

## Vpliv protivnetnega zdravljenja z glukokortikosteroidi na število in težo okužb dihal pri otrocih z astmo\*

### Influence of anti-inflammatory therapy with glucocorticosteroids on the frequency and severity of respiratory infections in children with asthma\*

Primož Kotnik\*\*

Ključne besede  
astma – zdravljenje z zdravili  
dihala infekcije  
glukokortikosteroidi sintetični  
zdravilo inhalacija  
otrok

Key words  
asthma – drug therapy  
respiratory tract infections  
glucocorticoids synthetic  
administration, inhalation  
child

**Izvleček.** Astma je kronična vnetna bolezen dihal. Protivnetno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi velja za najbolj učinkovito zdravljenje zmerne in hude kronične astme pri odraslih in otrocih. Edina omejitev za njihovo uporabo so stranski učinki. Z našo raziskavo smo poskusili ugotoviti, ali ima redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek. Ocenjevali smo pogostost in težo okužb dihal pri otrocih z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, v primerjavi z otroki z astmo, ki se z njimi ne zdravijo. Naša hipoteza je bila, da ima redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek. Otroci z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imajo pogostejše in težje okužbe dihal kot otroci z astmo, ki se z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne zdravijo redno.

Raziskava je bila prospektivna in je trajala eno leto. V raziskavo je bilo vključenih 20 otrok z blago in zmerno astmo, starih od 7 let 0 mesecev do 14 let 11 mesecev (povprečna starost 9 let 4 meseci), 7 deklic, 13 dečkov. Razporejeni so bili v dve skupini (n = 10). Ena skupina je bila redno zdravljen z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (flutikazon propionat), druga ne. Zaradi moralnih, etičnih in strokovnih načel preiskovancev nismo mogli uvrstiti v skupine naključno. Otroci so, ob pomoči staršev, v dnevnik beležili simptome okužbe dihal in astme ter merili največjo hitrost pretoka zraka pri izdihu in telesno

**Abstract.** Asthma is a chronic inflammatory respiratory disease. Anti-inflammatory therapy with inhaled glucocorticosteroids is considered the most effective long-term therapy for moderate and severe forms of chronic asthma. Side-effects constitute the only limitation of this therapy. The purpose of our study was to find out whether long-term administration of inhaled glucocorticosteroids for asthma has an immunosuppressive side effect. We studied the frequency and severity of respiratory infections in asthmatic children treated with long-term inhaled glucocorticosteroids and in children with asthma receiving no such therapy. Our hypothesis was that long-term therapy with inhaled glucocorticosteroids for asthma has an immunosuppressive side effect and that asthmatic children given long-term therapy with inhaled glucocorticosteroids suffer more frequent and more severe respiratory infections than children with asthma receiving no such medication.

This one-year prospective study included 20 children with mild and moderate asthma, aged 7 years 0 months to 14 years 11 months (average 9 years, 4 months). There were 7 girls and 13 boys. The children were divided into two groups (n = 10): one group receiving long-term therapy with inhaled glucocorticosteroids (fluticasone propionate) and another group given no such therapy. Because of moral, ethical and medical principles a non-random grouping of children was used in this study. The children, helped by their parents, kept a diary of symptoms

\*Objavljeno delo je bilo nagrajeno s Prešernovo nagrado za študente v letu 1998.

\*\*Primož Kotnik, štud. med., SPS Pediatrična klinika, Vrazov trg 1, 1000 Ljubljana.

temperaturo. Ob pojavljanju simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal so se oglasili v pulmoški ambulanti Pediatrične klinike. Tu smo ocenili prisotnost okužbe dihal in njeno težo.

Otroci z astmo, v skupini, ki ni bila redno zdravljena z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, so imeli okužbo dihal skupaj 26-krat (mediana 2,5 okužbe dihal/preiskovanja/leto), okužbe dihal so skupno trajale 207 dni (mediana 6 dni/okužbo dihal) in so bile 9-krat ocenjene s težavnostno stopnjo 1, 13-krat s stopnjo 2 in 4-krat s stopnjo 3. Otroci z astmo, v skupini, ki je bila redno zdravljena z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, pa so imeli okužbo dihal skupaj 27-krat (mediana 3 okužbe dihal/preiskovanja/leto), okužbe dihal so skupno trajale 198 dni (mediana 7 dni/okužbo dihal) in so bile 12-krat ocenjene s težavnostno stopnjo 1, 13-krat s stopnjo 2 in 2-krat s stopnjo 3. Skupini preiskovanih otrok se med seboj za nobenega od opazovanih parametrov ne razlikujeta statistično značilno, kar smo ugotovili z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov ( $p > 0,05$ ).

Na osnovi rezultatov naše raziskave ne moremo trditi, da redno zdravljenje z majhnimi odmerki (200  $\mu\text{g}$ /dan) inhalacijskih glukokortikosteroidov (flutikazon propionat) vpliva na povečanje pogostosti in teže okužb dihal pri otrocih z astmo. Ne moremo torej trditi, da ima klinično pomemben imunosupresivni stranski učinek.

and clinical signs of respiratory infection and asthma, and measured their peak expiratory flow rate and body temperature. In the event of occurrence of symptoms and clinical signs of respiratory infection, they were asked to visit the out-patient clinic for pulmonary diseases, Department of Paediatrics, for the evaluation of infection. Asthmatic children receiving no long-term therapy with inhaled glucocorticoids had a total of 26 respiratory infections (median- 2.5 respiratory infections/child/year), lasting for a total of 207 days (median- 6 days/respiratory infection), 9 of them were severity grade 1, 13 grade 2, and 4 grade 3. Children with asthma placed on long-term therapy with inhaled glucocorticosteroids had a total of 27 respiratory infections (median- 3 respiratory infections/child/year), lasting for a total of 198 days (median 7 days/respiratory infection), 12 of them severity grade 1, 13 grade 2, and 2 grade 3. There were no statistically significant differences between the two groups in the parameters studied. The Wilcoxon's signed-rang test was used for the statistical analysis ( $p > 0,05$ ).

On the basis of the results of our study we are not able to conclude, that long-term administration of low-dose (200  $\mu\text{g}$ /day) inhaled glucocorticosteroids (fluticasone propionate) increases the frequency and severity of respiratory infections in children with asthma, and hence can't conclude that it has clinically relevant immunosuppressive effects.

---

## Uvod

### Definicija astme

Astma je kronična vnetna bolezen dihal. Patomorfološka osnova astme je vnetje, pri katerem so pomembni predvsem mastociti, eozinofilci in limfociti T. Pri dovzetnih posameznikih povzroči vnetje ponavljajoče se epizode piskanja, težkega dihanja, tiščanja v prsih in kašlja, predvsem ponoči in/ali zgodaj zjutraj. Ti simptomi so navadno povezani z razprostranjeno, vendar spremenljivo zožitvijo dihalnih poti, ki je vsaj delno reverzibilna, bodisi spontano ali po zdravljenju. Posledica vnetja je tudi povečana odzivnost dihal na različne dražljaje (1).

### Etiologija in patogeneza astme

Definicija bolezni zahteva točno opredelitev vzroka, patološkega procesa in prognoze (2). Po definiciji Svetovne zdravstvene organizacije je astma bolezen (1). Vendar astma še nima ugotovljenega vzroka ali vzrokov, morebitnih induktorjev in tudi patogeneza bronhokonstrikcije še ni dorečena. Zato, če smo bolj natančni, astme ne moremo definirati kot bolezen, temveč kot sindrom, ki je definiran kot skupina simptomov (2).

Obstajajo tri hipoteze o patogenezi astme:

- astma je v osnovi alergijski proces. Po vezavi antigena na protitelesa na mastocitih, ki ležijo v bližini gladkih mišic dihalnega epitelija, pride do degranulacije in sproščanja vnetnih mediatorjev. Sledita bronhospazem in edem sluznice dihalnih poti, ki sta značilna za astmo (2, 3),
- nevrogena hipoteza predpostavlja, da je v dihalnih poteh bolnikov z astmo manjše število adrenergičnih receptorjev beta 2 in/ali večja aktivnost parasimpatika kot pri zdravih posameznikih (2, 4),
- miogena hipoteza pravi, da pride pri bolnikih z astmo do migracije gladkih mišic, ki v osnovi ne izvirajo iz dihalnih poti, v sluznico dihalnih poti, kjer reagirajo z gladkimi mišicami in/ali epiteljskimi celicami iz dihalnih poti in tako povzročijo povečano odzivnost dihal (2).

Nobena od hipotez še ni potrjena, niti ovržena. Možno je celo, da so pravilne vse, morda pa obstaja še kak drug način, ki ga te tri hipoteze ne omenjajo.

Astmo glede na navzočnost zunanega alergijskega povzročitelja delimo na:

- ektrinzično:
  - atopijska je oblika astme, pri kateri alergeni sprožijo tvorjenje specifičnih imunoglobulinov razreda E (IgE). Poslabšanja astme sledijo izpostavitvi in vdihavanju teh alergenov. Bolniki imajo povišano koncentracijo skupnih IgE in IgE, specifičnih za posamezen alergen. Kožni testi so pozitivni pri odraslih v 50 %, pri otrocih pa kar v 90 % (5–9);
  - neatopijska; sem sodijo nekatere oblike poklicne astme, pri katerih vdihavanje poklicnih alergenov vodi v pojav simptomov in kliničnih znakov astme. Koncentracija IgE za razliko od ektrinzične atopijske astme ni povišana (5–9);
- intrinzično:
  - pri tej obliki astme pri bolnikih ne najdemo alergijskih sprožilcev astme. Koncentracija IgE ni povišana, kožni testi so negativni (5–9).

Razlikovanje med ektrinzično in intrinzično obliko astme se zdi na podlagi modernih raziskav le arbitrarno in je neuporabno v klinični praksi. Nagnjenost k astmi naj bi bila tako pri ektrinzični kot pri intrinzični astmi povezana s pretirano tvorbo IgE, patološke spremembe dihalnih poti pa vedno posledica delovanja imunskih mediatorjev (5–8). Ektrinzična astma naj bi bila povezana z lažje določljivimi sprožilci imunskega odziva, intrinzična pa s težje določljivimi (7, 8).

Večina raziskovalcev meni, da je astma primarno vnetna bolezen (5–13).

