



Smjernice za liječenje astme Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora i Hrvatskoga torakalnog društva

Asthma management guidelines of the Croatian respiratory society
Croatian Medical Association and the Croatian thoracic society

Sanja Popović-Grle^{1,9}, Žarko Vrbica², Marija Gomerčić Palčić^{3,9} , Ljiljana Bulat Kardum^{4,10}, Sanda Škrinjarić Cincar⁵, Marina Lampalo^{1,11}, Eugenija Basioli Kasap⁶, Suzana Mladinov⁸, Đivo Ljubičić^{7,9}, Neven Miculinić¹, Miroslav Samaržija^{1,9}

¹ Klinika za plućne bolesti Jordanovac, Klinički bolnički centar Zagreb

² Odjel za pulmologiju i imunologiju, Sveučilište u Dubrovniku, Opća bolnica Dubrovnik

³ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

⁴ Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Klinički bolnički centar Rijeka

⁵ Dom zdravlja Osječko-baranjske županije, Medicinski fakultet Sveučilišta u Osijeku

⁶ Odjel za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Opća bolnica Zadar

⁷ Zavod za pulmologiju, Klinička bolnica Dubrava, Zagreb

⁸ Klinika za plućne bolesti, Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu, Klinički bolnički centar Split

⁹ Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

¹⁰ Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

¹¹ Fakultet zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci

Deskriptori

ASTMA – dijagnoza, farmakoterapija;
ANTI-ASTMATICI – terapijska uporaba;
KORTIKOSTEROIDI – terapijska uporaba;
BRONHODILATATORI – terapijska uporaba;
ALBUTEROL – terapijska uporaba;
BIOLOŠKI LIJEKOVI – terapijska uporaba;
VRŠNI EKSPIRACIJSKI PROTOK ZRAKA;
KOMPLIKACIJE U TRUDNOĆI – farmakoterapija;
EDUKACIJA BOLESNIKA; PERSONALIZIRANI PRISTUP;
PRIMARNA ZDRAVSTVENA ZAŠTITA;
SMJERNICE; HRVATSKA

Descriptors

ASTHMA – diagnosis, drug therapy;
ANTI-ASTHMATIC AGENTS – therapeutic use;
ADRENAL CORTEX HORMONES – therapeutic use;
BRONCHODILATOR AGENTS – therapeutic use;
ALBUTEROL – therapeutic use;
BIOLOGICAL PRODUCTS – therapeutic use;
PEAK EXPIRATORY FLOW RATE;
PREGNANCY COMPLICATIONS – drug therapy;
PATIENT EDUCATION AS TOPIC; PRECISION MEDICINE;
PRIMARY HEALTH CARE;
PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; CROATIA

SAŽETAK.

Astma je najčešća plućna bolest, iako s manjim utjecajem na broj izgubljenih godina života zbog preuranjene smrtnosti i godina proživljenih s invaliditetom nego neke druge plućne bolesti, kao što je kronična opstruktivna plućna bolest. Budući da se radi o bolesti s velikim javnozdravstvenim utjecajem na radnu sposobnost i kvalitetu života oboljelih, kao i s potrošnjom značajnih zdravstvenih i finansijskih resursa, potrebno je primijeniti kvalitetno i standardizirano liječenje. Osnova liječenja astme – primjena temeljnoga protuupalnog lijeka s najmanjom dozom koja može održati dobru kontrolu – nije se značajno promijenila u odnosu na posljednje hrvatske smjernice za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih, objavljene prije petnaestak godina. Međutim, u međuvremenu su se u globalnoj strategiji za upravljanje i prevenciju astme dogodile značajne promjene u stavu prema kratkodjelujućem bronhodilatatoru salbutamolu, gdje se on više ne primjenjuje samostalno u akutnom bronhospazmu ili pri pojavi tegoba, bez inhalacijskog glukokortikoida. Također, značajan je napredak postignut u biološkoj terapiji teške astme, prepoznat je značaj izrade osobnog plana liječenja astme, kao i pojava novih mogućnosti liječenja (fiksna trojna terapija), što je uključeno u nove hrvatske smjernice za liječenje astme.

SUMMARY.

Asthma is the most common lung disease, although with a smaller impact on the disability-adjusted life years, which represents the sum of the years of life lost due to premature mortality and the years lived with a disability, than some other lung diseases such as chronic obstructive pulmonary disease. Since it is a disease with a large public health impact on the working ability and quality of life of persons with asthma, as well as the consumption of significant health and financial resources, it is necessary to apply high-quality and standardised treatment. The basis of asthma treatment – the use of a basic antiinflammatory drug with the smallest dose that can maintain good control has not changed significantly compared to the last Croatian guidelines for the diagnosis and treatment of asthma in adults, published about 15 years ago. However, in the meantime, in the global strategy for the management and prevention of asthma, there have been significant changes in the attitude towards the short-acting bronchodilator salbutamol, where it is no longer used alone in acute bronchospasm or when symptoms appear, without an inhaled glucocorticoid. Also, a significant progress has been made in the biological therapy of severe asthma, the importance of creating an asthma action plan has been recognised, as well as the emergence of new treatment options (fixed triple therapy), which is included in the new Croatian asthma treatment guidelines.

