

UDK 616.248:796

Biljana Vitošević, Katedra za medicinske predmete, Fakultet za Sport i Fizičko vaspitanje, Leposavić, Univerzitet u Prištini,

Radoslav Mitić, Institut za farmakologiju, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica, Univerzitet u Prištini,

Iva Nikolić, Medicinski fakultet, Kosovska Mitrovica –Univerzitet u Prištini

FARMAKOLOŠKI PRISTUP U TRETMANU ASTME–INDUKOVANE VEŽBANJEM

UVOD

Astma-indukovana vežbanjem (engl. exercise-induced asthma, EIA) je poznata kao tranzitorna opstrukcija disajnih puteva odmah nakon jakog vežbanja. Javlja se, kako kod dece i adolescenata, tako i kod elitnih sportista, pri svim nivoima vežbanja. Jaka i naporna vežbanja u kombinaciji sa spoljašnjim faktorima (hladan vazduh, hlor u bazenima) mogu da izazovu prolaznu bronhokonstrikciju kod 70% osoba sa prisutnom astmom, ali i kod onih koji nemaju dijagnostifikovanu astmu. Kriza obično počinje 2-4 minuta posle vežbanja, dostiže vrh nakon 5-10 minuta, i spontano prolazi nakon 20-40 minuta (Bar-Or & Rowland,2005). Ponekad se stanje održava i više od sata, a postoji i kasni odgovor, koji se javlja 4-10 sati posle vežbanja (Laitano & Meyer,2007).

Prevalenca astme-indukovane vežbanjem dostiže 12% kod školske dece i varira u zavisnosti od vrste sporta, tako da je kod skijaša prisutna sa 50%, hokejaša 35%, 17% kod letnjih sportova (Storms, 2003)). Više od 50% sportista iz grupe zimskih sportova pokazuje respiratorne simptome kompatibilne astmi posle vežbanja. Ovi sportisti imaju i neke hronične promene disajnih puteva usled konstantnog udisanja hladnog vazduha za vreme vežbanja.

Mehanizam nastanka astme-indukovane vežbanjem objašnjava se sa dve teorije: teorijom osmolariteta, koja se odnosi na povećani gubitak vode iz respiratornog trakta za vreme vežbanja, i druga, teorija ponovnog zagrevanja, odnosi se na hiperventilacijsko hlađenje površine ćelija disajnih puteva. Posle vežbanja dolazi do ponovnog zagrevanja koje dovodi do dilatacije malih bronhiolarnih sudova duž disajnih puteva, otpuštanju medijatora i pojavi bronhokonstrikcije. Ovde inflamacija nije osnovni patološki mehanizam, kao kod hronične astme, mada je i ovde prisutna u bronhokonstrikciji indukovanoj vežbanjem.

Kliničke manifestacije astme-indukovane vežbanjem uključuju: kašalj, vizing, bol i teskobu u grudima, kratkoću daha, povećanu mukoznu sekreciju. Inicijalna bronhodilatacija se javlja u prvih 6-8 minuta vežbanja i nastavlja se bronhokonstrikcijom, koja počinje oko 3 minuta nakon vežbanja. Bronhokonstrikcija je praćena refraktornim periodom, vremenom kada ponovljeno vežbanje prouzrokuje manje bronhokonstrikcije (Westhuizen, 2009). Dijagnoza se postavlja na osnovu VEF1 (forsirani ekspiratorni volumen u 1.sekundi), PEF (vršni ekspirijumski protok) i spirometrije.

Pri postavljanju dijagnoze važno je znati da nisu svi respiratorni problemi kod sportista vezani za astmu, i da postoji nekoliko diferencijalnih dijagnoza. Jedna od najčešćih je vežbanjem indukovani inspiratorni stridor, koji se javlja za vreme maksimuma vežbanja i prestaje sa njegovim završetkom. Ovo stanje je veoma često kod mladih dobro utreniranih sportistkinja. Pulmonarni edem indukovani plivanjem je takođe jedna od diferencijalnih dijagnoza, javlja se kod dobro utreniranih plivača posle sesije teškog plivanja, kao i arterijska hipoksemija indukovana vežbanjem koja može da se javi kod više od 50% dobro utreniranih sportista (Durand i sar.,2000).