### **Kronično vnetje dihalnih poti**

Ko so raziskovalci v biopsijskih vzorcih, pridobljenih z bronhoskopijo dihal bolnikov z astmo, našli številne vnetne celice v sluznici dihalnih poti, so astmo dokončno povezali s kroničnim vnetjem dihalnih poti (14). Postavili so hipotezo, da interakcija med celicami dihal in vnetnimi celicami vodi v patofiziološke in klinične znake astme (11).

Primarna patomorfološka sprememba naj bi bilo nabiranje limfocitov T pomagalk, podtip 2 (limfociti Th<sub>2</sub>), in eozinofilcev v sluznici dihalnih poti bolnikov z astmo. Limfociti T so primarni regulatorji imunskega odziva. Vzpodbudijo jih alergeni, morda tudi virusi in

avtoantigeni. Limfociti T s citokini delujejo na celični in protitelesni imunski sistem ter na druge vnetne celice (makrofage, eozinofilce, mastocite, nevtrofilce). Pri bolnikih z astmo prevladuje Th<sub>2</sub>-podtip limfocitov T pomagalk, ki z izločanjem limfokinov (IL-4, IL-5, IL-10) pospešujejo alergijsko reakcijo (tvorbo IgE, zorenje eozinofilcev in tkivnih bazofilcev ter razvoj IgE v membrani tkivnih bazofilcev). Na eozinofilce, makrofage, mastocite in nevtrofilce delujejo neposredno tudi alergeni in neimunski dražljaji. Aktivacija vnetnih celic vodi preko izločenih mediatorjev vnetja (histamin, prostaglandini, levkotrieni, dejavniki aktivacije trombocitov) v zgodnjo astmatsko reakcijo (akutna bronhokonstrikcija) in pozno astmatsko reakcijo (bronhialna prevzdražljivost) (6, 13).

### Bronhokonstrikcija

Pri bolnikih z astmo prihaja do akutne ali subakutne zapore dihalnih poti, ki je reverzibilna spontano ali po uporabi bronhodilatatorjev. Pride lahko tudi do kronične zapore, ki kaže le majhno variabilnost od dneva do dneva in lahko traja mesece in leta. Značilna je poudarjena cirkadiana variabilnost zožitve dihalnih poti. Nihanje parametrov pljučnih funkcij (največja hitrost pretoka zraka pri izdihu – angl. *peak expiratory flow rate*, PEF, forsiran ekspiratorni volumen v prvi sekundi – angl. *forced expiratory volumen in first second*, FEV1) presega 10 % normne vrednosti za preiskovanca (referenčna vrednost za starost, višino in spol ali bolnikova največja vrednost). Amplitudo cirkadianih nihanj v veliki meri določa nespecifična bronhialna prevzdražljivost (6, 15, 17).

Do zoženja dihalnih poti pri astmi pride zaradi treh mehanizmov:

- krčenja gladkih mišic bronhov:
  - neposredno učinkovanje vnetnih mediatorjev, izločenih iz vnetnih celic v dihalnih poteh, na gladke mišice bronhov;
  - nevrogeni mehanizmi (vagalni refleks kot posledica deformacije dihalnih poti, ki sledi bronhokonstrikciji, sproženi z vnetnimi mediatorji);
- edema bronhialne sluznice, ki je posledica povečane prepustnosti kapilar in venul za plazemske beljakovine in arteriolodilatacije, nastane torej zaradi povečanega intersticijskega onkotskega tlaka in povečanega kapilarnega hidrostatskega tlaka;
- povečanega izločanja sluzi iz mukoznih celic sluznice dihalnih poti in motene funkcije migetalk bronhialnega epitelijskega (5, 16).

### Prekomerna vzdražljivost dihalnih poti

Prekomerna vzdražljivost dihalnih poti je pozna astmatska reakcija. Je posledica žariščnega propada epitelijskih celic dihalnih poti, do katerega pride zaradi delovanja vnetnih mediatorjev (toksičnih bazičnih beljakovin (eozinofilci), prostih radikalov (levkociti)) in submukoznega edema (dvig epitelijskega od podlage) (5, 6, 16).

Okvara bronhialnega epitelijskega je vzrok za bronhialno prevzdražljivost na naslednje načine:

- izpostavitve receptorjev pljučnega draženja, temu sledi aktivacija vagalnega refleksa in prevladovanja delovanja parasimpatika nad simpatikom v dihalnih poteh;
- okvarjene epitelijske celice izdelujejo vnetne mediatorje;
- zmanjša se nastajanje domnevnega relaksantnega epitelijskega dejavnika;
- olajšan je dostop dražilnih molekul iz svetline bronhusa do mest v sluznici dihal, kjer dražijo (5, 16).

Pri bolnikih z astmo pride do zoženja dihalnih poti (bronhokonstrikcije), če so izpostavljeni:

- specifičnim dejavnikom, za katere so senzibilizirani (alergenom);
- nespecifičnim dejavnikom (histamin, metaholin, ohladitev sluznice, telesni napor). Ob izpostavitvi nespecifičnim dejavnikom pride do bronhokonstrikcije tudi pri takšnih koncentracijah nespecifičnega dejavnika, ki pri zdravih ne bi povzročile bronhokonstrikcije (6).

## Epidemiologija

Astma je bolezen, za katero zboleva 1 do 10 % svetovne populacije (5, 8). Je vodilna kronična bolezen pri otrocih in najpogostejša diagnoza v pediatričnih bolnicah (8). Kar 10 do 15 % otrok v šolski dobi ima diagnozo astme (8, 15, 16). Otroci v šolski dobi izostanejo iz šole zaradi astme povprečno 5–7 šolskih dni/leto/otroka (8). Razmerje v pogostosti astme med dečki in deklicami je 2 : 1.

Astma je edina pogosta in zdravljiva bolezen, katere pogostnost, teža in smrtnost se večajo, tudi in predvsem v razvitih deželah (8, 15, 16). Vzroki povečane pogostnosti so neznani. Menijo, da so pomembni revščina, pripadnost črni rasi, starost matere ob porodu manj kot 20 let, obporodna teža novorojenčka manj kot 2500 g, kajenje matere, majhen dom, veliko število družinskih članov in močna izpostavljenost alergenom v prvih letih življenja (8).

## Klinična slika

Glavni simptomi astme so:

- občutek težkega dihanja – dispneja,
- kašelj,
- piskanje v prsnem košu (6–8, 15, 18).

Simptomi in klinični znaki se značilno pojavljajo epizodično. Najpogosteje sledijo izpostavitvi sprožilcu in/ali ojačevalcu (alergenom, dražečim snovem, zdravilom (aspirin), hladnemu zraku, telesnemu naporu, virusnim okužbam dihal). Pogosto pride do poslabšanja v zgodnjih jutranjih urah (6–8, 15, 18).

Na začetku napada dobi bolnik občutek tiščanja v prsnem košu, pogosto skupaj z neproduktivnim kašljem. Dihanje postane ostrejše, monofono piskanje slišno v vdihu in izdihu. Bolniki so pogosto tahipnoični, tahikardni, z mejno sistolično hipertenzijo (6–8, 15, 17–19).

Z napredovanjem astmatičnega napada postane dihanje vedno tišje, piskanje pa visokofrekventno. Pomožne dihalne mišice (sternokleidomastoidna mišica, interkostalne mišice) postanejo vidno aktivne. Pojavi se paradokсни pulz. Povečana aktivnost dihalnih mišic, razvoj paradoksnega pulza in avskultatorno tišje dihanje so slabi prognostični dejavniki, ki kažejo na to, da je napad astme hujši (7, 8, 18, 19).

Konec epizode je navadno zaznamovan s produktivnim kašljem. Bolnik izkašljuje vlecljiv, obilen, mukozen sputum (7, 18, 19).

Astmo delimo na osnovi ocene simptomov in kliničnih znakov astme, pljučne funkcije in uporabe zdravil na:

- intermitentno (simptomi in klinični znaki astme so prisotni le občasno, med napadi je bolnik zdrav),
- kronično (simptomi in klinični znaki astme so prisotni ves čas, občasno prihaja do poslabšanja) blago, zmerno, hudo (6–8, 18, 19) (preglednica 1).

Preglednica 1. Razdelitev teže kronične astme (blaga, zmerna, huda) na osnovi ocene simptomov in kliničnih znakov astme, pljučne funkcije in uporabe zdravil (18, 19). \*Pretok je ocenjen kot odstotek normne vrednosti. Normna vrednost je referenčna vrednost za starost, višino in spol ali bolnikova največja vrednost. \*\*Povprečno nihanje največje hitrosti pretoka zraka ob izdihu (PEF) v enem do dveh tednih.

Kriteriji	Blaga astma	Zmerna astma	Huda astma
Simptomi in klinični znaki astme	občasni, kratkotrajni, blagi, manj kot 1–2-krat na teden	več kot 2-krat na teden	stalni
Nočna poslabšanja astme	manj kot 1-krat na mesec	več kot 1–2-krat na mesec	pogosti
Dejavnost (fizična in psihična) in spanje	nista moteni	zmanjšani	zelo zmanjšani
Pljučna funkcija			
PEF (največji pretok)*	več od 80 %	60–80 %	manj od 60 %
Dnevno nihanje PEF**	manj od 20 %	20–30 %	več kot 30 %
Pretok po vdihavanju bronhodilatatorja	normalen	normalen	znižan
Uporaba zdravil			
Bronhodilatator	po potrebi, ga ne potrebuje več kot 1–2-krat na teden	po potrebi, ob akutnem poslabšanju, pogosto dolgodelujoči	pogosto dolgodelujoči
Inhalacijski glukokortikosteroidi	ne potrebuje	od majhnih (100–400 µg/dan) do velikih (400–800 µg/dan) odmerkov	zelo veliki odmerki (nad 800 µg)
Oralni glukokortikosteroidi	ne potrebuje	ne potrebuje	redno

## Zdravljenje astme

Ker vzrok/vzroki astme niso znani, tudi vzročno zdravljenje astme ni možno.

Pomembno je ugotoviti sprožilce poslabšanja astme. Znane sprožilce poslabšanja astme je treba odstraniti iz življenjskega okolja. Če sprožilca ni mogoče odstraniti, se mu je treba kar najbolj izogibati. Pogosto to ni mogoče; bolnik je občutljiv za več/veliko sprožilcev, ali pa je sprožilec tako pogost v okolju, da se mu ni mogoče izogniti (6–9, 18, 20).