1. Uvod

Hrvatsko pulmološko društvo Hrvatskoga liječničkog zbora (HPD HLZ) prihvatilo je globalnu inicijativu za astmu, strategiju GINA-e (engl. *Global Initiative for Asthma*) kao osnovu prevencije, dijagnostike i lije-

Adresa za dopisivanje:

Doc. dr. sc. Marija Gomerčić Palčić, dr. med., <https://orcid.org/0000-0002-6836-4447>
Zavod za pulmologiju, Klinika za unutarnje bolesti, Medicinski fakultet Sveučilište u Zagrebu, KBC Sestre milosrdnice, Vinogradska 29, 10000 Zagreb;
e-pošta: marijagomercic@yahoo.com

Primljeno 13. siječnja 2023., prihvaćeno 27. ožujka 2023.

čenja astme u Republici Hrvatskoj. Posljednja inačica strategije GINA-e (2022. godine) donijela je promjene koje nisu u potpunosti usuglašene s aktualnim opisima svojstava lijekova i smjernicama Hrvatskog zavoda za zdravstveno osiguranje (HZZO) za propisivanje lijekova za liječenje astme te bi njihova primjena mogla dovesti do komplikacija i nesukladnosti u svakodnevnoj praksi. U preporukama GINA-e ističe se kako to nisu smjernice, već strategija koja se može koristiti u izradi pojedinih smjernica. Lokalne smjernice trebaju uvažavati različitosti pojedinih područja, zakonske odredbe i dosadašnja iskustva s liječenjem astme. One moraju biti uporabljive u svakodnevnom praktičnom radu i onih liječnika koji nisu pulmolozi (liječnici obiteljske medicine, internisti, alergolozi i ostali uključeni u zbrinjavanje bolesnika s astmom).

Zbog navedenog je Hrvatsko pulmološko društvo HLZ-a na svojoj godišnjoj skupštini održanoj 10. listopada 2021. imenovalo radnu skupinu za izradu hrvatskih smjernica u sastavu: Žarko Vrbica (koordinator projekta za izradu smjernica), Ljiljana Bulat Kardum, Eugeniya Basioli Kasap, Marija Gomerčić Palčić, Marina Lampalo, Đivo Ljubičić, Neven Miculinić, Suzana Mladinov, Sanja Popović-Grle i Sanda Škrinjarić Cincar. Tijekom izrade smjernica podršku je dalo i Hrvatsko torakalno društvo pod vodstvom akademika Miroslava Samaržije.

Ove smjernice se temelje na osnovnim postavkama strategije GINA-e o potrebi postizanja kontrole astme s najmanjom dozom primijenjenih lijekova kao i naglasku na smanjenju uporabe β_2 -agonista brzog i kratkog djelovanja (SABA, engl. *short-acting β_2 -agonists*) u liječenju astme. No, za razliku od strategije GINA-e, nismo prihvatili podjelu na poželjno liječenje i alternativnu opciju liječenja astme, već zastupamo odabir terapijskog pristupa bolesniku s astmom koji je precizan (prema fenotipu astme) i personaliziran (prema osobinama bolesnika). Kao i u posljednjim hrvatskim smjernicama za dijagnostiku i liječenje astme u odraslih, objavljenim u *Liječničkom vjesniku* prije petnaestak godina, zasebno je izdvojeno liječenje egzacerbacija astme, astme u trudnoći, kao i područje nefarmakoloških mjera, što može doprinijeti postizanju bolje kontrole astme.¹ Međutim, u međuvremenu se dogodio značajan napredak u biološkoj terapiji teške astme, prepoznat je značaj izrade osobnog plana liječenja astme (OPLA), kao i pojava novih mogućnosti liječenja (fiksna trojna terapija), te su učinjene neophodne prilagodbe u dijelu koji nije bio usklađen s legislativom EU-a i odobrenim sažetcima opisa svojstava pojedinih lijekova. Zaključci za koje nismo mogli naći direktnih dokaza u postojećoj literaturi usuglašeni su prema mišljenju i iskustvu članova skupine.

Ovdje prikazane smjernice redovito će se obnavljati sukladno razvoju medicinske spoznaje o liječenju

astme i bit će dostupne na stranicama PD HLZ-a. Izrada ovih smjernica nije financijski potpomognuta.

2. Definicija astme

Astma je heterogena bolest, obično je obilježena kroničnom upalom dišnih putova. Simptomi poput piskanja u prsima, zaduhe, kašlja i pritiska u prsima mijenjaju se u intenzitetu i tijekom vremena skupa s promjenama (varijabilnošću) u ograničenju protoka zraka u dišnim putovima. Ovo ograničenje protoka kasnije može postati trajno.

Premda su obilježja astme, hiperreaktivnost bronha i kronična upala ne moraju nužno biti prisutni, niti su dovoljni za postavljanje dijagnoze astme. Hiperreaktivnost bronha označava pojačano reagiranje dišnih putova na različite podražaje kao što su alergeni, virusna infekcija, hladan zrak, fizički napor te brojni inhalacijski iritansi, uključujući i zagađeni zrak.

