

# Astma i depresija

## *Asthma and Depression*

SLAVICA LABOR<sup>1,2</sup>, MARINA LABOR<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Zavod za pulmologiju, Klinički bolnički centar Osijek, <sup>2</sup>Katedra za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Osijek

**SAŽETAK** \_\_\_\_\_ Poznato je da se anksioznost i depresija pojavljuju u bolesnika s astmom i povezani su s lošom kontrolom astme, češćim pogoršanjima i povećanom uporabom zdravstvenih resursa. Sličnost i preklapanje simptoma depresije i nekontrolirane astme čine liječenje astme izazovnijim i složenijim što može dovesti do nedovoljnog dijagnosticiranja i lošijeg liječenja komorbiditeta. Nema jasnih stajališta o tome jesu li osobe s astmom depresivnije od onih bez astme, ima li depresija „aditivni“ štetni učinak na normalno smanjenje kvalitete života povezano s astmom, jesu li subjektivni simptomi astme jače povezani s depresijom nego objektivne mjere, postoje li simptomi depresije koji su češće povezani s astmom, mogu li tuga i depresija uzrokovati respiratorne učinke sukladne pogoršanjima astme, u kojoj mjeri depresija negativno utječe na liječenje astme, je li uporaba kortikosteroida u astmi povezana s depresijom i kako, koje su fizičke, psihološke i socijalne posljedice depresije u astmi te kako liječiti takve bolesnike. Postoji potreba za daljnjim istraživanjima kako bi se razvili standardizirani algoritmi utemeljeni na dokazima kojima bi se usmjerila klinička praksa.

**KLJUČNE RIJEČI:** astma, depresija, kvaliteta života, kontrola bolesti, liječenje

**SUMMARY** \_\_\_\_\_ It has been documented that anxiety and depression are prevalent in patients with asthma and are associated with poor asthma control, greater frequency of exacerbations and increased use of healthcare resources. There are no clear views whether persons with asthma are more depressed than those without asthma; whether depression has an “additive” adverse effect on the normal asthma-related decline of quality of life; whether subjective asthma symptoms are more strongly associated with depression than objective measures; are there any symptoms of depression that are more commonly associated with asthma; can sadness and depression produce respiratory effects consistent with asthma exacerbations; the extent to which depression has an adverse effect on the treatment of asthma; whether corticosteroid use in asthma is associated with depression and how; what are the physical, psychological and social consequences of depression in asthma and how to treat such patients. There is a need for further research in order to develop evidence-based standardized algorithms to guide clinical practice.

**KEY WORDS:** asthma, depression, quality of life, disease control, treatment



### Uvod

Iako vrlo česta bolest, astma je još uvijek nedostavno dijagnosticirana i neodgovarajuće liječena kronična bolest dišnog sustava te kao takva predstavlja značajan globalni zdravstveni problem (1). Prema brojnim istraživanjima, u bolesnika s kroničnim bolestima učestalo se javljaju i psihički poremećaji. U prvom redu to su anksiozni i depresivni poremećaj (2). Iako je funkcionalna povezanost između astme, anksioznosti i depresije poznata već desetljećima, sve veća prevalencija ovih komorbidnih stanja potaknula je zanimanje zdravstvene zajednice. Komorbiditeti između tjelesnih i mentalnih stanja su sve češće pravilo, a vrlo rijetko iznimka te danas više od 34 milijuna odraslih Amerikanaca ima ove dvije bolesti istovremeno (3). Bolesnici s astmom imaju veću prevalenciju anksioznosti i depresije nego opća populacija te čak dvostruko veću vjerojatnost obolijevanja od depresije. Prevalencija depresije u bolesnika s astmom razlikuje se od ispitivanja do ispitivanja i objavljene vrijednosti variraju od 1 % do 45 %. Tom velikom rasponu pridonose različite tehnike uzorkovanja bolesnika u studijama. Većina istraživanja ipak navodi veću učestalost depresije u bolesnika s astmom nego u općoj populaciji, a prema nekim

istraživanjima prevalencija depresije u bolesnika s astmom u Hrvatskoj iznosi 20 – 30 % i češća je u aktivnih pušača (4). Depresija povećava rizik od neuzimanja terapije kao i promjene životnog stila (primjerice, prestanak izbjegavanja alergena), što može dodatno pogoršati kontrolu astme, narušiti svakodnevno funkcioniranje bolesnika i povećati korištenje sredstava zdravstvene zaštite (5, 6). Sličnost i preklapanje simptoma depresije i nekontrolirane astme čine liječenje astme izazovnijim i složenijim što može dovesti do nedovoljnog dijagnosticiranja i lošijeg liječenja (7). Ovakvo složeno preklapanje simptoma u multimorbidnih bolesnika pogoršava prognozu bolesti i dovodi do povećanja komplikacija te fizičkih i psihičkih poremećaja.

