njihov pomen pri zdravljenju astme sloni predvsem na funkcionalnem antagonizmu kontrakcije bronhialne gladkomišične celice. Iz tega sledi, da agonisti receptorjev β_2 odpravljajo že ravno bronhospazem (**bronhodilatacijski učinek**) in preprečujejo spazem, ki bi se lahko pojavil zaradi delovanja različnih vrst dražljajev ali zaradi ojačanja vnetja (**bronhoprotekcijski učinek**).

Adrenergični receptorji β_2 se sicer nahajajo tudi na mastocitih, endotelnih celicah, trombocitih, eozinofilcih, limfocitih in nevtrofilcih, zaradi česar se je včasih domnevalo, da imajo dolgodelujoči antagonisti pri zdravljenju astme tudi protivnetno vlogo, vendar se je v kasneje izkazalo, da je to malo verjetno (2,6).

Receptor β_2 je ob dolgotrajni izpostavljenosti agonistu podvržen desenzitizaciji, njen obseg pa je odvisen od vrste celice- v gladkomišični celici je veliko manj izrazita kot v imunskih celicah. Prav tako se ob dolgotrajni izpostavljenosti zmanjša število receptorjev na celični površini. Stopnja zmanjšanja odzivnosti celice na učinke, ki jih receptor posreduje, je odvisna tudi od polimorfne oblike receptorja β_2 (6).

Glede dejanske **vloge dolgodelujočih agonistov receptorjev β_2** v farmakoterapiji astme se v stroki pojavljajo različna mnenja. Tem zdravilom se pripisuje zelo različne učinke. Narejenih je bilo veliko študij, ki so dokazale, da dodatek dolgodelujočega agonista IGK pomembno izboljša parametre pljučne funkcije ter klinične parametre (2,4,6).

Na drugi strani pa obstajajo teze o škodljivosti kronične aplikacije LABA. Razlogov za domnevno škodljivost naj bi bilo več- desenzitizacija receptorjev β_2 in zmanjšanje njihovega števila naj bi bila tolikšna, da aplikacija SABA ob poslabšanju ne bi imela zadostnega učinka. Poleg tega v nekaterih raziskavah dokazujejo, da bi lahko aplikacija LABA zaradi bronhoprotektivnega učinka prikrivala učinke ojačevanja vnetja, kar pomeni, da se bolnik ne bi pravočasno zavedel postopnega poslabševanja bolezni (12).

Kar je trenutno mogoče z gotovostjo trditi je, da **LABA v terapiji astme nikoli ne apliciramo samostojno**, ampak kvečjemu v kombinaciji z IGK. LABA je smiselno dodajati redni terapiji z IGK preden posežemo po velikih odmerkih teh zdravil (4).

Neželeni učinki zdravljenja z agonisti receptorjev β_2 so: tahikardija, mišični tremor, od odmerka odvisna hipokalemija. Za te učinke naj bi se razvila toleranca. Kombinacija hipokalemije, ki lahko ob aplikaciji velikih odmerkov SABA ob poslabšanju postane klinično pomembna, hipoksije in stimulacije srca, je lahko za srčne bolnike zelo nevarna (predvsem ob sočasni terapiji z diuretiki, digitalisovimi glikozidi,...). Pri težjih srčnih bolnikih je potrebno še posebej pretehtati razmerje med koristjo in tveganjem pri predpisovanju LABA. Enako velja za bolnike z motnjami srčnega ritma in neurejeno funkcijo ščitnice (hipertiroidizem).