Definicija astme mijenjala se tijekom godina, u početku se poistovjećivala samo s bronhospazmom, a kasnije, sve do danas, definicija obvezno obuhvaća kliničke simptome, elemente kronične upale dišnih putova i varijabilnost plućne funkcije.

3. Dijagnoza astme

Dijagnoza astme temelji se na tipičnom obrascu dišnih simptoma i na dokazu promjenjive (varijabilne) opstrukcije dišnih putova. Dijagnozu astme treba razmotriti kada su prisutni tipični simptomi astme: „sviranje u prsima“ (piskanje, zvižduci ili *wheezing*), kratkoća daha (zaduha, dispneja), pritisak u prsištu te kašalj, ali i kada simptomi nisu posve tipični. Ako su prisutne tegobe tipične za astmu uvijek treba razmotriti i druge potencijalne dijagnoze, a ne samo astmu.

Dišni simptomi javljaju se u bolesnika s astmom istodobno, više njih, promjenjivi (varijabilni) su u vremenu i u jačini, a tipično se pogoršavaju noću i rano ujutro. Simptomi mogu biti potaknuti (trigerirani) virusnim ili bakterijskim respiracijskim infektom, izlaganjem alergenima, promjenama vremenskih prilika, poput magle, vlage ili hladnoće, iritansima (duhanski dim, plinovi, jaki mirisi), smijehom ili plačem, tjele vježbom ili nekim lijekovima poput acetil-salicilne kiseline ili nesteroidnih antireumatika. Izolirani kronični kašalj s hiperreaktivnošću bronha predstavlja zasebni entitet – kašljačka astma (engl. *cough-variant asthma*), kada je plućna funkcija uredna, a potvrda varijabilnosti je od dijagnostičkog značaja (uglavnom nespecifičnom bronhoprovokacijom metakolinom). Početak dišnih simptoma u djetinjstvu, anamneza alergijskog rinitisa ili atopijskog dermatitisa te pozitivna obiteljska anamneza za astmu ili alergije dodatno pomažu u dijagnostici astme.

Fizikalni status pluća često je uredan, no nerijetko se čuju bronhalni šumovi – radi se o visokofrekventnim ekspiracijskim zvižducima. Zvižduci (piskanje ili sviranje u prsima, engl. *wheezing*) mogu biti odsutni tijekom egzacerbacije astme zbog izražene opstrukcije dišnih putova („tiha pluća“) kada su prisutni znaci zatajenja disanja. U fizikalnom pregledu dodatno se mogu uočiti i nosni polipi, urtike ili eflorescencije na ekcematoznoj koži, s ekzorijacijama i lihenifikacijom pregiba.

Dokazi promjenjive (varijabilne) opstrukcije dišnih putova dobivaju se mjerenjem plućne funkcije spirometrijom koja služi dodatno i za procjenu težine te praćenje liječenja astme, a njome se mjeri razina i reverzibilnost bronhoopstrukcije. Kriterij bronhoopstrukcije jest sniženje FEV_1 (forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi) ispod 80% od očekivanog, uz snižen omjer $FEV_1/FVC < 0,70$ za odrasle, no bolesnik s astmom ne mora nužno imati prisutnu bronhoopstrukciju. Dokaz reverzibilnosti bronhoopstrukcije (porast $FEV_1 \geq 12\%$ i 200 mL, 15 – 30 minuta nakon udisanja salbutamola 200 – 400 μg) ima dijagnostički značaj. Dodatna sigurnost se postiže ukoliko je porast FEV_1 za 15% i 400 mL. Odsutnost reverzibilnosti ne isključuje astmu. Prije pretrage bronhodilatatori se ne smiju uzimati: β_2 -agonisti brzog i kratkog djelovanja (SABA, engl. *short-acting β_2 -agonists*) ≤ 4 sata prije spirometrije, β_2 agonisti dugog djelovanja (LABA, engl. *long-acting β_2 -agonists*) koji se uzimaju dvaput dnevno ne smiju se uzeti 24 sata prije, te LABA koja se uzima jednom dnevno 36 sati prije spirometrije. U dijagnozi i praćenju astme koristi se i kućno mjerenje dnevne varijabilnosti vršnoga ekspiracijskog protoka zraka (PEF, engl. *peak expiratory flow*). Večernja vrijednost PEF-a $\geq 10\%$ u odnosu na jutarnju vrijednost ($\geq 20\%$ u bolesnika koji uzima bronhodilatator) dostatna je za potvrdu varijabilnosti, najbolje praćeno monitoringom PEF-a tijekom 10 – 14 dana. Varijabilnost PEF-a tijekom monitoringa veća od 30% ukazuje na jaku bronhalnu hiperreaktivnost. Dijagnozu možemo potvrditi i značajnim poboljšanjem plućne funkcije četiri tjedna nakon uvođenja protuupalnog liječenja oralnim kortikosteroidima ili nakon šest tjedana liječenja inhalacijskim glukokortikoidima (IGC, engl. *inhaled glucocorticoids*). U dijagnostici se još koriste nespecifični bronhoprovokacijski testovi (metakolin, histamin, hladan zrak, fizičko opterećenje). Najčešće se koristi metakolinski test u kojemu je dijagnostički značajan pad FEV_1 za $\geq 20\%$. Dodatno, svako značajno poboljšanje plućne funkcije nakon uvođenja temeljnoga protuupalnog lijeka može pomoći u dijagnozi astme koja nije dokazana standardnim testovima. Potrebno je dokumentirati nalaze plućne funkcije kojima smo dijagnosticirali astmu, s rezultatima pretraga (FEV_1 , FEV_1/FVC), provokacijsku koncentraciju (metakoli-