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

β2 agonisti - Najefektniji metod minimiziranja ili prevencije astme-indukovane vežbanjem je upotreba kratko-delujućih β2 agonista, neposredno pre vežbanja. Ovi kratko-delujući agonisti, na primer salbutamol, se koriste kao inicijalna terapija za osobe sa astmom-indukovanom vežbanjem, koje nemaju perzistentnu astmu, a inhalacija kao oblik administracije ima mnogo bolji efekat, nego oralni oblik. Preporučena doza inhaliranog salbutamola je 0,2-0,4 mg, što odgovara dozi od 0,25-0,5 mg terbutalina. Tretman sa dve inhalacije (udaha) oko 15 minuta pre vežbanja izaziva vrh bronhodilatacije za 15-60 minuta i štiti od vežbanjem indukovane bronhokonstrikcije najmanje tri sata u najvećem broju slučajeva (Lee i sar., 2009). Redovna upotreba β2 agonista može smanjiti ekspresiju β2 receptora i dovesti do razvoja tolerancije.

β2 agonisti dugog dejstva, salmeterol i formoterol, su efokasni u zaštiti kod astme-indukovane vežbanjem, a njihovo dejstvo u smanjenju bronhokonstrikcije je dokazano. Međutim, u poslednje vreme se sve više ukazuje na posledice uzimanja β2 agonista i kratkodjelujućih i one dugog dejstva. Dnevna upotreba agonista dugog dejstva, na primer dovodi do smanjenja trajanja njihovih protektivnih efekata. Takođe je prisutan problem sa desenzibilizacijom receptora mastocita, koja dovodi do povećanog otpuštanja medijatora i desenzibilizacije receptora na glatkim mišićima, što može voditi ka povećanoj bronhokonstrikciji (Millward i sar., 2010). U nedostatku detaljnije evidencije, terapija β2 agonistima se i dalje koristi, ali se preporučuje naizmenično uzimanje.

Inhalacioni kortikosteroidi se upotrebljavaju kod osoba koje imaju astmu i kod kojih je ona uzrok refraktorne bronhokonstrikcije posle vežbanja. Oni ne popravljaju nastalu bronhokonstrikciju, već disajnu hiperreaktivnost, i posle nekoliko nedelja ili meseci, smanjuju bronhokonstrikciju u odgovoru na dato vežbanje. U astmi-indukovanoj vežbanjem odgovarajuća doza i trajanje inhalacionih kortikosteroida su još uvek tema razmatranja.

Antagonisti leukotrienskih receptora – imaju protektivnu ulogu i smanjuju simptome u astmi-indukovanoj vežbanjem. U ovu grupu lekova spadaju montelukast i zafirlukast. Posle jedne doze montelukasta, na primer zaštita od astme indukovane vežbanjem, se pojavljuje posle 2 sata, a oporavak posle vežbanja je ubrzan. Dug poluživot montelukasta omogućava dozu jednom dnevno sa zaštitom od bronhokonstrikcije više od 12 sati. Ova terapija je naročito efikasna kod dece u tretmanu astme-

indukovane vežbanjem, kao i kod sportista koji vežbaju nekoliko puta dnevno. Neželjena dejstva su malobrojna. Kod malog broja osoba se javlja Churg-Straussov sindrom, koji se potencira prekidom istovremene primene kortikosteroida (Kemp, 2009).

Stabilizirajući agensi mastocita imaju zaštitnu ulogu u bronhokonstrikciji blokiranjem kalcijumskih kanala mastocita, sprečavajući degranulaciju i otpuštanje histamina. Kromoglikat i njemu sličan nedokromil natrijum, primenjeni profilaktički smanjuju astmatični odgovor i bronhijalnu hiperreaktivnost. Jedna doza je efektivna ukoliko se uzme 15-60 minuta pre napornog fizičkog vežbanja. Može se uzimati i više puta dnevno bez smanjenja efikasnosti i smanjenja tolerancije, što im daje potencijalnu prednost u odnosu na β_2 adrenergičke receptore (Kelly i sar., 2000).

Antagonisti muskarinskih receptora – Ipratropijum može biti efektivan kod nekih osoba sa astmom-indukovanom vežbanjem, mada je manje u upotrebi. Ima malo neželjenih efekata, a verovatno blokadom presinaptičkih muskarinskih M2 autoreceptora sprečava inhibiciju oslobađanja acetilholina (Carlsen&Carlsen, 2002). Može smanjiti sekreciju bronhijalne sluzi i preporuka je da se primenjuje zajedno sa β_2 adrenergičkim agonistima.

Ostale farmakološke opcije - Antagonisti histaminskih H1 receptora nemaju značajniju terapijsku upotrebu, jer su njihovi protektivni efekti individualni. Isto mišljenje važi i za teofilin, čije je osnovno farmakološko dejstvo bronhodilatacija, ali je ipak manje efikasan od β_2 adrenergičkih receptora.