Zdravljenje astme z zdravili:

- bronhodilatatorji se uporabljajo pri akutnem poslabšanju astme. Za dolgoročno uravnavanje astme niso primerni. Delujejo predvsem na gladko mišičje dihalnih poti:
  - vzbujevalci adrenergičnih receptorjev beta 2 (kratko-, dolgodelujoči),
  - antiholinergiki,
  - kombinacija vzbujevalcev adrenergičnih receptorjev beta 2 in antiholinergikov,
  - metilksantini (kratko-, dolgodelujoči);
- protivnetna zdravila se uporabljajo za dolgoročno uravnavanje astme (redno zdravljenje), nimajo pomembnega učinka ob akutnih poslabšanjih. Preprečujejo razvoj vnetja in pomirjajo razvito vnetje).
  - ketotifen,
  - natrijev kromoglikat,
  - glukokortikosteroidi (inhalacijski, oralni) (6–9, 18, 20).

### Glukokortikosteroidi

**Delovanje glukokortikosteroidov na celični ravni.** Glukokortikosteroidi prodrejo v celico z difuzijo skozi celično membrano. Vežejo se na za glukokortikosteroide specifične znotrajcelične receptorje v celični citoplazmi. Po vezavi se receptorju spremeni konformacija. Poprej neaktivni receptor se aktivira. Kompleks glukokortikosteroid-receptor je hitro prenesen v jedro celice. Sledi vezava na specifično regulatorno mesto na DNA. Vezava kompleksa pospeši ali zavira tvorba specifične beljakovine. Za protivnetni učinek sta predvsem pomembna tvorba lipokortina 1 in adrenergičnih receptorjev beta 2 (20, 21).

**Učinki glukokortikosteroidov.** Glukokortikosteroidi se uporabljajo za dolgoročno zdravljenje astme (redno zdravljenje). Prekinejo razvoj vnetja v dihalnih poteh in razvito vnetje pomirjajo. Delujejo s spodbujanjem tvorbe:

- lipokortina 1, ki zavira fosfolipazo  $A_2$  in tako prepreči tvorbo vseh produktov arahidonske kisline (prostaglandini, levkotrieni, tromboksani). Lipokortin 1 tudi zavira tvorbo trombocite-aktivirajočega dejavnika (PAF) (16, 20);
- adrenergičnih receptorjev beta 2 v tkivu dihalnih poti in obnovijo vzdražnost desenzitiranih. Posledica večjega števila adrenergičnih receptorjev beta 2 je večja občutljivost za krožeče kateholamine (naravne in privzete) (16, 20).

Glukokortikosteroidi imajo tri glavne skupine učinkov:

- na presnovo,
- na tvorbo glukokortikosteroidov,
- protivnetni, imunosupresivni učinek (16).

**Učinki glukokortikosteroidov na presnovo.** Glukokortikosteroidi delujejo na:

- ogljikove hidrate (zmanjšan privzem in uporabo glukoze v celicah, povečana glukoneogeneza);
- beljakovine (povečan katabolizem, zmanjšan anabolizem beljakovin);
- maščobe (permisivni učinek na lipolitične encime in prerazporeditev maščobe) (16, 20).

**Učinki na uravnavanje tvorbe glukokortikosteroidov.** Glukokortikosteroidi delujejo preko negativne povratne zanke zaviralno na hipotalamus (zmanjšano izločanje adenokortikotropin sproščujočega hormona) in sprednjo hipofizo (zmanjšano izločanje adenokortikotropnega hormona). Sledi zmanjšano izločanje glukokortikosteroidov iz nadledvične žleze (16, 20).

**Protivnetni in imunosupresivni učinki glukokortikosteroidov.** Protivnetno, imunosupresivno delujejo glukokortikosteroidi na:

- žilje:
  - zmanjšana vazodilatacija,
  - zmanjšana eksudacija tekočine;
- vnetne celice:
  - zmanjšano število in aktivnost levkocitov na področjih akutnega vnetja,
  - zmanjšana aktivnost mononuklearnih celic, proliferacija krvnih žil, tvorba vezivnega tkiva na področjih kroničnega vnetja, zmanjšana tvorba ustreznih klonov limfocitov T in B, zmanjšana aktivnost limfocitov T, ki izločajo limfokine, v limfatičnih tkivih;
- na vnetne in imunske mediatorje:
  - zmanjšana tvorba in aktivnost številnih citokinov (IL-1–8, TNF- $\gamma$ , GM-CSF) (preglednica 2),
  - zmanjšana tvorba produktov arahidonske kisline (prostaglandini, levkotrieni, tromboksani) in trombocite aktivirajočega dejavnika, zmanjšanje količine komponent komplemента v krvi (16, 20).

Posebno pomembno za bolnike z astmo je protivnetno delovanje glukokortikosteroidov na:

- kemotaktične dejavnike za levkocite (levkotrien B<sub>4</sub>, PAF), posledica je zmanjšan privzem in aktivacija vnetnih celic v dihalnih poteh;
- spazmogene dejavnike (levkotrien C<sub>4</sub> in D<sub>4</sub>);
- vazodilatatorje (prostaglandini E<sub>2</sub> in I<sub>2</sub>),
- zavrt privzem eozinofilcev v dihalne poti, zmanjša odziv eozinofilcev na GM-CSF in zmanjšano izločanje mediatorjev iz eozinofilcev;
- povečana občutljivost adrenergičnih receptorjev beta 2;
- zmanjšana tvorba citokinov (16).

**Stranski učinki glukokortikosteroidov.** Stranski učinki glukokortikosteroidov so še vedno, navkljub njihovi splošni uporabi, predmet razprave na mnogih strokovnih srečanjih in člankov v strokovnih revijah. Skrb zaradi pojavljanja stranskih učinkov je posledica dejstva, da je glukokortikosteroide treba pogosto uporabljati dolgo časa ter da jih pogosto rabijo otroci (10, 11). Zaradi spoznanja, da je vnetje navzoče in zdravljenje z glukokortikosteroidi umestno tudi pri blažjih oblikah astme, se je število bolnikov, ki jih zdravijo z glukokortikosteroidi, še povečalo (14).

Stranski učinki glukokortikosteroidov so odvisni od pripravka, odmerka, pogostnosti in načina uporabe (oralno, inhalacija, parenteralno), uporabe podaljškov za vdihavanje (pri inhalacijskih), splošnega stanja bolnika, dolžine zdravljenja (10).



Preglednica 2. Opis delovanja pomembnejših citokinov, katerih tvorbo in delovanje glukokortikosteroidi zavrejo, kar povzroči protivnetni in imunosupresivni učinek glukokortikosteroidov (16, 22–25). IL – interlevkin.

---

**IL-1:**

- je primarnega pomena pri sproženju imunskega odziva, spodbuja tvorbo in aktivnost limfocitov B in T,
- spodbuja tvorbo drugih citokinov,
- deluje na celice žilnega endotelija, poveča tvorbo dejavnikov, ki privlačijo levkocite na žilno steno,
- uravnava sistemski vnetni odziv (spodbuja tvorbo beljakovin akutne faze, poveča število krvnih nevtrofilcev, povzroča vročino).

**IL-2:**

- spodbuja tvorbo in zorenje limfocitov T,
- spodbuja tvorbo citokinov, ki jih izločajo limfociti T pomagalke, ki nadzorujejo proliferacijo in diferenciacijo limfocitov B.

**IL-3:**

- deluje na pluripotentne hemopoetske celice in pospešuje tvorbo granulocitov, makrofagov, megakariocitov, mastocitov, aktivira eozinofilce.

IL-4 pospešuje tvorbo in zorenje limfocitov B, eozinofilcev, mastocitov.

IL-5 pospešuje tvorbo limfocitov B in eozinofilcev.

**IL-6:**

- pospešuje tvorbo in diferenciacijo limfocitov B,
- aktivira celice kostnega mozga, da tvorijo CSF (angl. *colony stimulating factor*).

IL-7 pospešuje tvorbo progenitorskih celic za limfocite B.

**IL-8:**

- je kemotaktičen za nevtrofilce,
- aktivira makrofage.

**TNF** (iz angl. *tumor necrosis factor*):

- v endotelijskih celicah sproži tvorbo prostaciklinov in adhezivskih molekul,
- pospešuje tvorbo citokinov,
- je kemotaktičen za nevtrofilce in makrofage,
- pospešuje izločanje beljakovin akutne faze.

**GM-CSF** (iz angl. *granulocyte-macrophage stimulating factor*):

- pomemben v hemopoezi,
  - je kemotaktičen za nevtrofilce,
  - aktivira nevtrofilce in makrofage.
- 

V rednem zdravljenju astme uporabljamo oralne in inhalacijske glukokortikosteroide. Našteli bomo njihove lokalne in sistemske stranske učinke.

**Lokalni stranski učinki glukokortikosteroidov.** So najpogostejši pri inhalacijskih glukokortikosteroidih. Omejeni so na zgornja dihala in so posledica odlaganja vdihanih glukokortikosteroidov v orofaringealnem področju (10, 11, 21, 26–29).

Zdravljenje z oralnimi glukokortikosteroidi nima lokalnih stranskih učinkov (10, 11).

Pogostost pojavljanja lokalnih stranskih učinkov inhalacijskih glukokortikosteroidov je odvisna od odmerka, pogostosti uporabe in uporabe podaljška za vdihavanje (10).

Lokalni stranski učinki zdravljenja z glukokortikosteroidi so: hripavost – disfonija, oralna kandidoza, kašelj in draženje grla, okužbe dihal (6–11, 16).

**Hripavost – disfonija.** Je najpogostejši stranski učinek inhalacijskih glukokortikosteroidov. Pojavlja se pri tretjini do polovici bolnikov, ki prejemajo inhalacijske glukokortikosteroide. Najverjetneje je posledica lokalne miopatije laringealne mišice. Je reverzibilna. Ne moremo se ji izogniti z uporabo podaljška za vdihavanje. Odvisna je predvsem od skupne količine vdihanega glukokortikosteroida (6–11, 16, 21, 26–29).

**Oralna kandidoza.** Je manj pogosta od disfonije. Pogostost nastanka se po različnih poročilih giblje med 10 do 75 % bolnikov, ki se zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi. Pogosto se pojavlja predvsem pri starejših in tistih, ki vdihavajo glukokortikosteroide več kot 2-krat dnevno. Oralno kandidozo povezujejo z reverzibilnim, lokalnim zaviranjem imunskega odziva. Pogostost pojavljanja lahko zmanjšamo z uporabo podaljška za vdihavanje in spiranja ust po vdihavanju (6–11, 21, 26–29).

**Kašelj in draženje grla.** Kašelj in draženje grla sta tudi pogosta stranska učinka inhalacijskih glukokortikosteroidov. Sta najverjetneje posledica dodatkov (surfaktantov) razpršilcem, saj se pojavljata le pri teh pripravkih (10, 11, 21).