Zaradi večje odzivnosti astmatika na različne dražljaje je **uporaba antagonistov receptorjev β_1 prepovedana (tudi kardioselektivnih). To velja tudi za učinkovine v kapljicah za oči (2,4).**

Antagonisti levkotrienskih receptorjev (aLT)

V terapiji astme imajo te učinkovine vlogo preprečevalcev, saj delujejo protivnetno. So kompetitivni antagonisti cisteinil-levkotrienov na receptorju CysLT₁, ki posreduje bronhokonstrikcijo, kemotakso, izločanje sluzi in povečano prepustnost postkapilarnih venul. Pri blagi perzistentni astmi je dopuščena možnost aplikacije aLT v obliki monoterapije, pri težjih oblikah pa vselej kot dodatek IGK (2,13).

Trenutno sta pri nas registrirana montelukast in zafirlukast.

Neželeni učinki montelukasta so običajno blagi in nespecifični- bolečine v trebuhu in glavobol.

Pri jemanju zafirlukasta se lahko pojavi še prehodni dvig transaminaz, kar je v redkih primerih lahko znak hepatotoksičnosti. Zdravilo je kontraindicirano pri jetrni odpovedi (13).

Antiholinergiki

Vagus preko holinergičnega receptorja M₃ v dihalnih poteh povzroča bronhokonstrikcijo in povečano izločanje sluzi. Kompetitivni antagonisti holinergičnih receptorjev izzovejo bronhodilatacijo zaradi zavi-ranja toničnega vpliva vagusa na bronhialno muskulaturo. Za razliko od agonistov receptorjev β_2 te učinkovine **ne odpravljajo bronhospazma, sproženega z drugimi mediatorji**.

Pri zdravljenju astme imajo antiholinergiki (ipratropijev bromid) vlogo le pri akutni obravnavi zelo težkega poslabšanja astma, kjer naj bi povečevali stopnjo bronhodilatacije, dosežene z antagonisti adrenergičnih receptorjev β_2 (2,3).

Teofilin

Teofilin in drugi metilksantini se navadno uvrščajo med inhibitorje fosfodiesteraz, v zadnjem času pa se za to učinkovino povečuje zanimanje zaradi novih dognanj o učinkih na celičnem nivoju- teofilin aktivira histonsko deacetilazo. To je encim, ki na histonih, bazičnih jedrnih proteinih, z deacetilacijo vzpostavi pozitivni naboj, kar poveča elektrostatske interakcije med DNK in histoni, tako da je transkripcija onemogočena. Tako naj bi teofilin, poleg blage bronhodilatacije (posredovane preko dviga znotrajceličnega cAMP zaradi inhibicije fosfodiesteraz), inhibiral transkripcijo provnetnih citokinov. Teofilin naj bi protivnetno deloval že pri bistveno manjših serumskih koncentracijah v primerjavi s tistimi, ki so v preteklosti veljale za terapevtske (14,15).

Trenutno je teofilin pri zdravljenju astme zdravilo tretjega izbora.

Problem pri zdravljenju s teofilinom je izrazita intra- in interindividualna variabilnost v metabolizmu, terapevtski indeks pa je zelo ozek. Na povečanje koncentracije lahko vplivajo inhibitorji jetrnih encimov, jetrna insuficienca, kajenje, pa tudi srčno popuščanje in poslabšanje KOPB, večje spremembe serumske koncentracije pa lahko povzročijo predvsem akutna poslabšanja teh kroničnih bolezni.

Zaradi velikega števila dejavnikov, ki vplivajo na metabolizem teofilina, je kinetika izločanja te učinkovine zelo nepredvidljiva. Ob uvedbi terapije in ob poslabšanih zgoraj omenjenih kroničnih boleznih je potrebno spremljati serumske koncentracije teofilina (16).

3 Zdravljenje poslabšanja astme

Za zdravljenje akutnega poslabšanja so zdravila izbora **kratkodelujoči agonisti receptorjev β_2** , odmerjanje je en vdih na minuto do olajšanja. Ob hudem poslabšanju je potrebno pršilnik uporabljati z **velikim nastavkom**, možno pa je tudi izmenično vdihovane SABA in kombinacije SABA z antiholinergikom. Hudo poslabšanje zahteva zdravljenje s peroralnim glukokortikosteroidom (prvi dan 1-4x 32 mg metilprednizolona, nato 16-32 mg na dan do stabilizacije) (3).