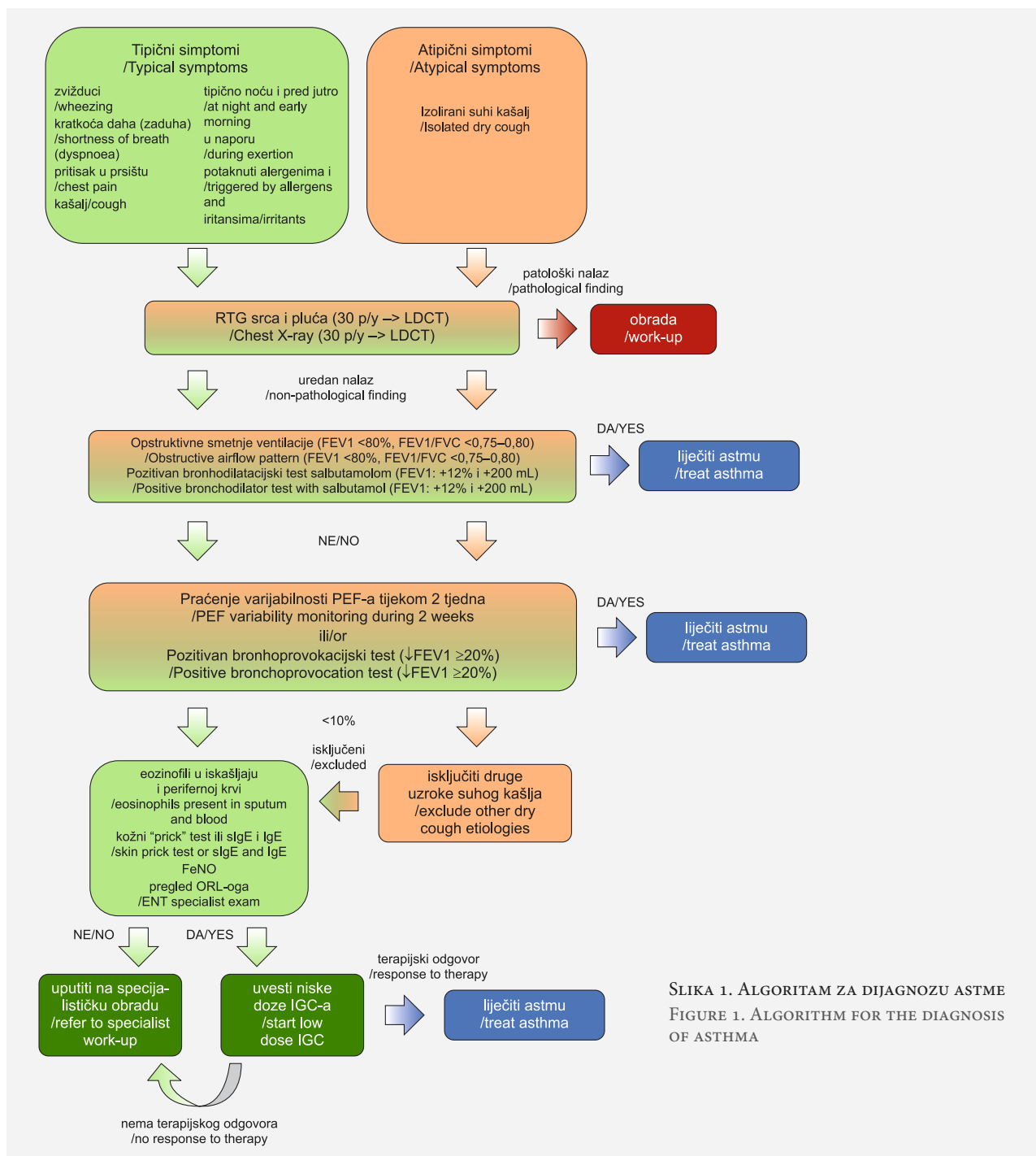
na) koja uzrokuje 20-postotni pad FEV_1 ($PC_{20\%} FEV_1$) ili provokacijsku dozu (metakolina) koja uzrokuje 20-postotni pad FEV_1 ($PD_{20\%} FEV_1$), porast FEV_1 nakon bronhodilatatora, u postotku i apsolutno (+ 12% i + 200 ml). U nekim situacijama reverzibilnost opstrukcije dišnih putova nakon bronhodilatatora ne mora biti prisutna, kao npr. u asimptomatskom razdoblju, tijekom virusne infekcije ili ako je pacijent koristio bronhodilatatore neposredno prije spirometrije.