### Mehanizmi povezanosti astme i depresije

Mehanizmi koji povezuju depresiju i astmu nisu jasni. Funkcionalni odnos depresije i astme dobro je proučen, ali još uvijek nije točno poznato je li veza uzročna te prethodi li astma, slijedi li ili se pojavljuje istodobno s depresijom (8). Iako je predloženo nekoliko mehanizama, cjelovito objašnjenje odnosa ostaje još uvijek nedostižno. Astma je dugo smatrana psihosomatskom bolešću, a tijekom 1930-ih i 1950-ih godina bila je poznata i kao jedna od „sedam

svetih“ psihosomatskih bolesti. U to vrijeme psihoanalitičari su etiologiju astme opisivali kao psihološku, s liječenjem koje uglavnom uključuje psihoanalizu i druge „lijekove za razgovor“. Piskanje u prsima tada je bilo protumačeno kao djetetov potisnut plač za majkom. Tijekom ranih 1970-ih razumijevanje etiologije i patofiziologije astme je napredovalo te se smanjio naglasak na psihološkoj etiologiji. Tada je, međutim, došlo do porasta morbiditeta i mortaliteta u mnogim zemljama prvog svijeta što je prvenstveno pripisano neprimjerenom korištenju  $\beta$ -agonista bez kortikosteroida. To je dovelo do uskrnuća psihosocijalnih istraživanja koja su povezivala nemedicinske faktore (primjerice, siromašna obitelj, loši obiteljski odnosi, loši odnosi između liječnika i bolesnika te socijalne poteškoće) s astmom. U 1980-ima i 1990-ima sve veće zanimanje dovelo je do niza studija koje su zaključile da psihološki poremećaji negativno utječu na astmu. Danas, kao rezultat dugih biopsihosocijalnih istraživanja, astma se smatra kroničnom bolešću pluća s genetskim i alergijskim podrijetlom koje je pod značajnim utjecajem psihosocijalnih čimbenika.

Neki autori tvrde da astma i depresija dijele patofiziološke putove važne za oba poremećaja. Higijenska hipoteza sugerira da promjena okoliša u industrijaliziranim društvima ograničava izloženost pojedinaca bakterijama i stvara promjene u mikrobiomu organizma, mijenjajući imunoregulaciju i pojačavajući upalni odgovor, ali time i rizik za astmu te depresiju (9, 10). To je značajno pridonijelo razumijevanju patogeneze astme, komorbiditeta i endotipizaciji bolesti. Još jedno moguće objašnjenje za povezanost tih bolesti je fizički i financijski teret astme. Tu tezu podupire podatak o većoj učestalosti klinički značajne depresije u bolesnika s teškom astmom, u usporedbi s blagom do umjerenom astmom (11). Uz to, upalni odgovor povezan s astmom može utjecati na mozak. Istraživanja pokazuju da su proupalni citokini interleukin 1 $\alpha$  i 1 $\beta$  (IL-1 $\alpha$  i IL-1 $\beta$ ), TNF- $\alpha$  i interleukin 6 (IL-6) povezani s razvojem depresije (12). Proupalni citokini ne samo da uzrokuju simptome upale već mogu izazvati i depresiju u bolesnika s fizičkom bolesti, a bez prethodno dokumentiranih psihijatrijskih stanja. To se događa, moguće, već samim učinkom citokina na središnji živčani sustav (CNS), ali i utjecajem citokina na serotonergički neurotransmitterski put (13). Uporaba sistemskih kortikosteroida povezana je i s razvojem psihijatrijskih simptoma, uključujući depresiju (14). Rezultati studija pokazuju da dugotrajno uzimanje kortikosteroida uzrokuje „sindrom koji nalikuje depresiji“. Poznato je da korištenje kortikosteroida pridonosi poboljšanju plućne funkcije i smanjenju simptoma, no čini se da ne pridonosi boljitku mentalnog stanja bolesnika. Genetika bi također mogla biti važan čimbenik. Finska studija o jednojajčanim i dvojajčanim blizancima utvrdila je da je u 64 % slučajeva veza između depresivnih simptoma