Ob koncu naj povzamemo najpomembnejša dejstva, na katere je potrebno opozoriti astmatika:

- redno jemanje preprečevalnega zdravila pomeni najmanjše tveganje za zaplete in neželene učinke
- razložiti razliko med peroralnimi in inhalacijskimi glukokortikoidi
- pogosta uporaba olajševalca kaže na slab nadzor bolezni in lahko napoveduje hudo poslabšanje - potrebno je iti k zdravniku
- velik pomen pravilne tehnike inhalacije in izpiranja ust po vsaki aplikaciji IGK
- če bolnik prejema teofilin, se mora o sočasni uporabi katerega koli zdravila (tudi rastlinskega izvora!) posvetovati z zdravnikom ali farmacevtom. Ob znakih poslabšanja se odmerka ne poveča, kot to velja za IGK!
- kronični kašelj in poslabšanja ob naporu so lahko znaki slabo nadzorovane bolezni- potrebno iti k zdravniku

Tabela 3: Stopenjsko zdravljenje KOPB glede na težo bolezni

0: ogroženost	I: blaga	II: zmerna	III: huda	IV: zelo huda
Izogibanje dejavnikom tveganja; cepljenje proti gripi				
Kratkodelujoči agonist receptorjev β_2 po potrebi				
<ul style="list-style-type: none"> • dolgodelujoči bronhodilatator v rednih razmakh • rehabilitacija 				
ob pogostih poslabšanjih IGK				

4 Zdravljenje KOPB

Kronično obstruktivno pljučno bolezen zdravimo stopenjsko, glede na težo bolezni, kljub temu pa s **trenutno dostopnimi učinkovinami na potek bolezni ne vplivamo**. Zmanjšanje odmerka zdravil po stabilizaciji bolezni (kot pri zdravljenju astme) ne pride v poštev. Pri simptomatskem zdravljenju KOPB skušamo predvsem zmanjšati vpliv bolezni na telesno zmogljivost (17).

Bronhodilatatorji pri KOPB

Izbiramo lahko med bronhodilatatorji iz skupin **kratko- ali dolgodelujočih agonistov receptorjev β_2** , **antiholinergiki** ali **teofilinom** v obliki z upočasnjenim sproščanjem. Bolniki se na terapijo zelo različno odzivajo, izbor pa je odvisen tudi od verjetnosti neželenih učinkov pri posameznem bolniku. Pri tem se upošteva splošno stanje bolnika in komorbidnosti, ki so pri tem delu populacije še posebej verjetne, saj gre večinoma za starejše bolnike. Bronhodilatatorji naj bi pri KOPB izboljšali telesno zmogljivost tudi ob nespremenjenih parametrih pljučne funkcije.

Agonisti receptorjev β_2

Bronhodilatacijski učinek ni tako hiter in izrazit kot pri bolnikih z astmo zaradi pretežno ireverzibilne obstrukcije, ki je značilna za KOPB. Je pa pri starejših bolnikih večja verjetnost pojava neželenih učinkov, predvsem motenj ritma in tremorja. Starejši bolniki pogosto prejemajo diuretike, zato je bolj verjetno, da se ob velikih odmerkih agonistov β_2 pojavi hipokalemija.

Antiholinergiki

Poleg **ipratropijevega bromida** je za zdravljenje KOPB na voljo še dolgodelujoči antiholinergik **tiotropijev bromid**. Od prvega se razlikuje tudi po specifičnosti vezave na holinergične receptorje, saj je farmakokinetično selektiven za podtip M_3 , ki je postsinaptični receptor (iz receptorja M_2 hitreje oddisociira). Ipratropijev bromid je agonist tudi na presinaptičnem receptorju tipa M_2 , ki povratno zavira sproščanje acetilholina iz nevrona. Pomen tiotropijevega bromida v zdravljenju KOPB je predvsem v dolgotrajnem (do 24 ur) učinku in možnosti odmerjanja enkrat na dan.