Prisutnost atopije povećava vjerojatnost da bolesnik s dišnim simptomima ima astmu. Atopijski status može se potvrditi kožnim ubodnim (engl. *skin prick*) testom ili mjerenjem vrijednosti specifičnih imunoglobulina E u serumu (sIgE). Kožni alergološki test ubodnom metodom zlatni je standard za dijagnostiku alergija, niske cijene i visoke osjetljivosti. Mjerenje sIgE-ova nije pouzdanije od kožnih testova, skuplje je i može biti izbor kod nesuradljivih pacijenata, onih s kožnim bolestima ili anamnezom anafilaksije, ali je važan u procjeni indikacije za alergensku imunoterapiju.

FeNO je dijagnostička metoda koja se izvodi slično kao spirometrija. Ovom metodom se mjeri količina dušikovog monoksida (NO) u izdahnutom zraku, a služi za procjenu broja upalnih stanica (eozinofila) u dišnim putovima. FeNO ne može biti jedini alat za postavljanje dijagnoze astme ili njezino isključivanje jer nije povišen u svih bolesnika s astmom, a može biti povišen u drugim stanjima koje karakterizira T2-upala dišnih putova (kao što je rinosinusitis s nosnom polipozom ili bez nje itd.). FeNO ne korelira direktno s razinom eozinofila u krvi i iskašljaju, iako je značajan marker eozinofilne upale u astmi. Navedena metoda je korisna u donošenju kliničke odluke u vezi s pojačanjem terapije u nekontroliranoj astmi, no njena korisnost u smanjenju terapije astme nije utvrđena (razina dokaza A).²

FeNO ima značajno mjesto u procjeni adherencije bolesnika s astmom, jer je visoki FeNO često posljedica neoptimalnog pridržavanja liječenja IGC-om, bilo namjerno ili nenamjerno (razina dokaza B).³

FeNO može biti prognostički čimbenik jer se pokazalo da su povišene vrijednosti FeNO-a dodatni rizični faktor za egzacerbaciju astme u simptomatskih odraslih bolesnika s alergijskom astmom koji uzimaju ICS (razina dokaza A)⁴ (slika 1). Astma se prema stupnju težine definira kao blaga, umjereno teška ili teška astma. Blaga astma je ona koja zahtijeva liječenje u koraku 1, te je uz korištenje IGC-a dobro kontrolirana (nema dnevnih niti noćnih tegoba, nema ograničenja tjelesnih aktivnosti, nema potrebe za SABA-om više od jedanput tjedno, PEF ili FEV_1 su preko 80% od referentnih vrijednosti i nema egzacerbacija astme). Umjereno teška astma zahtijeva liječenje u koraku 2 i 3 da bi bila dobro kontrolirana, dok je teška astma



SLIKA 1. ALGORITAM ZA DIJAGNOZU ASTME
FIGURE 1. ALGORITHM FOR THE DIAGNOSIS OF ASTHMA

ona koja zahtjeva liječenje u koraku 4 i 5 da bi bila dobro kontrolirana ili usprkos tomu i dalje nije dobro kontrolirana.

4. Diferencijalna dijagnoza astme

Kašalj, piskanje, otežano disanje i stezanje u prsima simptomi su karakteristični za astmu, ali mogu biti i simptomi niza drugih bolesti koje zahvaćaju dišni ili druge organske sustave. Neke od ovih bolesti također

mogu uzrokovati opstruktivski poremećaj ventilacije utvrđen spirometrijom.⁵

Piskanje

Piskanje može nastati suženjem bilo kojeg dijela dišnog puta: od nosnica, preko ždrijela, grkljana, dušnika do bronha.

Stridor kao inspiracijski kontinuirani niskofrekventni zvuk koji potječe iz velikoga dišnog puta obično je lako razlikovati.

Piskanje u ekspiriju koje potječe iz velikoga dišnog puta (npr. u sindromu disfunkcije glasnica) često se čuje i bez stetoskopa, ali zvuči prigušeno pri auskultaciji bazalnog dijela prsišta. Međutim, ponekad se ovi zvukovi iz velikih dišnih putova mogu širiti kroz prsište, što otežava razlikovanje od astme. Opstrukcija larinksa, dušnika ili bronha koja zna oponašati astmu jer se čuje kao monofono piskanje ili stridor može biti uzrokovana tumorima, limfadenopatijom, vaskularnim anomalijama, postintubacijskom stenozom, stranim tijelom, granulomatozom s poliangiitisom, tuberkulozom bronha, sarkoidozom, paralizom glasnica ili ozljedom. Simptomi se minimalno, ako uopće, poboljšavaju inhalacijskim bronhodilatatorom. Konvencionalni radiogram prsnih organa obično je rijetko dijagnostičan. Krivulja protok-volumen u spirometriji ima obično karakterističan izgled: kod varijabilne opstrukcije ekstratorakalnog dijela dišnog puta zaravnjen inspiracijski dio krivulje, kod varijabilne opstrukcije intratorakalnog dijela traheje zaravnjen ekspiracijski dio krivulje, a kod fiksne opstrukcije dišnog puta zaravnjen i inspiracijski i ekspiracijski dio krivulje. Strukturne lezije se dokazuju kompjutoriziranom tomografijom (CT), a dinamički CT na kraju udaha i tijekom forsiranog izdaha koristan je u dijagnostici traheobronhomalacije i dinamičkog kolapsa dišnih putova. Zlatni standard za dijagnozu opstrukcije velikoga dišnog puta jest izravna vizualizacija putem bronhoskopije.