i atopijske bolesti bila povezana s obiteljskom anamnezom i drugim genetskim utjecajima (15). Serotonergijski simptomi mogu također igrati ulogu u vezi između astme i depresije. Polimorfizam gena za prijenos serotonina povezan je i s astmom i s depresijom (16). Uz to, trombocitni serotonin utječe na alergijsku upalu dišnih putova (17). Smanjenje volumena hipokampusa, što je česti nalaz u bolesnika s depresijom, također je prijavljen kod bolesnika koji imaju astmu (18).

## Utjecaj depresije na simptome astme i plućnu funkciju

Utjecaj emocionalnih stanja na plućnu funkciju je u astmi intenzivno proučavan. Nedavna otkrića navode da su dišni putovi reaktivni na psihološko stanje bolesnika, da su povezani s nestabilnošću dišnih putova i akutnim pogoršanjima astme. Poznato je i dokazano da pogoršanje psihičkog stanja uzrokuje i pogoršanje astme. Neka istraživanja potvrđuju da je plućna funkcija kod ispitanika s depresijom značajno niža u odnosu na ispitanike bez depresije (4, 19). Iako su simptomi depresije česti, čini se da je plućna funkcija u prosjeku normalna. Neke su studije pokazale porast ukupne rezistencije u dišnim putovima nakon izlaganja depresivnim podražajima. Druge navode da bolesnici s astmom i depresijom imaju viši BMI (indeks tjelesne mase; engl. *Body Mass Index*) i niži FVC (forsirani vitalni kapacitet – maksimalna količina zraka koju možemo udahnuti nakon maksimalnog izdisaja) nego astmatični bolesnici bez depresije. Aktivni pušači imaju češće simptome nego nepušači s astmom, osobito piskanje u prsima. Postoje dokazi da su akutni stres i anksioznost povezani s porastom razine FeNO-a (FeNO – frakcija izdahnutog dušičnog oksida; engl. *Fraction of exhaled nitric oxide*). Za razliku od toga, postoje dokazi i da su prolongirani stres, a osobito depresija, povezani s nižim vrijednostima FeNO testa.

Prema velikom istraživanju u Južnoj Australiji, na 3 010 sudionika ustanovljeno je da bolesnici sa simptomima dispneje, noćnog buđenja te jutarnjim simptomima astme imaju značajno češću prevalenciju depresije (20). Smatra se da, zbog djelomičnog preklapanja simptoma, bolesnici s astmom i psihičkim poremećajem imaju znatno više respiratornih simptoma jer je hiperventilacija poznata kao uobičajeni tjelesni pokazatelj anksioznosti i depresije (4). Ovdje se postavlja pitanje doživljavaju li neki bolesnici simptome astme tako da im s vremenom izazivaju depresiju ili depresija proizlazi jednostavno iz činjenice da je osoba tužna zato što je bolesna. Pojedine studije ukazuju na jaku povezanost između respiratornih simptoma i pokazatelja psihološkog statusa, no negativnu povezanost s plućnom funkcijom (21). Bolesnici s depresijom imaju subjektivno teže simptome i jače izražene tegobe nego što objektivna mjerenja pokazuju (20, 22).

Zna se da je povećana bronhalna hiperreaktivnost povezana s češćim simptomima, a osobito s piskanjem u prsima i dispnejom. Simptomi su također učestaliji u bolesnika s povišenom tjelesnom masom. Ipak, nije moguće znati je li povezanost između psihološkog statusa i respiratornih simptoma učinak anksioznosti i depresije koji izazivaju respiratorne simptome ili je odnos uzroka i posljedice obrnut. Iako se čini logičnim da je teža astma povezana s povećanim rizikom od nastanka depresije, studije su izvijestile o pomalo miješanim rezultatima. U istraživanjima koja su koristila objektivne mjere za težinu astme (tj. dijagnoze kliničara, ispitivanje reaktivnosti dišnih putova), potvrđeno je da je teža astma povezana s depresijom, no postoje i neka istraživanja koja nisu našla tu povezanost. Međutim, dvije studije koje su koristile subjektivne ocjene bolesnika o težini njihove bolesti, našle su značajne povezanosti između težine bolesti i depresivnih simptoma. Jedno od mogućih objašnjenja je da pojedinac vidi vlastitu astmu ozbiljnije nego što je ona objektivno „stvarno teška“. Sve u svemu, istraživanje depresije i plućne funkcije ukazuje na to depresivno ili tužno raspoloženje. Čak i samo onda kada je kratkotrajno i blago, može proizvesti respiratorne učinke koji su u skladu s povećanom hiperreakтивноšću dišnih putova ili egzacerbacijom astme. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se utvrdilo javlja li se ovaj učinak u svakodnevnom životu osoba koje imaju astmu.