Komparativne studije pokazuju da iako su efekti β_2 agonista efikasniji, stabilizirajući agensi mastocita i antagonisti leukotrienskih receptora mogu se koristiti rutinski bez razvoja tolerancije, brzodelujući su i mogu da se doziraju više puta dnevno, bez neželjenih posledica (Bisgaard, 2000).

S obzirom da je astma-indukovana vežbanjem kompleksan patofiziološki fenomen, tretman je individualni i obično počinje nefarmakološkom terapijom, koja se nadovezuje na uobičajenu farmakološku terapiju. Nefarmakološka terapija uključuje fizičko uvežbavanje, koje se sastoji od zagrevanja pre i perioda hlađenja posle vežbanja, nazalno disanje, izbegavanje hladnog vremena ili alergena iz spoljašnje sredine, upotrebu maske za lice, vlaženje vazduha, kao i dijetarna modifikacija (restrikcija soli, suplementacija).

ZAKLJUČAK

Patofiziologija astme-indukovane vežbanjem je kompleksna, pa je izbor terapije individualan, u zavisnosti od reagovanja same osobe i vrste i trajanja vežbanja. Iako je praksa davanje samo jedne vrste medikamenata, noviji literaturni podaci ukazuju na bolji efekat kombinovane terapije. Odgovarajuća medicinska profilaksa igra važnu ulogu u tretmanu astme-indukovane vežbanjem i smanjuje incidencu bronhokonstrikcije na minimum, što uz edukaciju osoba koje imaju ove problem, omogućava nesmetano bavljenje sportom.

LITERATURA

- Bar-Or, O. & Rowland, T.W. (2005). *Pediatric exercise medicine: from physiological principles to health care application*. Champaign: Human Kinetics.
- Bisgaard, H. (2000). Role of leukotrienes in asthma pathophysiology. *Pediatr Pulmonol*, 30(2), 166-176.
- Carlsen, K.H, Carlsen, K.C.L. (2002). Exercise-induced asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*, 3, 154-160.
- Durand, F., Mucci, P. & Prefaut, C. (2000). Evidence for an inadequate hyperventilation inducing arterial hypoxemia at submaximal exercise in all highly trained endurance athletes. *Med Sci Sports Exerc*, 32, 926-932.
- Kelly, K, Spooner, C.H, Rowe, B.H. (2000). Nedocromil sodium vs. sodium cromoglycate for preventing exercise-induced bronchoconstriction in asthmatic. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD002731.
- Kemp, J.P. (2009). Exercise-induced bronchoconstriction: the effects of monteleukast, a leukotriene receptor antagonist. *Ther Clin Risk Manag*, 5, 923-933.
- Laitano, O., Meyer, F. (2007). Exercise-induced asthma: current aspects and recommendations. *Rev Bras Med Esporte*, 3(1), 58e-61e.
- Lee, S.Y, Lim, H.B, Yin, J, Hong, S.J. (2009). Exercise-induced asthma in children. *Expert Rev Clin Immunol*, 5(2), 193-207.
- Millward, D.T, Tanner, L.G, Brown, M.A. (2010). Treatment options for the management of exercise-induced asthma and bronchoconstriction. *The Physician and Sportsmedicine*, 38(4), 74-80.
- Storms, W.W. (2003). Review of exercise-induced asthma. *Med Sci Sports Exerc*, 35(9), 1464-70.
- Westhuizen, A. (2009). Exercise-induced asthma. *SA Pharmaceutical Journal*, 11, 12-29.

PHARMACOLOGICAL APPROACH IN EXERCISE-INDUCED ASTHMA

Exercise-induced asthma is a transient airflow obstruction, which occurs after the strenuous exercise. It is a complex pathophysiological phenomenon, present in all levels of exercise, from children to professional athletes, so the therapy is specific and individual. Pharmacological therapy involves short-acting β_2 adrenergic agonists, as well as long-acting, mast cell-stabilizing agents, leukotriene receptor antagonists, muscarinic receptor antagonists and inhaled corticosteroids. Although the practice of application only one type of medication, recent literature data indicate a better effect of combined treatment. Appropriate medical prophylaxis and education of athletes plays an important role in the treatment of exercise-induced asthma, because in this way the incidence of bronchoconstriction decrease, reduce symptoms and provides comfortable acting in sport.

Key words: exercise, asthma, pharmacological therapy