**Okužbe dihal.** Oralni glukokortikosteroidi delujejo sistemsko, na ves organizem, zato je imunosupresivni stranski učinek sistemski, okužba dihal pa v sklopu sistemske bolezni. Redno zdravljenje astme z oralnimi glukokortikosteroidi je povezano s pogostejšimi, težjimi in oportunističnimi okužbami (16, 27, 28). V literaturi smo zasledili prikaze primerov, ki povezujejo redno zdravljenje astme z oralnimi glukokortikosteroidi s:

- težjim, celo smrtnim potekom okužbe z virusom *Varicella zoster* (30–32);
- oportunističnimi okužbami z *Legionello sp.* in *Pneumocystis carinii* (33).

Okužba dihal kot stranski učinek zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikosteroidi je zaradi lokalnega delovanja inhalacijskih glukokortikosteroidov na dihalne poti uvrščena med lokalne stranske učinke (10, 27). Za razliko od zdravljenja z oralnimi glukokortikosteroidi v literaturi zasledimo trditve, da uporaba inhalacijskih glukokortikosteroidov ne poveča verjetnosti za nastanek okužbe dihal (7, 8, 10, 11, 21, 26, 27). Zasledili pa smo prikaze primerov, ki so povezovali redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi s:

- težjimi okužbami z virusom *Varicella zoster* (34, 35);
- oportunističnimi okužbami s *Pneumocystis carinii* (36).

Nismo zasledili poročil o raziskavah, ki bi izrecno z znanstvenim pristopom dokazale, da pri bolnikih z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, ni pogostejših in težjih okužb dihal.

**Sistemske stranske učinke glukokortikosteroidov.** Sistemske stranske učinke glukokortikosteroidov so posledica navzočnosti glukokortikosteroidov v sistemske krvnem obtoku (11).

Oralno privzeti glukokortikosteroidi se absorbirajo skozi prebavila, vstopijo v portalni krvni obtok, ki jih prenese v jetra, kjer se jih del presnovi. Od tod se s sistemskim krvnim obtokom raznesejo po celem organizmu (16).

Po vdihanju se glukokortikosteroidi odložijo v:

- orofaringealnem področju (90 % vdihanega glukokortikosteroida). Sledi požiranje in absorpcija skozi prebavila v portalni krvni obtok, presnova v jetrih, nato prehod v sistemski krvni obtok (10);
- pljučnem epiteliju (10 % vdihanega glukokortikosteroida), od koder preko pljučnega krvnega obtoka preide v sistemskega (10, 11). Koncentracija glukokortikosteroidov v sistemskem krvnem obtoku je vsota deležev, ki so absorbirani skozi pljučni epitelij in skozi prebavila (10).

Pogostost pojavljanja sistemskih stranskih učinkov inhalacijskih glukokortikosteroidov je odvisna od odmerka, uporabe podaljškov za vdihavanje, izpiranja ust po vdihavanju, mesta vstopa v sistemski krvni obtok (prebavila, dihala), farmakokinetičnih lastnosti zdravila in od individualnega odziva bolnika na glukokortikosteroid (10, 11, 21).

Verjetnost za nastanek sistemskih stranskih učinkov inhalacijskih glukokortikosteroidov močno zmanjšamo z uporabo podaljška za vdihavanje in izpiranjem ust po vdihavanju pripravka (10, 11, 21).

Sistemski stranski učinki zdravljenja z glukokortikosteroidi so: supresija hipotalamo-hipofizo-adrenalne osi, katarakta – siva mrena, stranski učinki na vezivno tkivo, presnova kosti, rast, presnovo, hematološki sistem.

**Supresija hipotalamo-hipofizo-adrenalne osi.** Zdravljenje z glukokortikosteroidi lahko vodi v supresijo hipotalamo-hipofizo-adrenalne osi. Glukokortikosteroidi delujejo zaviralno na ravni hipotalamusa in hipofize. Pride do zmanjšane tvorbe in izločanja adrenokortikotropnega hormona (ACTH). Posledica je zmanjšano spodbujanje nadledvične žleze k tvorbi glukokortikosteroidov. Dolgotrajni supresiji hipotalamo-hipofizo-adrenalne osi sledi atrofija nadledvične žleze (10, 11, 26–29).

Po uporabi glukokortikosteroidov (oralnih in inhalacijskih) lahko pričakujemo zmanjšano tvorbo kortizola. Padeč koncentracije kortizola lahko izmerimo z občutljivimi laboratorijskimi metodami. Le redko pa se padeč koncentracije pokaže tudi klinično kot hipoadrenalizem. Nevarnejša je nenadna popolna prekinitev zdravljenja z glukokortikosteroidi, ki pogosto vodi v klinično izražen hipoadrenalizem (10, 11, 27–29).

V pregledanem slovstvu ni poročil o pomembnejših vplivih glukokortikosteroidov na tvorbo kortizola v nadledvični žlezi pri otrocih (10, 11, 21).

**Stranski učinki na vezivno tkivo.** Glukokortikosteroidi povzročijo strukturne spremembe v dermisu, ki imajo za posledico tanjšanje kože, pojavljanje teleangiektazij, nastanek podplutb in strij (10, 11, 27, 28).

Nekoč so ta stranski učinek pripisoval le glukokortikosteroidom, ki so bili privzeti oralno ali aplicirani na kožo. Zdaj vemo, da ima tudi zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (dolgotrajno, pri večjih odmerkih) ta stranski učinek, in to predvsem pri starejših bolnikih, manj pa pri mlajših (10, 11, 21).

O stranskih učinkih glukokortikosteroidov na vezivno tkivo pri otrocih ni poročil (10, 11, 21).

**Katarakta – siva mrena.** Oralni glukokortikosteroidi značilno povečajo tveganje za nastanek subkapsularne katarakte (10, 11, 21, 26–28).

Danes ni nobenih kazalcev, ki bi opozarjali na povečano tveganje za katarakto pri odraslih ali otrocih, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (10, 11, 21, 27).

**Stranski učinki na presnovo kosti.** Glukokortikosteroidi vodijo v zmanjšanje kostne mase:

- neposredno:
  - zmanjšana tvorba kosti;
- posredno:
  - zmanjšana tvorba spolnih hormonov (povečana resorpcija kosti),
  - zmanjšana absorpcija kalcija (povečana remodelacija kosti),
  - zmanjšana reabsorpcija kalcija v ledvicah (povečana remodelacija kosti) (16).

Oralni glukokortikosteroidi povzročijo klinično pomembno (zlomi reber, vretenc) osteoporozo pri odraslih in otrocih (11, 16, 21, 26–28).

O klinično pomembni osteoporozni kot posledici rednega zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ni poročil (10, 11, 21, 26–28).

**Stranski učinki na rast.** Je zelo pomemben stranski učinek pri otrocih. Redno zdravljenje z oralnimi glukokortikosteroidi ima za posledico zavrtlo telesno rast. Daljše zdravljenje se lahko konča z nižjo telesno višino (10, 11, 16, 27, 28).

Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi z majhnimi odmerki (pod 400 µg/dan) ne vodi v zavrtlo rast. Nasprotno, celo pripomore otrokom z astmo, da normalno rastejo. Zmanjša namreč vpliv astme kot kronične bolezni na rast. Otroci, pri katerih je astma dobro vodena, so telesno bolj aktivni in bolje spiyo. To pa prispeva k večjemu izločanju ravnega hormona in boljši telesni rasti (37). Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi z večjimi odmerki (nad 800 µg/dan) je povezano z zavrtlo telesno rastjo (20, 27).

**Stranski učinki na presnovo.** Oralni glukokortikosteroidi pozročajo hiperglikemijo in po daljši uporabi vodijo v Cushingov sindrom (10, 11, 16).

Inhalacijski glukokortikosteroidi nimajo pomembnega vpliva na koncentracijo glukoze, holesterola in drugih lipidov v krvi (10, 11, 16, 21).

**Stranski učinki na hematološki sistem.** Inhalacijski glukokortikosteroidi zmanjšajo v krvi koncentracijo eozinofilcev in limfocitov ter povečajo koncentracijo levkocitov in nevtrofilcev. Ni znano, ali ima ta učinek tudi klinično pomembne posledice (11).

## Namen raziskave

Astma je kronična vnetna bolezen dihal. Vzrok/vzroki zanjo so še neznani, zato je vzročno zdravljenje nemogoče. Pomembno vlogo v razvoju simptomov in kliničnih znakov astme ima vnetje, kar podpirajo:

- biopsijski vzorci, pridobljeni z bronhoskopijo iz dihalnih poti bolnikov z astmo. Vnetje dihalnih poti je prisotno pri bolnikih s hudo, zmerno in blago obliko astme, tako pri odraslih kot pri otrocih (14);
- redno protivnetno zdravljenje z glukokortikosteroidi je uspešno v zmanjševanju simptomov in kliničnih znakov astme ter v dolgoročnem vodenju astme (6–8, 10, 11, 21).

Astma je zelo pogosta pri otrocih (8). Številni otroci se zato redno zdravijo z glukokortikosteroidi. Zdravljenje z oralnimi glukokortikosteroidi ima mnoge stranske učinek, tudi imunosupresivni učinek (16, 24, 31–34). Vprašanje, ki smo si ga zastavili, je:

- ima redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek?

Da bi ugotovili, ali ima redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek, smo si zastavili naslednja vprašanja. Ali otroci z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi:

- pogosteje zbolijo za okužbo dihal;
- je okužba dihal težja (traja dlje in je težja glede na prisotnosti in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal po protokolu, ki smo ga izdelali) v primerjavi z otroki, ki se z inhalacijskimi glukokortikosteroidi redno ne zdravijo?

## Hipoteza

Redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ima imunosupresivni stranski učinek. Otroci z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imajo pogostejše in težje okužbe dihal kot otroci z astmo, ki se z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne zdravijo redno.

## Metode

Raziskava je bila prospektivna in je trajala eno koledarsko leto (maj 1997–maj 1998). Opravili smo jo na oddelku za pulmologijo Pediatrične klinike v Ljubljani.

## Preiskovanci

Izbrali smo 20 otrok, starih od 7 let 0 mesecev do 14 let 11 mesecev. Povprečna starost je bila 9 let in 4 meseci. Sodelovalo je 7 deklic in 13 dečkov. Pri vseh je bila diagnoza astma ugotovljena na osnovi navodil Smernic za obravnavo bolnika z astmo (38, 39). Vsi preiskovanci so vodeni v pulmološki ambulanti Pediatrične klinike.