Lokalizirano, monofono piskanje uzrokovano npr. karcinomom pluća ili aspiracijom stranog tijela treba razlikovati od astme.

Piskanje je nerijetko simptom srčanog zatajenja jer bronhalnu opstrukciju mogu uzrokovati edem bronhalne sluznice, kompresija bronha edematoznim intersticijem, kompresija bronha distendiranim krvnim žilama i bronhalna hiperreaktivnost. Piskanje, zaduha i kašalj koji se pogoršavaju u naporu i noću mogu biti i simptomi srčanog zatajivanja.

Kronični suhi kašalj

Kronični suhi kašalj kao jedini simptom obično nije uzrokovan astmom, osim kad se radi o „kašljačkoj astmi“ u kojoj su testovi plućne funkcije i radiogram prsnih organa normalni, ali su obično prisutni atopija, hiperreaktivnost i eozinofilna upala dišnih putova. Diferencijalno-dijagnostički u tom slučaju treba uzeti u obzir kronični rinitis, kronični rinosinusitis sa sindromom kašlja zbog bolesti gornjega dišnog puta, gastroezofagealnu refluksnu bolest (GERB), laringofaringealni refluks (LPR), sindrom postinfekcijskog kašlja, eozinofilni bronhitis, kašalj induciran inhibitorima enzima koji konvertira angiotenzin (ACE, engl. *angiotensin converting enzyme*), opstrukciju larinksa ili hripavac.

Eozinofilni bronhitis je obilježen kroničnim kašljem i eozinofilijom sputuma, ali s normalnom spirometrijom i bez bronhalne hiperreaktivnosti.

Kronični kašalj sa sluzavim iskašljavanjem u pušača cigareta (obično više od deset pušačkih godina) sugerira dijagnozu kroničnog bronhitisa. Ako je kronični bronhitis kombiniran s ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima govorimo o kroničnoj opstruktivnoj plućnoj bolesti (KOPB) koja, doduše, može dobro odgovoriti na inhalacijsku terapiju za astmu.

Bronhiektazije s kroničnom ili recidivirajućom infekcijom dijele mnoge kliničke značajke s astmom, uključujući kroničnu upalu dišnih putova, bronhalnu opstrukciju i akutne egzacerbacije sa zaduhom i obilnim iskašljavanjem. Na bronhiektazije se posumnja na temelju kašlja sa sluzavo-gnojnim iskašljajem, rekurentnih respiracijskih infekcija, a ponekad i hemoptiza.

Dispneja

Dispneja može biti uzrokovana raznim entitetima. U diferencijalnoj dijagnozi astme najvažniji su: KOPB, srčano zatajivanje, plućna embolija, ali i pneumonija, intersticijske bolesti pluća i plućna hipertenzija. Pretilost također može uzrokovati obrazac dispneje koji oponaša astmu, ali i pridonijeti težini dispneje u bolesnika s astmom.

U bolesnika sa simptomima karakterističnim za astmu diferencijalna dijagnoza ovisi o dobi, što je prikazano u [tablici 1](#).

Alternativne dijagnoze s opstrukcijskim poremećajem ventilacije na spirometriji

KOPB može oponašati astmu kod odraslih. U KOPB-u je zaduha obično trajna, progresivna, pogoršava se u naporu i tijekom respiracijskog infekta i obično je praćena kroničnim kašljem i/ili iskašljavanjem u bolesnika s anamnezom pušenja (npr. >20 pušačkih godina). U KOPB-u nije rijetka reverzibilnost bronhoopstrukcije koja se može uz terapiju smanjiti, ali općenito je poboljšanje spirometrijskog nalaza manje izraženo nego u astmi i ne postižu se normalne vrijednosti. S druge strane, reverzibilnost bronhoopstrukcije u astmi može se izgubiti u teškim akutnim egzacerbacijama, virusnim infekcijama, dugotrajnoj teškoj astmi, nakon nedavne upotrebe inhalacijskih β_2 -agonista i između simptomatskih razdoblja. Diferencijalna dijagnoza prema astmi osobito je otežana kod istovremenog postojanja astme i KOPB-a (ranije nazivano ACO, engl. *asthma-COPD overlap*) s trajnim ograničenjem protoka zraka u dišnim putovima koje može biti djelomično reverzibilno u bolesnika sa značajkama astme (obično astma u obitelji i djetinjstvu, atopija i velika varijabilnost bronhoopstrukcije) i KOPB-a (anamneza pušenja cigareta i ireverzibilna bronhoopstrukcija).⁶