## Utjecaj depresije na kontrolu astme

Unatoč dokazima da je kontrola astme ostvariva, 82 % bolesnika s umjerenom do teškom astmom ne uspijeva postići adekvatnu kontrolu nad svojim simptomima (23). Prisutnost uobičajenih komorbiditeta astme poput alergijskog rinitisa, gastroezofagealnog refluksa, poremećaja spavanja, anksioznosti i depresije može povećati upalu, utjecati na dišne putove, komplicirati liječenje i povećati rizik od neuspjeha liječenja. Depresivni poremećaj je neovisno povezan s niskom razinom kontrole astme, osobito u bolesnika ženskog spola, aktivnih pušača te bolesnika s prekomjernom tjelesnom masom, moguće posljedično promjenama u autonomnim ili imunološkim mehanizmima (24). Osim toga, depresija značajno utječe na fizičku ograničenost bolesnika, daleko više nego anksioznost. Takvi bolesnici imaju poremećaj fizikalnog funkcioniranja, percepcije o vlastitoj bolesti i tjelesne ograničenosti (25). Također, rezultati ACT-a (test kontrole astme; engl. *Asthma Control Test*) obrnuto su povezani sa zbrojem bodova HADS ljestvice za anksioznost i depresiju (engl. *Hospital Anxiety and Depression Scale*). Rezultate ACT testa u tih bolesnika moramo interpretirati na odgovarajući način, uzimajući u obzir depresiju (26). Zna se da lošiju kontrolu bolesti imaju bolesnici s teškom astmom koja je ovisna o oralnim kortikosteroidima jer imaju češće prisutnu depresiju, za razliku od bolesnika s umjerenom do

teškom astmom koja nije ovisna o kortikosteroidima. Zanimljiv je podatak da bolesnici s *cough-variant* astmom imaju češće depresiju nego bolesnici s „običnom“ astmom. Ipak, nije pokazano da postoji direktan utjecaj depresije ili anksioznog poremećaja na objektivne parametre kao na bronhalnu hiperreaktivnost (27).

## Utjecaj depresije na kvalitetu života u bolesnika s astmom

Bolesnici s astmom imaju lošiju kvalitetu života, osobito oni koji imaju i depresiju kao komorbiditet i to gotovo 1,5 puta manju nego u bolesnika koji imaju samo astmu. Na to osobito daleko više utječe akutna nego kronična depresija. Podaci o tome u kojem postotku depresija utječe na kvalitetu života u bolesnika s astmom značajno variraju, od 3 % do 56 %. Naravno, kvaliteta života proporcionalno je povezana sa stupnjem težine bolesti, tako da bolesnici s težom astmom imaju lošiju kvalitetu života. Prisutnost depresije pogoršava kvalitetu života, no njezin učinak može biti znatan čak i kod bolesnika s blažom astmom. Astma bilo kojeg stupnja težine može uzrokovati smanjenja fizičkog, psihološkog i društvenog aspekta kvalitete života. Pokazano je da ti bolesnici imaju, prosječno do 10 dana mjesečno, probleme u fizičkom ili psihičkom funkcioniranju. Depresija ima dokazani aditivni učinak na pogoršanje kvalitete života, stoga bolesnici sa slabo kontroliranom astmom, u kombinaciji s anksioznošću i depresijom, imaju značajno lošiju kvalitetu života (21). Tu je potrebno razlučiti koliko se radi o objektivnom, a koliko o subjektivnom pogoršanju kvalitete života. Zasiurno je sama percepcija kvalitete života bolesnika s astmom lošija u slučajevima komorbiditeta s depresijom ili anksioznim poremećajem. Depresivne osobe doživljavaju svoje stanje lošijim, dok su anksiozne osobe sklonije burnoj reakciji već i na manja odstupanja od normalnog stanja. Pokazano je da bolesnici s astmom i anksioznošću osjećaju veći stupanj dispneje u trenucima bronhokonstrikcije (28). Depresivni i anksiozni poremećaji neovisno su povezani s niskom kvalitetom života u bolesnika s astmom (24). Postoji direktna povezanost broja bodova HADS ljestvice s noćnim simptomima i napadima dispneje kako je pokazala skandinavska studija na 2 270 ispitanika. Tom studijom dokazano je da su svi respiratorni simptomi statistički značajno povezani s depresijom i anksioznim poremećajem (29). Zabilježena su značajna ograničenja u svakodnevnim životnim aktivnostima (tjelesno funkcioniranje, emocionalno funkcioniranje, socijalno funkcioniranje), nedostatak energije i vitalnosti, vlastita percepcija zdravlja te ozbiljna ograničavajuća tjelesna bol. Nadalje, bolesnici koji se služe strategijama izbjegavanja suočavanja, tj. ignoriranja izvora stresa, kako bi se nosili sa svojim zdravstvenim problemima, imali su lošiju kvalitetu života povezanu sa zdravljem (7).