Preiskovance smo uvrstili v dve skupini po 10 otrok ( $n = 10$ ). Zaradi moralnih, etičnih in strokovnih načel preiskovancev nismo uvrstili v skupine naključno. V prvi skupini so bili otroci z zmerno astmo, ki so se redno zdravili z inhalacijskimi glukokortikosteroidi

(flutikazon propionat), v drugi skupini pa otroci z blago astmo, ki se niso redno zdravili z inhalacijskimi glukokortikosteroidi niti s kakšno drugo obliko rednega zdravljenja (tabela 1). Nobeden od preiskovancev v obeh skupinah se ni mesec pred začetkom raziskave ali med raziskavo zdravil z oralnimi glukokortikosteroidi.

Tabela 1. Primerjava preiskovancev obeh skupin glede na klinično diagnozo, spol, starost, največja hitrost pretoka zraka pri izdihu (angl. peak expiratory flow rate, PEF), težo, višino in redno zdravljenje. \*PEF in teža/višina, sta ocenjena v percentilih. \*\* Redno zdravljenje z inhalacijskim glukokortikosteroidom flutikazonom propionatom (Fliksotide®).

Skupina preiskovancev	Klinična diagnoza	Spol	Starost	*PEF	*Teža/višina	**Redno zdravljenje
Z rednim protivnetnim zdravljenjem	zmerna kronična astma	4 deklice, 6 dečkov	od 7 let 0 mes. do 13 let 4 mes. (povprečno 8 let 6 mesecev)	7 med 95. in 5., 2 pod 5., 1 nad 95.	10 med 95. in 5.	8 flutikazon propionat 200 µg/dan, 2 flutikazon propionat 100 µg/dan
Brez rednega protivnetnega zdravljenja	blaga kronična astma	3 deklice, 7 dečkov	od 7 let 6 mes. do 14 let 11 mes. (povprečno 10 let in 3 meseci)	7 med 95. in 5., 1 nad 95., 2 pod 5.	8 med 95. in 5., 2 nad 95.	10 brez rednega zdravljenja

Preiskovance in njihove starše smo obvestili o vsebini raziskave in jih seznanili z metodami in namenom dela. V raziskavo smo vključili le tiste otroke, katerih starši so se strinjali s sodelovanjem v raziskavi in z našimi metodami dela. Raziskava ni vplivala na način njihovega zdravljenja. Z našo metodo smo le spremljali potek že določenega načina zdravljenja, otroci bi bili zdravljeni enako, ne glede na to, ali bi v raziskavi sodelovali ali ne.

## Metode dela

Otroci so ob pomoči staršev opazovali svoje zdravstveno stanje. Še posebej so bili pozorni na simptome okužbe dihal, ki smo jih navedli v dnevniku, ki smo ga izdelali za raziskavo in je podoben tistemu, ki ga otroci z astmo tudi navadno izpolnujejo, le da smo ga za raziskavo vsebinsko razširili (18). Svoja opažanja so dnevno vnašali v dnevnik.

Dnevnik je vseboval naslednje rubrike:

- vrednost PEF;
- vrednost telesne temperature;
- simptomi in klinični znaki:
  - splošni simptomi in klinični znaki okužbe: utrujenost, glavobol, vnete očne veznice, povečane bezgavke, mrzlica (40, 41);
  - simptomi in klinični znaki okužbe dihal: izcedek iz nosu, pordelo žrelo, bolečine v žrelu, hripavost, kašelj (40, 41);
  - simptomi in klinični znaki poslabšanja astme: kašelj, tiščanje, piskanje v prsnem košu ponoči, piskanje preko dneva, zmanjšana telesna aktivnost, negativen vpliv nespecifičnih dejavnikov na poslabšanje znakov astme (6–9, 15);

- zdravila, ki so jih prejeli;
- ali so obiskali zdravnika, bili zadržani v bolnišnici;
- komentar.

Svetovali smo jim, da ob poslabšanju zdravstvenega stanja obiščejo pulmološko ambulantno Pediatrične klinike. Takrat smo jih strokovno pregledali. Ocenili smo navzočnost in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal in poslabšanja astme, ki so zapisani v dnevniku.

Simptome in klinične znake smo glede na izraženost razdelili v štiri skupine:

- 0 – simptom/znak ni navzoč,
- 1 – simptom/znak navzoč, a blago izražen,
- 2 – simptom/znak izražen,
- 3 – simptom/znak močno izražen (40).

Ocenjevali smo:

- število okužb dihal,
- težo okužb dihal.

#### **Število okužb dihal.**

Okužbo smo potrdili na podlagi:

- anamneze,
- kliničnega pregleda,
- laboratorijskih preiskav.

Anamnestično nas je predvsem zanimala navzočnost in izraženost simptomov okužbe dihal. Pomembna je bila tudi epidemiološka anamneza, kjer smo spraševali, ali ima kateri od sorojencev, staršev, osebe, ki so bile v stiku z preiskovancem, podobne simptome in klinične znake okužbe dihal.

Ob kliničnem pregledu so nas še posebej zanimali naslednji klinični znaki:

- splošni: zmanjšana telesna aktivnost, znojenje, pordele očne veznice, povečane bezgavke, povišana telesna temperatura (40, 41);
- dihal: izcedek iz nosu, kašelj, pordelo in/ali obloženo žrelo, pordele in/ali povečane in/ali obložene nebnice, pojačan pektoralni fremitus, dodatni avskultatorni zvoki (ostrejša dihanje, poki, piski), dihanje s pomožnimi dihalnimi mišicami (40, 41).

V okviru naše raziskave smo se zanašali predvsem na anamnestično in s klinično sliko potrjeno okužbo dihal. Ker so bili preiskovanci, ki so sodelovali v naši raziskavi, vključeni tudi v raziskavo, ki je preučevala vpliv virusnih okužb dihal na poslabšanje astme pri otrocih, so nam pri potrditvi okužbe pomagali tudi rezultati te raziskave. V okviru te raziskave so namreč otrokom odvzeli bris nosno-žrelnega področja za dokaz povzročitelja okužbe, ki je bil nadalje obdelan na Inštitutu za mikrobiologijo in imunologijo (42).

#### **Teža okužbe dihal.**

Težo okužb smo ocenjevali glede na:

- trajanje okužbe dihal,
- navzočnost in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal.

**Trajanje okužbe dihal.** Za oceno trajanja okužbe smo šteli dneve od pojava do izginotja simptomov in kliničnih znakov okužbe (splošnih, dihal).

**Ocena teže okužbe na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal.** Težo okužbe smo ocenili s štirimi stopnjami od 0 do 3. Stopnja je odvisna od navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe, tako splošnih kot dihal (tabela 2).

Tabela 2. Ocena teže okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe, splošnih in dihal.

Stopnja	Simptomi in klinični znaki okužbe
0	Ni simptomov ali kliničnih znakov okužbe.
1	Izraženi sta zmanjšana telesna aktivnost in utrujenost. Blago izraženi glavobol, bolečina v mišicah, vnete očne veznice, izcedek iz nosu, bolečine v žrelu, pordelo žrelo.
2	Izraženi simptomi in klinični znaki 1. stopnje + povišana telesna temperatura (do 38,5°C), izraženi mrzlica, povečane bezgavke, hripavost, kašelj.
3	Močno izraženi simptomi in klinični znaki 2. stopnje + zapleti okužbe.

## Statistične metode

Rezultate smo prikazali kot:

- pogostost posameznega dogodka (okužbe dihal, težavnostne stopnje okužbe dihal) za posameznika,
- vrednost posameznega dogodka (trajanje okužbe dihal) za posameznika,
- vsoto pogostosti posameznega dogodka za posameznika, za določeno skupino,
- odstotek vsote pogostosti posameznega dogodka za posameznika od vseh dogodkov za določeno skupino,
- mediana posameznih vrednosti za določeno skupino (za oceno srednje vrednosti smo uporabili mediano vrednost, ki zaradi nenormalne porazdelitve rezultatov bolje predstavlja statistično maso kot aritmetična sredina).

Za oceno statističnih značilnosti dveh majhnih ( $n = 10$ ) neodvisnih vzorcev, pri katerih porazdelitev ni normalna, smo uporabili Wilcoxonov test z vsoto rangov in Mann-Whitneyjev test U, ki je alternativna oblika Wilcoxonovega testa z vsoto rangov, ki ga vsebuje računalniški analitični program Quatro pro for Windows, verzija 5.0 (licenca Medicinski razgledi). Vrednost  $p < 0,05$  smo imeli za merilo statistično značilne razlike med skupinama preiskovancev (43, 44).

## Rezultati

V rezultatih prikazujemo: število okužb dihal (tabela 3), trajanje okužbe dihal (tabela 4), oceno teže okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal (tabela 5) pri otrocih, ki so bili redno zdravljeni, in pri tistih, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.



Tabela 3. Število okužb dihal pri otrocih z astmo, ki so bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, in pri tistih, ki niso bili.

Preiskovanec	Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi	
	Brez	Z
1	3	4
2	3	1
3	2	4
4	2	3
5	6	4
6	3	1
7	1	1
8	1	3
9	2	3
10	3	3
<b>Skupaj</b>	<b>26</b>	<b>27</b>
<b>Mediana</b>	<b>2,5</b>	<b>3</b>

Tabela 3 prikazuje pogostost okužb dihal pri obeh skupinah preiskovancev. Za vsakega preiskovanca je zapisano število okužb dihal, ki jih je prebolel med raziskavo, v enem koledarskem letu. Prikazana je vsota okužb dihal posameznih preiskovancev za posamezno skupino in mediana vrednost za posamezno skupino. Statistično značilnost med skupinama preiskovancev smo preverili z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov. Vrednost vsote rangov T po Wilcoxonu je 97, kritična vrednost T (n = 10) je 78–132,  $p > 0,05$ . S 5-odstotnim tveganjem sklepamo, da med skupinama preiskovancev ni statistično značilne razlike glede na pogostost okužbe dihal.

Tabela 4. Trajanje okužbe dihal v dneh pri otrocih z astmo, ki so bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi in pri tistih, ki niso bili.