TABLICA 1. DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA ASTME
TABLE 1. DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF ASTHMA

| Dob / Age | Simptomi / Symptoms | Dijagnoza / Diagnosis |
|---------------------------|---|--|
| <40 godina /<40 years | Kihanje, svrbež nosa, začepljen nos / Sneezing, itchy nose, stuffy nose | Sindrom kašlja zbog bolesti gornjega dišnog puta / Upper airway cough syndrome |
| | Zaduha, stridor / Dyspnea, stridor | Opstrukcija larinksa, npr. disfunkcija glasnica / Laryngeal obstruction, e.g. vocal cord dysfunction |
| | Omaglica, parestezije, uzdisanje / Dizziness, paresthesias, sighing | Hiperventilacija, disfunkcionalno disanje, panika / Hyperventilation, dysfunctional breathing, panic attack |
| | Produktivan kašalj, hemoptize, recidivirajuće infekcije / Productive cough, hemoptysis, recurrent infections | Bronhiektazije / Bronchiectasis |
| | Obilno sluzavo iskašljavanje / Profuse mucous expectoration | Cistična fibroza / Cystic fibrosis |
| | Srčani šum / Heart murmur | Kongenitalna srčana bolest / Congenital heart disease |
| | Emfizem u mlađih od 45 godina / Emphysema in people younger than 45 years | Deficit α_1 -antitripsina / α_1 -antitrypsin deficiency |
| | Nagli nastup kašlja i zaduhe / Cough and dyspnea of sudden onset | Inhalacija stranog tijela / Foreign body inhalation |
| ≥40 godina / ≥40 years | Zaduha, stridor / Dyspnea, stridor | Opstrukcija larinksa / Laryngeal obstruction |
| | Omaglica, parestezije, uzdisanje / Dizziness, paresthesias, sighing | Hiperventilacija, disfunkcionalno disanje / Hyperventilation, dysfunctional breathing |
| | Kašalj, iskašljavanje, zaduha u naporu, pušenje, izloženost zagađenju iz okoliša / Coughing, expectoration, dyspnea on exertion, smoking, exposure to environmental pollution | KOPB / COPD |
| | Produktivan kašalj, hemoptize, recidivirajuće infekcije / Productive cough, hemoptysis, recurrent infections | Bronhiektazije / Bronchiectasis |
| | Zaduha u naporu, noćni simptomi, otok nogu / Dyspnea on exertion, night symptoms, leg swelling | Srčano zatajenje / Heart failure |
| | Terapija inhibitorom ACE / Treatment with ACE inhibitor | Nuspojava lijeka / Side effect of a drug |
| | Zaduha u naporu, suhi kašalj, batičasti prsti / Dyspnea on exertion, drycough, finger clubbing | Intersticijska bolest pluća / Interstitial lung disease |
| | Nagli nastup zaduhe uz bol u prsima ili hemoptize / Sudden onset of dyspnea with chest pain or hemoptysis | Plućna embolija / Pulmonary embolism |
| | Zaduha bez odgovora na bronhodilatatore / Dyspnea unresponsive to bronchodilators | Opstrukcija središnjega dišnog puta / Central airway obstruction |
| Sve dobi / Any age | Kronični kašalj, hemoptize, zaduha, umor, vrućica, preznojavanje, gubitak apetita i tjelesne mase / Chronic cough, hemoptysis, dyspnea, fatigue, fever, sweating, loss of appetite and body mass | Tuberkuloza / Tuberculosis |

5. Farmakološko liječenje astme

Dugoročni ciljevi liječenja astme jesu postizanje kontrole simptoma i smanjenje rizika u budućnosti.⁵ Rizici od neodgovarajućeg liječenja astme odnose se na smrtnost od astme, akutna pogoršanja astme ili egzacerbacije, razvoj trajnog oštećenja plućne funkcije s remodeliranjem dišnih putova i neželjene učinke, tj. nuspojave lijekova. Cilj je postizanje dobre kontrole bolesti, jer je dobra kontrola povezana s boljom kvalitetom života, boljom plućnom funkcijom, smanjenjem rizika od pogoršanja astme, smanjenjem hitnih intervencija i/ili hospitalizacija i konačno smanjenjem smrtnosti. Tu kontrolu potrebno je postići najmanjim

dozama lijekova. Za postizanje ovog cilja može se odabrati nekoliko strategija liječenja, koje se trebaju raspraviti s bolesnikom, upoznati ga s prednostima i manama svake od njih te, u skladu s bolesnikovim potrebama i ciljevima liječenja, odabrati personalizirani najbolji terapijski pristup.

Lijekovi za liječenje astme dijele se u četiri skupine:

Lijekovi za kontrolu bolesti,
temeljni protuupalni lijekovi

IGC smanjuju upalu u dišnim putovima, postižu kontrolu simptoma i smanjuju buduće rizike te se zbog toga IGC sami ili u kombinaciji s drugim lijekovima

nalaze u svim opcijama liječenja astme. U bolesnika u kojih se kontrola bolesti ne može postići samo s IGC-om primjenjuju se IGC u kombinaciji s LABA-om u jednom inhaleru ili IGC s β_2 -agonistima brzog i produljenog djelovanja (FABA, engl. *fast-acting β_2 -agonists*).