To so načeloma zelo varna zdravila, najpogostejši neželeni učinek je suhost ust (17). Previdnost je potrebna pri srčnih bolnikih in bolnikih z motnjami ritma (zlasti pri kombinaciji agonist β_2 in antiholinergik!), bolnikih z motnjami v izločanju urina ter pri tisth s povečanim intraokularnim pritiskom. **Bolnika opozorimo, naj še posebej pazi, da praški in raztopine zdravil ne zaidejo v oko (npr. ob menjavi kapsule v vdihovalniku).**

Teofilin

Uporaba te učinkovine je omejena z ozkim terapevtskim oknom. To je še posebej problematično pri starejših, polimorbidnih in polipragmatično zdravljenih bolnikih, kakršni so navadno bolniki s KOPB.

Teofilinu se pripisujejo najrazličnejši učinki (poleg bronhodilatacijskega in imunomodulacijskega), eden od teh je tudi povečanje kontraktilnosti dihalne prepone, kar naj bi ugodno vplivalo na pljučne in klinične parametre pri bolnikih s KOPB (18).

Dejanska vloga tega zdravila v farmakoterapiji ni razjasnjena, za vsakega posameznega bolnika je **potrebno pretehtati razmerje koristi in tveganja** (19). Zaradi zmanjšanja metabolizna teofilina **med poslabšanjem KOPB** (in eventualne sočasne uporabe inhibitorjev jetrnih encimov) je **povečanje odmerka prepovedano!**

Glukokortikosteroidi

Inhalacijski glukokortikosteroidi pomembno ne zavirajo vnetja, značilnega za KOPB in najverjetneje ne vplivajo na upad pljučne funkcije.

Po trenutno veljavnih smernicah vloga IGK v farmakoterapiji KOPB sloni na zmanjšanju pogostosti in teže akutnih poslabšanj, vpliv na smrtnost pa se še preučuje. Zaradi tega so IGK pri KOPB indicirani v stadiju hude bolezni, ko so pogosta poslabšanja (17,19).

Po mnenju nekaterih se IGK pri bolnikih s KOPB pogosto nekritično uporabljajo. Zaradi majhnega odziva bolezni na tovrsten terapevtski pristop naj bi bolniki dobivali prevelike odmerke, ki pa lahko pri dotični populaciji povzročajo veliko neželenih učinkov (zaradi starosti, polimorbidnosti, slabše pokretnosti, ki je še dodaten dejavnik tveganja za osteoporozo,...). Zaradi tega se zdi smiselno priporočilo, da se ob sumu na neučinkovitost terapije z IGK pri KOPB ta zdravila ukine in opazuje potek bolezni. Ob poslabšanju stanja se lahko terapija z IGK ponovno vzpostavi (19).

5 Zdravljenje akutnega poslabšanja KOPB

Poslabšanja KOPB ni možno preprečiti, kot to lahko naredimo pri astmi (s povečanjem odmerka preprečevalnih zdravil). Najpogostejši vzrok poslabšanja KOPB je bakterijska okužba dihal. Ob poslabšanju se aplicira velike odmerke bronhodilatatorjev, ob hujšem poslabšanju pa tudi pGK. Antibiotiki pridejo v poštev, če bolnik izkašlje gnojno sputum.

Edini do sedaj znani ukrep, ki upočasni napredovanje KOPB, ki zanesljivo vodi v težko invalidnost, je izogibanje dražljajem, ki sproža vnetje (kajenje, prašnim delcem,...).

Celovit pristop pri obravnavi bolnika s KOPB zajema tudi (predvsem) nefarmakološke ukrepe, ki segajo od pouka do psihosocialne obravnave in telesne rehabilitacije (17).