Rezultati su to studije González-Freire koja je procjenjivala utjecaj anksioznosti, depresije i strategija izbjegavanja suočavanja na stupanj kontrole astme, kao i na kvalitetu života povezanu sa zdravljem. Zatim, pretili bolesnici s astmom imaju dodatne fizičke komorbiditete i daleko lošiju kvalitetu života nego bolesnici normalne tjelesne mase. Takvi bolesnici češće prijavljuju simptome dispneje, depresije i slabije kontrole bolesti, a što je posredovano većom tjelesnom masom i lošijom kvalitetom života. Veća tjelesna masa povezana je s lošijim liječenjem astme, a time i lošijom kvalitetom života (24). Pokazano je da će se bolesnici s astmom i depresijom manje i lošije pridržavati režima liječenja, u usporedbi s bolesnicima bez depresije (30). Očekivano, lošija kontrola bolesti rezultira i učestalijim hitnim medicinskim intervencijama. Depresija ima takav učinak na niz kroničnih medicinskih stanja, ne samo na astmu.

## Preporuke za liječenje astme uz depresiju kao komorbiditet

Postojeće smjernice za liječenje teške astme naglašavaju važnost rješavanja svih potencijalnih otežavajućih čimbenika, pogotovo komorbiditeta, kod bolesnika koji nisu dobro kontrolirani. Međutim, trenutno postoji veliki jaz između potrebe kliničara za kvalitetnim smjericama i dokaza kako to doista učiniti u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Nedostaju istraživanja koja bi nam ukazala na neke važne činjenice. Nejasno je utječe li uspješno liječenje astme na simptome depresije ili liječenje depresije poboljšava ishode u bolesnika s astmom. Dvije nedavno objavljene studije napravile su pomak u tom smjeru i pokazale obećavajuće rezultate. U studiji s 3 182 bolesnika s umjerenom do teškom nekontroliranom astmom, Sastre i suradnici (31) potvrdili su da nakon 6 mjeseci standardnog liječenja astme prema sadašnjim preporukama ishodi liječenja astme, kao i ishodi liječenja depresije, značajno su poboljšani (ACT zbroj, FEV<sub>1</sub>/forsirani izdisajni volumen u prvoj sekundi, engl. *forced expired volume in 1 second*), simptomi astme i depresije) ako se paralelno liječi i depresija. Nadalje, bolesnici s depresivnim poremećajem, liječeni selektivnim inhibitorom ponovne pohrane serotonina (SSRI) u grupi bolesnika s teškom astmom, pokazali su da liječenje escitalopramom u dozi od 10 mg/dan za 12 tjedana značajno poboljšava ishode astme (ACT zbroj, uzimanje oralnih kortikosteroida), dok su bolesnici imali tek skromno smanjenje depresivnih simptoma (32). Ovi prvi podaci podržavaju potrebu liječenja astme i depresije istovremeno. Jedna od predloženih kombinacija terapije je liječenje depresije i astme istovremeno antidepresivima s antikolinergičkim učinkom, kakav imaju triciklički antidepresivi. Međutim, treba imati na umu da pojedinci moraju biti sposobni „uspješno