Preiskovanec	Trajanje	Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi		
		Brez	Mediana	Z
1	4/12/6	6	5/13/15/8	10,5
2	8/14/7	8	8	8
3	4/6	5	4/3/5/6	4,5
4	7/5	6	7/13/5	7
5	3/14/17/9/7/5	8	6/7/7/3	6,5
6	12/14/5	12	4	4
7	5	5	7	7
8	15	15	4/7/5	5
9	6/5	5,5	15/12/5	12
10	5/6/6	6	7/10/7	7
<b>Skupaj</b>	<b>207</b>	<b>198</b>		
<b>Mediana</b>	<b>6</b>	<b>7</b>		

Tabela 4 prikazuje trajanje okužbe dihal (v dnevih) pri obeh skupinah preiskovancev. Za vsakega preiskovanca in za vsako okužbo dihal je zapisano število dni, kolikor je posamezna okužba dihal trajala. Posamezne okužbe dihal pri posameznem preiskovancu so med seboj ločene s stično poševnico (/). Prikazano je skupno število dni, kolikor so trajale okužbe dihal posameznih preiskovancev za posamezno skupino, in mediana vrednost trajanja posamezne okužbe dihal za posamezno skupino. Statistično značilnost med skupinama preiskovancev smo preverili z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov. Vrednost vsote rangov T po Wilcoxonu je 98,5, kritična vrednost T (n = 10) je 78–132,  $p > 0,05$ . S 5-odstotnim tveganjem sklepamo, da med skupinama preiskovancev ni statistično značilne razlike glede na trajanje posamezne okužbe dihal.

Tabela 5. Ocena teže okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal pri otrocih z astmo, ki so bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, in pri tistih, ki niso bili.

Preiskovanec	Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi	
	Brez	Z
1	1/2/2	1/2/3/2
2	2/2/1	1
3	1/1	1/1/1/2
4	2/2	2/2/2
5	1/3/3/3/2/2	1/1/2/1
6	3/2/2	1
7	1	2
8	2	1/1/2
9	2/2	3/2/1
10	1/1/1	2/2/2
<b>Skupaj</b>	<b>1 = 9-krat (35 %)</b> <b>2 = 13-krat (50 %)</b> <b>3 = 4-krat (15 %)</b>	<b>1 = 12-krat (44,5 %)</b> <b>2 = 13-krat (48 %)</b> <b>3 = 2-krat (7,5 %)</b>

Tabela 5 prikazuje oceno okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal pri obeh skupinah preiskovancev. Za vsakega preiskovanca, za vsako okužbo dihal, je zapisana stopnja teže okužbe na osnovi našega protokola, ki je opisan v tabeli 2. Ocene teže posameznih okužb dihal pri posameznem preiskovancu so med seboj ločene s stično poševnico (/). Prikazano je skupno število posamezne težavnostne stopnje za posamezno skupino preiskovancev in odstotek te stopnje od skupnega števila okužb dihal za posamezno skupino. Statistično značilnost med skupinama preiskovancev smo preverili z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov. Vrednost vsote rangov T po Wilcoxonu za stopnjo 1 je 95,5, za stopnjo 2 101 in za stopnjo 3 100, kritična vrednost T (n = 10) je 78–132,  $p < 0,05$ . S 5-odstotnim tveganjem sklepamo, da med skupinama preiskovancev ni statistično značilne razlike glede na oceno teže okužb dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal.

## Razpravljanje

Namen naše raziskave je bil ugotoviti, ali ima redno protivnetno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek. Ocenjevali smo pogostost in težo okužb dihal pri otrocih z astmo, ki se redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, v primerjavi z otroki z astmo, ki se ne zdravijo redno z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ali kakšnim drugim protivnetnim zdravilom.

### O preiskovancih in metodah dela

Redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne vodi v pogostejše in težje okužbe dihal, torej nima imunosupresivnega stranskega učinka (6–8, 10, 11, 16, 21). Da bi potrdili ali ovrgli navedeno trditev, smo naredili prospektivno raziskavo, v okviru katere smo izoblikovali dve skupini preiskovancev. V skupino, ki se je redno zdravila z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, smo uvrstili otroke z zmerno kronično astmo ( $n = 10$ ), v skupino, ki se ni redno zdravila z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, pa otroke z blago kronično astmo ( $n = 10$ ). Otroci z blago kronično astmo naj se po navodilih Smernic za obravnavo bolnika za astmo ne zdravijo redno z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, medtem ko naj se otroci z zmerno kronično astmo redno zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (38, 39, 45). Skupini preiskovancev torej nista bili povsem enaki in zato morda ne povsem primerljivi. Zaradi moralnih, etičnih in strokovnih načel dveh popolnoma enakih skupin za raziskovalne namene nismo bili upravičeni sestaviti. Otrokom, ki za dolgoročno uravnavanje astme potrebujejo redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, tega zdravljenja nismo mogli odvzeti, otrokom, ki po navodilih Smernic za obravnavo bolnika z astmo rednega zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne potrebujejo, pa jim ga nismo mogli vsiliti. Otroke v obeh skupinah je družila klinična diagnoza astma. V njihovih dihalih se je odvijal enak patofiziološki proces (5–12, 14, 21).

Število preiskovancev v naši raziskavi je majhno ( $n = 20$ ), ker je omejeno s številom otrok z astmo, ki se ne zdravijo redno z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, in časom (eno koledarsko leto). Otroke, ki se ne zdravijo redno z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, le izjemoma vodijo v pulmološki ambulantni Pediatrične klinike in jih tako z našim načinom dela v raziskavo nismo mogli vključiti več. Kljub majhnemu številu preiskovancev pa smo poskušali skupine čim bolj uskladiti glede starosti otrok ter razmerja deklic in dečkov.

Preiskovance smo spremljali eno koledarsko leto (maj 97–maj 98) tako, da so bili med raziskavo izpostavljeni vsem sprožilcem poslabšanja astme. Nekateri sprožilci so namreč navzoči v okolju le ob določenem letnem času (5–9). Enoletno spremljanje preiskovancev je relativno dolgo in daje naši raziskavi tudi večjo objektivnost pri oceni rezultatov.

Za uspešnost raziskave je potrebno dobro sodelovanje otrok in njihovih staršev. Otroci z astmo in njihovi starši so zaradi kroničnega poteka bolezni vajeni opazovati svoje zdravje oziroma zdravje svojih otrok, prepoznati simptome in znake poslabšanja astme, pa tudi okužbe dihal. Vsak otrok z astmo vodi dnevnik, v katerega dnevno zapisuje vrednosti PEF, ki si jih izmeri (45). V naš, za raziskavo razširjeni dnevnik, so vpisovali še druge podatke, ki smo jih opazovali.

Ker so otroci z astmo in njihovi starši že navajeni na zdravstvene težave, smo imeli težave s tem, da preiskovanci, ko so opazili simptome okužbe dihal, ki niso bili posebej izraženi, niso vedno obiskali pulmološke ambulante. O domnevni okužbi so nam poročali šele ob redni kontroli v pulmološki ambulanti (3–4-krat/leto). Pri diagnozi okužbe so nam pomagala opažanja, ki so jih zapisovali v dnevnik. Otroci iz skupine, ki so bili redno zdravljeni, tako niso prišli v pulmološko ambulanto v 37 % od vseh okužb za to skupino, otroci iz skupine, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, pa v 35 % od vseh okužb za to skupino. Sodelovanje preiskovancev torej ni omogočalo povsem objektivne ocene pogostosti in teže okužbe dihal. Sodelovanje preiskovancev je bilo v obeh skupinah podobno zavzeto. Menimo, da dejavnik sodelovanja ni odločilno vplival na naše rezultate.

Objektivni meritvi v naši raziskavi sta bili PEF in telesna temperatura. Drugi parametri so bili ocenjeni subjektivno. Iz protokola je bilo mogoče izbrati prisotne simptome in klinične znake okužbe dihal in poslabšanja astme ter jih oceniti po stopnjah z lestvico, ki smo jo izdelali. V pulmološki ambulanti so bili preiskovanci, ki so prišli v primeru poslabšanja zdravja, takoj pregledani. Tu smo simptome in klinične znake ocenjevali le tisti, ki smo bili seznanjeni s protokolom tako, da je bila ocena navzočnosti in teže okužbe čim bolj objektivna.

Rezultatov naše raziskave ne moremo primerjati z rezultati kake druge podobne raziskave, saj poročila o njej navkljub temeljitemu iskanju, nismo našli. Lahko pa jih primerjamo s trditvami v preglednih člankih o stranskih učinkih inhalacijskih glukokortikosteroidov (10, 11, 21, 27, 28, 46).

V nadaljnje raziskave bi veljalo vpeljati tudi skupino otrok, ki nimajo astme. Tako bi lahko rezultate parametrov, s katerimi smo ocenjevali pogostost in težo okužb pri otrocih z astmo bolj neposredno primerjali z zdravo populacijo.

### **Pogostost okužbe dihal**

Otroci z astmo, redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, ne zbolijo pogosteje za okužbo dihal kot otroci z astmo, ki niso redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

Otroci z astmo, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, so preboleli 26 okužb dihal (mediana 2,5 okužbe dihal/preiskovanca/leto), otroci z astmo, ki so bili redno zdravljeni, pa so preboleli 27 okužb dihal (mediana 3 okužbe dihal/preiskovanca/leto). Z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov ugotovljena statistično neznatna razlika v pogostosti okužbe dihal med skupinama preiskovancev ( $p > 0,05$ ) se ujema s trditvami iz literature, da redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi nima za stranski učinek povečane pogostosti okužbe dihal (7, 8, 10, 11, 16, 21).

Zanimivo je, da je število okužb dihal v obeh skupinah preiskovancev tako majhno. V tuji literaturi zasledimo podatek, da otroci v šolski dobi v povprečju na leto prebolijo 9–10 okužb zgornjih dihal, po naši literaturi pa 6–8 (41, 45). Rezultati naše raziskave kažejo, da so bili preiskovanci v obeh skupinah 2–5-krat manj pogosto okuženi. Tudi preiskovanci, ki so najpogosteje obolevali (6 okužb dihal/leto v skupini, ki ni bila redno zdravljena, in 4 okužbe dihal/leto v skupini z rednim zdravljenjem z inhalacijskimi glu-

kokortikosteroidi), niso dosegli povprečnega števila okužb dihal, značilnih za neastmatično populacijo. Da bi preiskovanci okužbe zanemarjali, jih ne opazili ali označili v dnevnik, se nam ne zdi verjetno. Otroci z astmo in njihovi starši so zelo večji spremljanja svojega/njihovega zdravstvenega stanja in zabeležijo že zelo majhne spremembe. Relativno majhno število okužb dihal si zato razlagamo z dobro vodenostjo astme v obeh skupinah preiskovancev. Ker je bila astma dobro vodena, so bili preiskovanci v dobrem splošnem zdravstvenem stanju in to je lahko povečalo odpornost preiskovancev proti povzročiteljem okužbe. Redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi torej ni vodilo v pogostejše okužbe dihal, temveč nasprotno, celo v manjše število okužb dihal.