V tabeli 4 so zbrani nekateri poudarki med razlikami v terapiji astme in KOPB.

6 Inhalacijska terapija

Terapija z zdravili v obliki inhalacije danes predstavlja temelj zdravljenja astme in KOPB. Zdravila so na voljo v najrazličnejših sistemih za

aplikacijo, pri nas pa so na voljo le nekateri od njih. Te sisteme lahko ločimo v dve veliki skupini- na **vdihovalnike na potisni plin ali pršilnike (pMDI- pressurised metered-dose inhalers)** ter na **vdihovalnike brez potisnega plina (DPI-dry-powder inhalers)**. Ti aplikatorji se bistveno razlikujejo v tehniki inhalacije.

Vdihovalniki na potisni plin

Stare potisne pline (klorofluoroalkane-CFC ali t.i. freone) danes iz ekoloških razlogov zamenjujejo hidrofluoroalkani (HFA ali pravilneje; fluoroalkani). Zamenjava potisnega plina je za seboj prinesla tudi potrebo po reformulaciji aerosolnih tekočin, novih tehnologijah polnjenja vsebnikov, novih izvedbah ventilov,... Zaradi tega farmacevtski obliki z isto učinkovino in različnimi potisnimi plini nista nujno ekvivalentni. Novi vdihovalniki s HFA so učinkovitejši od starih, ker so delci, ki jih generirajo, manjši od delcev iz CFC pMDI.

Poglavitna slabost pršilnikov v terapiji je dokaj zahteven manever inhalacije. Nujna je koordinacija med sprožitvijo pršilnika in vdihom. To tudi predstavlja največjo oviro pri učenju tehnike inhalacije iz pMDI. Bolnika je potrebno tudi opozoriti, da se iz pršilnika pri nizkih temperaturah sprosti manjši odmerek od deklariranega. Pomembna slabost pMDI je tudi, da nimajo števca odmerkov. Ko vsebnost pršilnika pade pod kritično točko, se odmerki učinkovine ob vsakem odmerjanju postopoma začnejo manjšati. Razen štetja odmerkov pa ni načina, ki bi omogočal zanesljivo določitev stopnje polnjenosti vdihovalnika. Pri novejši vdihovalnikih s HFA naj bi bile te pomanjkljivosti odpravljene. Prav tako naj pri novih HFA vdihovalnikih ne bi bilo potrebno po daljšem času neuporabe pršilnika enkrat sprožiti v prazno. Pri starih vdihovalnikih je bil za natančno odmerjanje ta manever potreben (20).

Delež odmerka, ki ga sprosti pršilnik in ki dospe na stene bronhov, je odvisen od distribucije velikosti delcev, ki jih pršilnik generira, in je pri pMDI 10-20%. Ostala učinkovina ostane v ustih in žrelu in jo pogoltne. Delež učinkovine, ki dospe v pljuča, je posebej kritičen pri IGK. Z uporabo vmesnikov velikega volumna (buče) zmanjšamo delež odmerka, ki ostane v ustih (veliki delci se usedejo na steno buče) in povečamo delež, ki prispe v pljuča. Uporaba **kombinacije**

Tabela 4: Razlike v uporabi zdravil pri astmi in KOPB

	ASTMA	KOPB
cilji zdravljenja	<ul style="list-style-type: none"> • odsotnost simptomov in poslabšanj • zaviranje razvoja/napredovanja vnetega preoblikovanja bronhov 	<ul style="list-style-type: none"> • blažiti simptome pretežno fiksne obstrukcije • zmanjšati upad telesne zmogljivosti
odziv na IGK	v večini primerov zelo dober	navadno majhen učinek
vloga dolgodelujočih agonistov rec. β_2	nikoli kot monoterapija!	možna monoterapija ali v kombinaciji z drugimi bronhodilatatorji
vloga antiholinergikov	samo ob hudem poslabšanju v kombinaciji s kratkodel.agonisti β_2	lahko kot redna bronhodilatacijska terapija, samostojno ali v kombinaciji
vloga antagonistov levkotrienskih receptorjev	pri posameznikih lahko učinkoviti kot samostojna preprečevalna terapija ali kot dodatek IGK	vloge ni
vloga antibiotikov ob poslabšanju	vloge ni	možno ob povečani gnojnosti sputuma