tugovati za fizičkim gubitcima, boriti se protiv promjena u samopoštovanju i prevladati socijalnu izolaciju koju bolest može izazvati“. Iz tih razloga, savjetovanje i psihosocijalni aspekti te kognitivno-bihevioralno liječenje, kao i grupno i individualno savjetovanje, moraju biti neizostavni dio liječenja i kao takvi već se kombiniraju s liječenjem astme. Smatra se da će liječenje depresije kod bolesnika s astmom svesti negativne učinke depresije na najmanju moguću mjeru. Znamo da su bolesnici s astmom više fokusirani na svoje emocije i općenito maladaptivne strategije suočavanja, poput izbjegavanja. Zato psihoterapija, poput kognitivno-bihevioralne terapije i savjetovanje, ima učinkovitost, makar ograničenu na poboljšanje ishoda astme (33). Nadalje, uporaba strategija izbjegavanja suočavanja povezana je s lošim pridržavanjem liječenja, što vjerojatno pridonosi dugoročno lošim ishodima (7).

Samokontrola astme može biti vrlo izazovna zbog često komplicirane i teške prirode liječenja. Od pojedinca koji ima astmu očekuje se da izbjegava alergene, redovito uzima lijekove i da sam procijeni i odluči kada su mu potrebne dodatne doze lijekova ili dopunski lijekovi te da uvidi kada je iscrpio svoje mogućnosti i potrebu za dodatnom medicinskom pomoći. Više je faktora koji mogu utjecati na smanjenu suradljivost bolesnika te time imati za posljedicu povećan morbiditet i mortalitet. Depresija, koja ima negativne učinke na kognitivno funkcioniranje, energiju i motivaciju, identificirana je kao jedan od faktora koji može smanjiti učinkovitost samokontrole i liječenja astme. Poznato je da su depresivni bolesnici s kroničnim bolestima tri puta manje suradljivi pri liječenju i da uzimaju manje od 70 % preporučene doze inhalacijskih kortikosteroida. Depresija može ometati liječenje astme na više načina. Prvo, osjećaj beznadnosti povezan s depresijom može dovesti do stanja u kojem bolesnik ne vidi više smisao uzimanja lijekova prema uputama koje je dobio. Drugo, depresija može rezultirati osamljivanjem bolesnika i izolacijom od obitelji i prijatelja koji bi mu mogli ponuditi podršku. Konačno, depresija može biti povezana s poremećajima kognitivnog funkcioniranja (poput rješavanja problema, složenosti izvedbe zadataka, koncentracijom, rasponom pažnje i memorijom) koji su od vitalnog značaja za liječenje. Neki stručnjaci hipotetiziraju o mogućnosti postojanja „povratne petlje“ pri čemu depresija dovodi do nesuradljivosti, a ta nesuradljivost uzrokuje neadekvatno liječenje astme koja se pogoršava te bolesnik posljedično tome tone u još dublju depresiju i tako u krug, još više urušavajući opće stanje i kvalitetu života pojedinca. S druge strane, adekvatno liječenje depresije može povećati suradljivost bolesnika, poboljšati njegovu samokontrolu terapije i poboljšati liječenje te tako uzrokovati smanjenje simptoma astme, pa čak i mortaliteta povezanog s astmom. Sukladno tome liječenje depresije zasigurno će poboljšati kvalitetu života takvih bolesnika. Liječenjem depresije kod

bolesnika s astmom negativni učinci ovog suživota mogu se svesti na najmanju moguću mjeru. Preporuka je redovito provoditi testove probira za psihičke poremećaje kod bolesnika s astmom, zbog visoke prevalencije bolesti kao i problema koje depresija nosi u liječenju astme.