Na osnovi statistično neznačilne razlike v pogostosti okužb dihal med obema skupinama preiskovancev ne moremo potrditi hipoteze, da imajo inhalacijski glukokortikosteroidi imunosupresiven stranski učinek, ki bi se pokazal s pogostejšimi okužbami dihal pri otrocih z astmo, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

### Trajanje okužbe dihal

Okužba dihal otrok z astmo, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne traja dlje kot okužba dihal otrok z astmo, ki niso redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

Okužbe dihal so v skupini otrok z astmo, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, skupaj trajale 207 dni (mediana 6 dni/okužbo dihal), v skupini, ki je bila redno zdravljena, pa 198 dni (mediana 7 dni/okužbo dihal). Z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov ugotovljena statistično neznačilna razlika v trajanju okužbe dihal med skupinama preiskovancev ( $p > 0,05$ ) se ujema s trditvami iz literature, da redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi nima za stranski učinek težje okužbe dihal (7, 8, 10, 11, 16, 21). Trditve o tem, da redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ne podaljša okužbe dihal ni, je pa trajanje okužbe povezano z njihovo težo (10).

Večina okužb so bile virusne okužbe zgornjih dihal (42). Le-te navadno trajajo 7–14 dni (41, 47). Tako se mediani vrednosti 6 dni za skupino brez rednega zdravljenja z inhalacijskimi glukokortikosteroidi in 7 dni za skupino z rednim zdravljenjem ujemata s spodnjo mejo iz literature. Ocena trajanja okužbe dihal je bila precej težka, predvsem zaradi ocene konca okužbe. Za konec okužbe smo namreč šteli dan, ko so simptomi in klinični znaki okužbe popolnoma prenehali. Ta ocena je bila dostikrat prepuščena preiskovancem in njihovim staršem. Predvidevamo, da otroci in njihovi starši zaradi boljšega počutja niso več tako natančno spremljali zdravstvenega stanja otrok in so morebitne manjše zdravstvene težave podcenjevali. Podatki o trajanju okužbe iz literature temeljijo na natančnejših in bolj kontroliranih raziskovah. Zato je trajanje okužbe v naši raziskavi verjetno podcenjeno. Menimo, da je v obeh skupinah preiskovancev podobno podcenjeno in da to ni vplivalo na neznačilnost. Bi pa veljalo v nadaljnjih študijah natančneje spremljati preiskovance tudi, ko simptomi in klinični znaki okužbe izginevajo.

Na osnovi statistično neznačilne razlike v trajanju okužbe dihal med obema skupinama preiskovancev ne moremo potrditi hipoteze, da imajo inhalacijski glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek, ki bi podaljšal trajanje okužbe dihal pri otrocih z astmo, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

### **Ocena teže okužbe na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal**

Okužba dihal otrok z astmo, ki so bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi ni težja glede na navzočnost in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal po našem protokolu v primerjavi z otroki z astmo, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

Otroci z astmo, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, so imeli okužbo dihal glede na navzočnost in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal 9-krat (35 % vseh okužb dihal za to skupino) ocenjeno s stopnjo 1, 13-krat (50 %) s stopnjo 2 in 4-krat (15 %) s stopnjo 3. Pri otrocih, ki niso bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi je bila ocenjena 12-krat (44,5 % vseh okužb dihal za to skupino) s stopnjo 1, 13-krat (48 %) s stopnjo 2 in 2-krat (7,5 %) s stopnjo 3. Z Wilcoxonovim testom z vsoto rangov ugotovljena statistično neznačilna razlika med skupinama preiskovancev glede ocene teže okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe ( $p > 0,05$ ) se ujema s trditvami iz literature, da okužbe otrok, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, niso težje (7–11, 21). Neposredna primerjava rezultatov sicer ni mogoča, saj članki, ki trdijo, da okužbe niso težje, ne navajajo protokola, s katerim bi lahko ocenjevali težo okužbe dihal niti ne navajajo rezultatov raziskave.

Težo okužbe dihal na osnovi navzočnosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal smo ocenili ob obisku v pulmološki ambulanti. V primeru, da otroci ob domnevni okužbi dihal niso prišli v pulmološko ambulanto (otroci iz skupine, ki je bila redno zdravljenije z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, v 37 % od vseh okužb za to skupino, otroci iz skupine, ki ni bila redno zdravljenja pa v 35 % od vseh okužb za to skupino), je bila okužba potrjena le anamnestično (ob rednem kontrolnem pregledu), pomagala pa so tudi opažanja, zapisana v dnevniku. Okužba dihal je bila takrat ocenjena kot stopnja 1, saj smo menili, da če bolnik ni obiskal zdravnika, okužba ni bila težja. Absolutna vrednost posameznih stopenj okužbe dihal tako zelo verjetno ni povsem točna. Glede na to, da preiskovanci iz obeh skupin v podobnem številu primerov ob domnevni okužbi niso prišli k zdravniku, domnevamo, da to ni vplivalo na statistično ugotovljeno neznačilnost med skupinama preiskovancev. Za nadaljnje raziskave bi veljalo izboljšati nadzor nad preiskovanci. To bi morda dosegli z obiski na domu, ko bi nas preiskovanci, tudi v primeru najmanjših zdravstvenih težav, poklicali po telefonu.

Statistično neznačilna razlika med skupinama preiskovancev glede na oceno teže okužbe na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal govori v prid zavrnitvi hipoteze, da imajo inhalacijski glukokortikosteroidi imunosupresivni stranski učinek, ki bi se klinično pokazal s težjimi oblikami okužbe dihal (večji odstotek vseh okužb dihal bi pripadel višjim težavnostnim stopnjam okužbe dihal, po našem protokolu) pri otrocih z astmo, ki so bili redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

### **Imunosupresivni stranski učinek**

Redno zdravljenje astme z inhalacijskimi glukokortikosteroidi nima imunosupresivnega stranskega učinka pri otrocih z astmo, ki ga prejemajo.

Med skupinama preiskovancev ni statistično značilne razlike za nobenega od parametrov, ki smo jih spremljali (pogostost okužbe dihal, trajanje okužbe dihal, ocena teže glede na navzočnost in izraženost simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal).

Rezultati naše raziskave se ujemajo s trditvami iz literature, da inhalacijski glukokortikosteroidi nimajo imunosupresivnega stranskega učinka (7, 8, 10, 11, 16, 21). Tako smo trditev, ki je temeljila na dolgoletnih naključnih opazovanjih bolnikov, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, potrdili s kontrolirano prospektivno raziskavo.

Flutikazon propionat (Flixotide®), ki ga je uporabljala skupina otrok s protivnetnim zdravljenjem, je inhalacijski glukokortikosteroid z močnim lokalnim delovanjem na dihalne poti. Nima systemskega učinka, ker se le slabo absorbira iz prebavil, absorbirana količina glukokortikosteroida iz pljučnega krvnega obtoka v systemski krvni obtok pa predstavlja le majhen delež celotne vdihane količine (10%) (46, 48). Redno zdravljenje s flutikazon propionatom zato nima systemskih stranskih učinkov glukokortikosteroidov (46, 48). Lokalno, v dihalnih poteh, ima flutikazon propionat zelo močen protivnetni učinek. Ker ima lokalno močan učinek, smo predvidevali, da ima tudi lokalno izrazite stranske učinke. V literaturi omenjeni lokalni stranski učinki flutikazon propionata so disfonija, kandidoza v ustih, draženje grla in kašljanje (10, 11, 16, 46, 48). Ob uporabi je potrebna previdnost pri bolnikih z aktivno ali prekrito obliko pljučne tuberkuloze (46). Pojav kandidoze v ustih, ki je pogost stranski učinek (pri 10–75% bolnikov z astmo, ki se zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi), je povezan z lokalnim imunosupresivnim delovanjem inhalacijskega glukokortikosteroida na orofaringealno področje (10). Zato smo predvidevali, da bi flutikazon propionat lahko deloval lokalno imunosupresivno tudi na dihalne poti.

Odmerek flutikazon propionata, ki so ga preiskovanci prejeli, je bil 200 µg, dva preiskovanca 100 µg/dan. Ta odmerek ustreza 400 µg oziroma 200 µg/dan beklometazon dipropionata, inhalacijskega glukokortikosteroida, ki je najpogosteje naveden kot inhalacijski glukokortikosteroid, pri katerem so opazovali stranske učinke inhalacijskih glukokortikosteroidov (21, 46, 48). Odmerki, pri katerih lahko pričakujemo systemske stranske učinke inhalacijskih glukokortikosteroidov (beklometazon dipropionat), so večji od 800 µg/dan za odrasle in 400 µg/dan za otroke (20, 21). Odmerki nad 800 µg/dan oziroma 400 µg/dan za flutikazon propionat prištevamo med velike odmerke, odmerke pod tega vrednosti pa med majhne. Lokalni stranski učinki se lahko pojavijo že pri manjših odmerkih (20, 21). Odmerki flutikazon propionata, s katerimi so bili redno zdravljeni naši preiskovanci (200 in 2-krat 100 µg/dan), sodijo torej na zgornjo mejo majhnih odmerkov inhalacijskih glukokortikosteroidov. Pri teh odmerkih se stranski učinki inhalacijskih glukokortikosteroidov še naj ne bi pojavljali z večjo pogostostjo. To so odmerki, ki jih prejema večina otrok z astmo, ki se zdravijo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi. Za nadaljnje raziskave stranskih učinkov inhalacijskih glukokortikosteroidov bi zato veljalo izbrati preiskovance, ki prejemajo velike odmerke inhalacijskih glukokortikosteroidov (nad 800 µg/dan beklometazon dipropionata, nad 400 µg/dan flutikazon propionata).

Preiskovanci so za vdihavanje inhalacijskih glukokortikosteroidov uporabljali podaljške za vdihavanje. Po vdihavanju so usta izpirali z vodo. Tako so zmanjšali količino glukokortikosteroida, ki je ostala v orofaringealnem področju, in tako zmanjšali možnost pojava

lokalnih stranskih učinkov v tem področju (disfonija, oralna kandidoza) (10, 11, 21). Ta način dajanja ni zmanjšal verjetnosti za nastanek potencialnega lokalnega imunosupresivnega delovanja na nižje ležeče dihalne poti, temveč ga je celo povečal, saj je tako do nižje ležečih dihalnih poti prišel večji delež vdihanega glukokortikosteroida (10).