pršilnik/buča je še posebej ugodna pri **hudih poslabšanih astme** (in pri otrocih), ko bolnik zaradi prizadetosti ni sposoben izvesti inhalacije na pravilen način. Obstajajo namreč buče z enosmernim ventilom, ki omogočajo pretakanje zraka samo v eno smer- bolnik lahko v ustnik vdihuje in izdihuje, zrak pa se pretaka samo iz buče v ustnik. Z uporabo vmesnika tudi olajšamo aplikacijo inhalacijskega zdravila pri bolnikih s slabšo koordinacijo. Aerosol, ki se razprši v bučo, v njej ostane suspendiran 10-30s. Za zmanjšanje neželenih učinkov IGK je poleg uporabe vmesnika izredno pomembno izpiranje ust po odmerjanju (izpirek izpljunemo!). Je pa izpiranje priporočljivo po aplikaciji katerega koli zdravila, da organizem v čim manjši meri obremenjujemo z učinkovino na tistih mestih, kjer je ne potrebujemo. Inhalacijska terapija v določeni meri to omogoča.

Vdihovalniki brez potisnega plina

Vsebujejo mikronizirano zdravilno učinkovino (v polnilu), ki jo z vdihom potegnemo iz aplikatorja. To so novejši in dražji sistemi, v ekološkem pogledu zagotovo boljši od pršilnikov, ne zahtevajo posebne koordinacije gibov, njihova poglobljena slabost v terapiji pa je ta, da za uspešen vlek učinkovine iz aplikatorja zahtevajo minimalno vrednost inspiratornega pretoka, ki ga lahko otroci in starostniki ne dosežejo.

Kateri so boljši?

V zadnjih letih je v literaturi mogoče zaslediti veliko študij in razprav o superiornosti ene vrste vdihovalnikov nad drugo (21,22,23). Nekateri trdijo, da so DPI boljše zaradi večjega deleža dostavljene učinkovine v pljuča, vendar se s tem poveča tudi sistemska biološka uporabnost in verjetnost neželenih učinkov. Strokovnjaki v dveh obsežnih analizah ugotavljajo, da se ob pravilni uporabi klinični učinki ob uporabi obeh vrst vdihovalnikov statistično pomembno ne razlikujejo (23,24). Po drugi strani pa se v raziskavah, kjer so ugotavljali pravilnost uporabe vdihovalnikov, bolje izkažejo DPI. Dokazano pa je tudi, da je z ustreznim poukom možno močno izboljšati tehniko uporabe pMDI. Uspešnost pravilne aplikacije tako v primeru uporabe obeh vrst inhalatorjev ni pomembno različna (23).

Ne glede na vse povedano pa je v klinični praksi pomembno edino to, da vsak posamezen bolnik zna, zmore in hoče pravilno uporabljati vdihovalnik, ki mu je bil predpisan. Verjetno tudi tisti vdihovalnik, ki se je najbolje izkazal v študijah, ni primeren za vsakogar. Obe vrsti inhalatorjev imata prednosti in slabosti. V raziskavah uspešnosti terapije astme se na primer vedno znova izkaže, da bolniki ne obvladajo tehnike pravilne inhalacije. Zaradi tega je pouk pri zdravljenju astme še posebnega pomena. Potrebno je **redno poučevati in preverjati tehniko inhalacije**. Izkazalo se je, da je pravilnost uporabe vdihovalnikov veliko večja, če je bolnik prejel poleg pisnih tudi ustna navodila. Poleg tega je poglobljen vzrok za slab nadzor astme nepravilna uporaba ali neuporaba vdihovalnikov (21).