## Zaključak

Povezanost astme i depresije je dokumentirana iako nam sama patofiziologija ove interakcije nije jasna. Znamo da je veza između astme, alergijskih poremećaja i poremećaja mentalnog zdravlja složena i vjerojatno uključuje više bioloških i društvenih modulacijskih čimbenika,

uključujući spol, tjelesnu masu, kvalitetu spavanja, kroničnu bol i upalne modulatore. Štoviše, postaje jasno da astma uključuje brojne komorbiditete i da sadašnjim kliničkim dokazima i smjernicama liječenja nedostaje širina za učinkovito upravljanje za preklapajuća stanja. Sva istraživanja dosad ukazuju na zamršenu međuovisnost simptoma astme, anksioznosti i depresije koji međusobno uzrokuju pogoršanje svakog od tih stanja, stvarajući začarani krug koji, ako se ne prekine, vodi do urušavanja kvalitete života. Odgovarajuće upravljanje višestrukim morbiditetima zahtijevat će nove strategije i predanost multidisciplinarnom, kolaborativnom istraživanju.

## LITERATURA

1. Global initiative for asthma, 2019. Global strategy for asthma management and prevention. Dostupno na: <https://ginasthma.org/>. Datum pristupa: 26. 4. 2021.
2. Bertolote JM, Fleischmann A, De Leo D, Wasserman D. Psychiatric diagnoses and suicide: revisiting the evidence. *Crisis* 2004;25(4):147–55. DOI: 10.1027/0227-5910.25.4.147.
3. Barnett K, Mercer SW, Norbury M, Watt G, Wyke S, Guthrie B. Epidemiology of multimorbidity and implications for health care, research, and medical education: a cross-sectional study. *Lancet* 2012;380(9836):37–43. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60240-2.
4. Labor S, Labor M, Jurić I, Vuksić Z. The prevalence and pulmonary consequences of anxiety and depressive disorders in patients with asthma. *Coll Antropol* 2012;36(2):473–81.
5. Katon W, Lozano P, Russo J, McCauley E, Richardson L, Bush T. The prevalence of DSM-IV anxiety and depressive disorders in youth with asthma compared with controls. *J Adolesc Health* 2007;41(5):455–63. DOI: 10.1016/j.jadohealth.2007.05.023.
6. Richardson LP, Lozano P, Russo J, McCauley E, Bush T, Katon W. Asthma symptom burden: relationship to asthma severity and anxiety and depression symptoms. *Pediatrics* 2006;118(3):1042–51. DOI: 10.1542/peds.2006-0249.
7. González-Freire B, Vázquez I, Pérttega-Díaz S. The Relationship of Psychological Factors and Asthma Control to Health-Related Quality of Life. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(1):197–207. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.07.009.
8. Hasler G, Gergen PJ, Ajdacic V i sur. Asthma and body weight change: a 20-year prospective community study of young adults. *Int J Obes (Lond)* 2006;30(7):1111–8. DOI: 10.1038/sj.ijo.0803215.
9. Umetsu DT, McIntire JJ, Akbari O, Macaubas C, DeKruyff RH. Asthma: an epidemic of dysregulated immunity. *Nat Immunol* 2002;3(8):715–20. DOI: 10.1038/ni0802-715.
10. Rook GA, Raison CL, Lowry CA. Microbiota, immunoregulatory old friends and psychiatric disorders. *Adv Exp Med Biol* 2014;817:319–56. DOI: 10.1007/978-1-4939-0897-4\_15.
11. Amelink M, Hashimoto S, Spinhoven P i sur. Anxiety, depression and personality traits in severe, prednisone-dependent asthma. *Respir Med* 2014;108(3):438–44. DOI: 10.1016/j.rmed.2013.12.012.
12. Voorhees JL, Tarr AJ, Wohleb ES i sur. Prolonged restraint stress increases IL-6, reduces IL-10, and causes persistent depressive-like behavior that is reversed by recombinant IL-10. *PLoS One* 2013;8(3):e58488. DOI: 10.1371/journal.pone.0058488.
13. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008;9(1):46–56. DOI: 10.1038/nrn2297.
14. Brown ES, Chandler PA. Mood and Cognitive Changes During Systemic Corticosteroid Therapy. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry* 2001;3(1):17–21. DOI: 10.4088/pcc.v03n0104.
15. Wamboldt MZ, Hewitt JK, Schmitz S i sur. Familial association between allergic disorders and depression in adult Finnish twins. *Am J Med Genet* 2000;96(2):146–53. DOI: 10.1002/(sici)1096-8628(20000403)96:2<146::aid-ajmg4>3.0.co;2-j.
16. Chen RZ, Zhu M, Wang Ting, Ji YL. [Expression of Serotonin Receptor and Transporter Related Genes of CD4+ T Lymphocytes in Patients with Asthma and Depression]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2016;47(2):222–6.