Na osnovi rezultatov naše raziskave lahko sklepamo, da redno zdravljenje otrok z astmo z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (flutikazon propionat) z majhnimi odmerki (200 µg/dan) nima klinično opaznega lokalnega imunosupresivnega delovanja na njihove dihalne poti. Poročila primerov iz slovstva, kjer je bil imunosupresivni stranski učinek inhalacijskih glukokortikosteroidov klinično opazen, so verjetno le osamljeni primeri, ali pa diagnoza ni bila ustrezno postavljena (34–36). Morda je bil prisoten še kakšen drug neprepoznan vzrok, ki je povzročil supresijo imunskega sistema, ali pa oportunistični povzročitelj okužbe dihal niso bili ustrezno diagnosticirani.

### Drugi stranski učinki glukokortikosteroidov

Glukokortikosteroidi imajo mnoge stranske učinke (6–8, 10, 11, 16, 21).

V naši raziskavi nismo zasledili nobenega od stranskih učinkov glukokortikosteroidov.

### Zaključki

Na osnovi rezultatov naše raziskave ne moremo trditi, da ima redno zdravljenje z inhalacijskimi glukokortikosteroidi (flutikazon propionat) z majhnimi odmerki (200 µg/dan) klinično opazen imunosupresivni stranski učinek pri otrocih z astmo, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, v primerjavi z otroki z astmo, ki niso redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, ker:

- ne poveča pogostosti okužbe dihal;
- ne podaljša trajanja okužbe dihal;
- ne povzroča težje okužbe dihal na osnovi navzočnosti in izraženosti simptomov in kliničnih znakov okužbe dihal pri otrocih z astmo, ki so redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi, v primerjavi z otroki z astmo, ki niso redno zdravljeni z inhalacijskimi glukokortikosteroidi.

### Zahvala

Za pomoč pri izdelavi raziskovalne naloge se zahvaljujem mentorjema Dori Jeler Kačar, dr. med., in prof. dr. Rajku Kendi, dr. med., asist. dr. Lijani Zaletel Kragelj, dr. med., in mag. Vasiliji Maček, dr. med., pa za dragocene nasvete.

---

### Literatura

1. Global Initiative for Asthma Management and Prevention. NHLBI/WHO Workshop Report, US Department of Health and Human Services. National Institutes of Health, Bethesda, 1995; Pub #95–3659.
2. Leff AR. Future directions in asthma therapy. *Chest* 1997; 111; 2: 61–8.
3. Leff AR. Toward the formulation of a theory of asthma. *Perspect Biol Med* 1990; 33: 292–302.
4. Gold WM. Neurohumoral interactions in airways. *Am Rev Respir Dis* 1977; 115: 127–37.



5. Sketelj J. Bronhialna astma. In: Ribarič S., ed. *Patofiziološka fiziologija-izbrana poglavja*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo, 1995: 169–75.
6. Šuškovič S. Astma. In: Kocijančič A, Mrevlje F., eds. *Interna medicina*. Ljubljana: DZS; 1997. p. 271–7.
7. McFadden ER. Asthma. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al., eds. *Internal medicine*. New York, McGraw-Hill; 1996. p. 1419–26.
8. Ellig EF. Asthma. In: Nelson WE, Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM, et al., eds. *Textbook of Pediatrics*. Philadelphia: Saunders Co.; 1996. p. 628–41.
9. Davies RJ. Respiratory disease. In: Kumar P, Clark M, eds. *Clinical medicine*. London: Balliere Tindall; 1994. p 631–708.
10. Barnes JP. Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 1995; 868–74.
11. Barnes JP, Pedersen S. Efficacy and Safety of Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: S1–S26.
12. Barnes PJ. New concepts in the pathogenesis of bronchial hyperresponsiveness and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 6: 1013–26.
13. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Effector mechanisms of immunoglobulin E-initiated immune reactions. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, eds. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders; 1994. p. 278–92.
14. Djukanović R, Wilson JW, Britten KM, et al. Quantitation of mast cells and eosinophils in the bronchial mucosa of symptomatic atopic asthmatics and healthy control subjects using immunohistochemistry. *Am Rev Respir Dis*, 1990; 139: 1383–9.
15. Štrukelj M. Diagnoza astme pri otrocih. *Med Razgl* 1992: 523–54.
16. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. The endocrine system. In: Rang HP, Dale MM, Ritter JM, eds. *Pharmacology*. Philadelphia: Saunders; 1995. p. 417–51.
17. Štrukelj M. Astma pri otroku-diagnoza, vzgoja, preprečevanje in merjenje delovanja pljuč. In: Kržišnik C., ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije-6*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1994. p. 26–38.
18. Štrukelj M. Ocenjevanje teže in zdravljenje astmatičnih napadov pri otroku. In: Kržišnik C., ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije-6*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1994. p. 39–54.
19. Šuškovič S. Astma. In: Keber D, Fras Z., eds. *Zdravljenje notranjih bolezni (algoritmi odločanja in ukrepanja)*. Ljubljana. Med Razgl; 1993. p. 6-3–6-12.
20. Chung KF, Clark TJH. Corticosteroids. In: Clark THJ, Godfrey S, Lee TH, eds. *Asthma*. London: Chapman & Hall; 1992. p. 416–48.
21. Kamada AK, Szeffler SJ, Martin RJ, Boushey HA, et al. Issues in the use of inhaled glucocorticoids. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1739–48.
22. Kotnik V. Novejši pogledi na nastanek takojšnje preobčutljivosti. In: Kržišnik C, ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije-5*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1994. p. 49–56.
23. Klein J. Lymphokines and their receptors. In: Klein J, ed. *Immunology*. Boston, Oxford, London, Edinburgh, Melbourne: Blackwell Scientific publications; 1993. p. 227–47.
24. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cytokines. In: Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS, eds. *Cellular and molecular immunology*. Philadelphia: Saunders Co.; 1994. p. 239–60.
25. Mims CA, Dimmock NJ, Nash A, Stephen J. The immune Response to Infection. In: Mims CA, Dimmock NJ, Nash A, Stephen J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*. London, San Diego, New York, Boston, Sydney, Tokyo, Toronto: Academic Press; 1997. p. 136–67.
26. Selroos O, Pietinalho A, Lofroos AB, Riska H. Effect of Early vs Late intervention With Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Chest* 1995; 5: 1228–39.
27. Boe J, Skoogh B-E. Is long-term treatment with inhaled steroids in adults hazardous?. *Eur Respir J* 1992; 5: 1037–39.
28. Hollister RJ, Bowyer SL. Adverse Side Effects of Corticosteroids. *Seminars in respiratory medicine* 1987; 4: 400–5.
29. Trigg CJ, Manolitsas ND, Wang J, Calderon MA, et al. Placebo-controlled Immunopathologic Study of Four Months of Inhaled Corticosteroids in Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 17–22.

30. Silk HJ, Guay-Woodford L, Perez-Atayde AR, Geha RS, Broff MD. Fatal varicella in a corticosteroid-dependant asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 81: 47–51.
31. Latner R, Rockoff JB, Demassi J, et al. Fatal varicella in a corticosteroid-dependant asthmatic receiving troleandomycin. *Allergy Proc* 1990; 11: 83–7.
32. Kasper WJ, Howe PM. Fatal varicella after single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J*; 1990: 729–32.
33. Abernathy-Carver KJ, Fan LL, Boguniewicz M, et al. *Legionella* and *Pneumocystis* Pneumonias in asthmatic children on high doses of systemic steroids. *Pediatr Pulmonol.* 1994; 18: 135–8.
34. Nursoy MA, Bakir M, Barlan IB, et al. The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *The pediatric infectious disease journal*; 1997; 1: 74–5.
35. Choong K, Zwaigenbaum L, Onyett H, et al. Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *The pediatric infectious disease journal*; 1995; 14: 809–10.
36. Lilibeth MT, Chin TW. *Pneumocystis carinii* pneumonia associated with inhaled corticosteroids in an immunocompetent child with asthma. *J Pediatr* 1995; 127: 1000–2.
37. Agertoft L, Pedersen S. Effects of long-term treatment with an inhaled corticosteroid on growth and pulmonary function in asthmatic children. *Respiratory Medicine* 1994; 88: 373–81.
38. International consensus report on diagnosis and treatment of asthma. *Eur Respir J*; 1992; 5: 601–41.
39. Furlan J, Kandare F, Kopriva S, Košnik M, Kuhar M, Maček V, Šuškovič S, Šorli J. Smernice za obravnavo bolnika z astmo. *ZV* 1995; 64: 89–106.
40. Jackson GG, Dowling HF, Spiesman IG. Transmission of the common cold to volunteers under controlled conditions. *A. M. A. Archives of internal medicine* 1958; 101: 267–78.
41. Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. Prehľad. In: Marolt-Gomišček M, Radšel-Medvešček A. *Infekcijske bolezni*. Ljubljana: Tagram; 1992. p. 323–6.
42. Jeler-Kačar D. *Virusne okužbe dihal kot sprožilci poslabšanja astme pri otrocih*. Magistrska naloga. Ljubljana: Medicinska fakulteta Univerze Edvarda Kardelja, 1998.
43. Adamič Š. *Temelji biostatistike*; Ljubljana: Medicinska Fakulteta, 1989.
44. Glantz SA. *Primer of biostatistics*. New York: McGraw-Hill international editions, 1992.
45. Štrukelj M. Ocenjevanje in zdravljenje kronične astme pri otroku. In: Kržišnik C., ed. *Izbrana poglavja iz pediatrije-6*. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Katedra za pediatrijo; 1994. p. 39–54.
46. Hoekstra MO, Grol MH, Bouman K, et al. Fluticasone Propionate in Children with Moderate Asthma. *Am Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1039–44.
47. Mims CA, Dimmock NJ, Nash A, Stephen J. Host and Microbial Factors Influencing Susceptibility. In: Mims CA, Dimmock NJ, Nash A, Stephen J. *Mims' Pathogenesis of Infectious Disease*. London, Toronto: Academic Press; 1997. p. 328–56.
48. Barnes NC, Hallett C, Harris AJ. Clinical experience with fluticasone propionate in asthma: a meta-analysis of efficacy and systemic activity compared with budesonide and beclomethasone dipropionate at half the microgram dose or less. *Respiratory medicine* 1998; 92: 95–104.