7 Literatura

1. Šuškovič S. Ločevanje kronične obstruktivne pljučne bolezni od astme. *Zdrav Vestn* 2003; 82: 157-161
2. Global Initiative for Asthma (GINA). Global strategy for asthma management and prevention: NHLBI/WHO Workshop Report. Bethesda: National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute; revised edition 2004. Publication No. 02-3659.
3. Šuškovič S, Košnik M, Fležar M, Šifer F, Bajrovič N, Drnovšek-Kaljanac M, Šorli J: Strokovna izhodišča za smernice za obravnavo odraslega bolnika z astmo. *Zdrav Vestn* 2002; 71: 563-69
4. British Thoracic Society, Scottish Intercollegiate Guidelines Network: British Guideline on the Management of Asthma: A national clinical guideline. Revised edition April 2004.
5. Livingston E, Thomson NC, Chalmers GW: Impact of smoking on asthma therapy: a critical review of clinical evidence. *Drugs* 2005;65(11):1521-36
6. Spina D, Page CP, Metzger WJ, O'Connor BJ. Drugs for the Treatment of Respiratory Disease. Cambridge University Press 2003: 32-55
7. Ernst P, Spitzer WO, Suissa S, et al. Risk of fatal and near-fatal asthma in relation to inhaled corticosteroid use. *JAMA* 1992;268:3462-4.
8. Suissa S, Ernst P, Benayoun S, Baltzan M, Cai B. Low-dose inhaled corticosteroids and the prevention of death from asthma. *N Engl J Med* 2000;343:332-6.
9. Pauwels RA et al.: Early intervention with budesonide in mild persistent asthma: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2003; 361 1071-76
10. Winkler J, Hochhaus G, Derendorf H: How the Lung Handles Drugs. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Inhaled Corticosteroids. *Proc Am Thorac Soc* 2004; 1: 356-63
11. Lipworth BJ: Systemic Adverse Effects of Inhaled Corticosteroid Therapy. A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Intern Med*. 1999;159:941-955
12. McIvor RA et al. Potential Masking Effects of Salmeterol on Airway Inflammation in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:924
13. www.zdravila.net
14. Kidney J: Immunomodulation by theophylline in asthma. Demonstration by withdrawal of therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1995, 151(6), 1907-1914
15. Kazuhiro Ito et al. A molecular mechanism of action of theophylline: Induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *PNAS* 2002; 99: 8921-8926
16. Murray and Nadel's Textbook of respiratory medicine online: www.respmedtext.com/
17. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2004
18. et al.: Demonstrating the effect of theophylline treatment on diaphragmatic movement in chronic obstructive pulmonary disease patients by MR-fluoroscopy. *Eur J Radiol*. 2004 ;51(2):150-4 [povzetek].
19. Celli BR, MacNeeW. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004;23:932-946.
20. Newman SP: Principles of Metered-Dose Inhaler Design. *Respir Care* 2005;50(9):1177-1188.
21. Rubin BK, Fink JB: Optimizing Aerosol Delivery by Pressurized Metered-Dose Inhalers. *Respir Care* 2005;50(9):1191-1197
22. Everard ML: CFC transition: the Emperor's new clothes. Each class of drug deserves a delivery system that meets its own requirements. *Thorax* 2000;55:811-814
23. American College of Chest Physicians (ACCP)/American College of Asthma, Allergy, and Immunology (ACAAI): Device Selection and Outcomes of Aerosol Therapy: Evidence-Based Guidelines. *Chest* 2005; 127:335- 371
24. Health Technology assessment NHS R&D HTA Programme: Comparison of the effectiveness of inhaler devices in asthma and chronic obstructive airways disease: a systematic review of the literature. *Health Techn Ass* 2001; 5(26)