17. Idzko M, Pitchford S, Page C. Role of platelets in allergic airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2015;135(6):1416–23. DOI: 10.1016/j.jaci.2015.04.028.
18. Carlson SM, Kim J, Khan DA i sur. Hippocampal volume in patients with asthma: Results from the Dallas Heart Study. *J Asthma* 2017;54(1):9–16. DOI: 10.1080/02770903.2016.1186174.
19. Put C, Demedts M, Van Den Bergh O, Demyttenaere K, Verleden G. Asthma symptoms: influence of personality versus clinical status. *Eur Respir J* 1999;13(4):751–6. DOI: 10.1034/j.1399-3003.1999.13d09.x.
20. Goldney RD, Ruffin R, Fisher LJ, Wilson DH. Asthma symptoms associated with depression and lower quality of life: a population survey. *Med J Aust* 2003 5;178(9):437–41. DOI: 10.5694/j.1326-5377.2003.tb05408.x. Erratum in: *Med J Aust* 2003;179(1):17.
21. Di Marco F, Verga M, Santus P i sur. Close correlation between anxiety, depression, and asthma control. *Respir Med* 2010;104(1):22–8. DOI: 10.1016/j.rmed.2009.08.005.
22. Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115(5):408–14. DOI: 10.1016/j.anai.2015.08.007.
23. Marcus P, Arnold RJ, Ekins S i sur; CHARIOT Study Investigators. A retrospective randomized study of asthma control in the US: results of the CHARIOT study. *Curr Med Res Opi* 2008;24(12):3443–52. DOI: 10.1185/03007990802557880.
24. Lavoie KL, Bacon SL, Barone S, Cartier A, Ditto B, Labrecque M. What is worse for asthma control and quality of life: depressive disorders, anxiety disorders, or both? *Chest* 2006;130(4):1039–47. DOI: 10.1378/chest.130.4.1039.
25. Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med* 2019;29(1):37. DOI: 10.1038/s41533-019-0149-3.
26. Wang G, Wang L, Szczepaniak WS i sur. Psychological status in uncontrolled asthma is not related to airway hyperresponsiveness. *J Asthma* 2010;47(1):93–9. DOI: 10.3109/027709000903331119.
27. Li HL, He XL, Liang BM, Zhang HP, Wang Y, Wang G. Anxiety but not depression symptoms are associated with greater perceived dyspnea in asthma during bronchoconstriction. *Allergy Asthma Proc* 2015;36(6):447–57. DOI: 10.2500/aap.2015.36.3897.
28. Leander M, Lampa E, Rask-Andersen A i sur. Impact of anxiety and depression on respiratory symptoms. *Respir Med* 2014;108(11):1594–600. DOI: 10.1016/j.rmed.2014.09.007.
29. Baiardini I, Braido F, Giardini A i sur. Adherence to treatment: assessment of an unmet need in asthma. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2006;16(4):218–23.
30. Mancuso CA, Rincon M, McCulloch CE, Charlson ME. Self-efficacy, depressive symptoms, and patients' expectations predict outcomes in asthma. *Med Care* 2001;39(12):1326–38. DOI: 10.1097/00005650-200112000-00008.
31. Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M, Plaza V; investigators of the CONCORD Study Group. Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2018;6(6):1953–9. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.02.002.
32. Agache I, Akdis CA. Precision medicine and phenotypes, endotypes, genotypes, regiotypes, and theratypes of allergic diseases. *J Clin Invest* 2019;129(4):1493–503. DOI: 10.1172/JCI124611.
33. Yorke J, Fleming S, Shuldham C, Rao H, Smith HE. Nonpharmacological interventions aimed at modifying health and behavioural outcomes for adults with asthma: a critical review. *Clin Exp Allergy* 2015;45(12):1750–64. DOI: 10.1111/cea.12511.



#### ADRESA ZA DOPISIVANJE:

doc. dr. sc. Slavica Labor, dr. med.  
Zavod za pulmologiju  
Klinički bolnički centar Osijek  
Huttlerova 4, 31 000 Osijek  
e-mail: labor.slavica@kbco.hr

#### PRIMLJENO/RECEIVED:

8. travnja 2020./April 8, 2020

#### PRIHVACENO/ACCEPTED:

27. travnja 2021./April 27, 2021