Lijekovi za brzo olakšavanje tegoba

SABA i FABA se koriste u slučaju pojave tegoba (prema potrebi) ili prije predviđenog napora kod astme izazvane naporom. Nedovoljno uzimanje lijekova za kontrolu bolesti uz povećanu uporabu SABA po potrebi dovodi do povećane upale u dišnim putovima, povećane bronhalne hiperreaktivnosti, smanjenoga bronhodilatacijskog odgovora te općenito povećanog rizika morbiditeta i mortaliteta. Zbog toga se danas preporučuje istodobna primjena IGC-a uz svaki udah bronhodilatatora brzog djelovanja po potrebi, bilo SABA ili FABA. Kombinacija IGC/FABA po konceptu MART-a (MART, engl. *maintenance and reliever therapy*), iste terapije za održavanje i olakšavanje u astmi, ima prednost što se u istom inhaleru nalaze oba lijeka. Svaki put kada se pojave tegobe astme, uz lijek za olakšavanje udahne se i temeljni lijek (IGC), čime se smanjuje upala koja je prouzročila tegobe (razina dokaza A).⁷ Taj pristup je moguć samo u bolesnika koji uzimaju i inače IGC/FABA-u kao temeljnu terapiju. U ostalih bolesnika na IGC ili IGC/LABA dodaje se SABA po potrebi, poželjno uz dodatni udah IGC-a. Temeljnu terapiju treba prilagoditi kako bi potreba za uzimanjem lijekova za olakšavanje tegoba bila što manja. Smanjenje potrebe ili potpuna eliminacija uporabe lijekova za brzo olakšanje tegoba cilj su liječenja svakog bolesnika s astmom.

Dodatni lijekovi za liječenje astme koji se u pojedinih bolesnika dodaju uz postojeću temeljnu terapiju

Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA, engl. *leukotriene receptor antagonists*) mogu u određenog broja bolesnika poboljšati protuupalni učinak kada se primjene uz IGC. Njihov učinak je izraženiji u bolesnika s pridruženim alergijskim rinitisom i aspirinskom astmom. Ako nakon šest mjeseci primjene nema pozitivnog učinka ne preporučuje se nastavljati njihovu primjenu, ali kontrolu astme treba detaljno procijeniti. Pri odluci o uvođenju LTRA u terapiju treba uzeti u obzir potencijalni rizik od njihova negativnog učinka na psihi pojedinih bolesnika, osobito u onih s preegzistentnim psihijatrijskim bolestima (razina dokaza B) i ostalih nuspojava, poput eozinofilne granulomatoze s poliangiitismom (EGPA) (razina dokaza B).^{8,9}

Antagonisti muskarinskih receptora dugog djelovanja (LAMA, engl. *long-acting muscarinic antagonists*) mogu se dodati u odvojenom inhaleru (tiotropij u in-

haleru s finom maglicom (SMI, engl. *soft mist inhaler*) ili kao trojna terapija (IGC/LABA/LAMA) u bolesnika koji nisu odgovarajuće kontrolirani primjenom IGC/LABA u srednjim ili visokim dozama, a skloni su egzacerbacijama astme (razina dokaza A).¹⁰

Teofilin u niskim dozama i pripravcima sa sporim otpuštanjem lijeka može u nekih bolesnika poboljšati kontrolu astme kada se primijeni uz temeljnu terapiju IGC-om u srednjim ili visokim dozama, s ostalim lijekovima za liječenje astme ili bez njih.

Dodatna terapija teške astme uz preporuku specijalista

Azitromicin 250 ili 500 mg tri puta tjedno tijekom šest mjeseci do godinu dana može smanjiti učestalost egzacerbacija astme, s obzirom na imunomodulacijsko djelovanje azitromicina. Prije primjene provjeriti sputum na atipične mikobakterije, učiniti EKG (paziti na produljeni QTc i provjeriti nakon mjesec dana liječenja).

Biološka terapija (anti-IgE, anti-IL-5/5R, anti-IL-4/IL-13, anti-TSLP) samo na preporuku specijalista (poglavlje 7).

Niske doze peroralnih glukokortikoida u dozi <5 mg ekvivalenta prednizona mogu dovesti do poboljšanja kontrole astme. Njihova primjena je opravdana samo nakon temeljite provjere suradljivosti bolesnika, tehnike inhalacije i iscrpljivanja svih ostalih terapijskih opcija, uključivo i procjenu mogućnosti liječenja biološkom terapijom.

Stupnjevit pristup liječenju astme

Liječenje astme provodi se u ciklusima kontrole i prilagodbe liječenja prema rezultatima kontrolne obrade (poglavlje 6). U tablici 2 grupirane su terapijske opcije u koracima prema intenzitetu primijenjene terapije. U slučaju nedovoljne kontrole potrebno je povećati intenzitet liječenja, dok se uz dobru kontrolu preporučuje pokušati smanjiti intenzitet liječenja.

Inhalacijska primjena lijekova povezana je s brojnim problemima u vidu svjesne i nesvjesne nesuradljivosti bolesnika. Bolesnici ponekad svjesno ne uzimaju terapiju kako je preporučeno (odbijanje prihvaćanja svoje dijagnoze, nepovjerenje itd.) ili nesvjesno ne uzimaju lijekove (zaboravljivost ili lijek zbog neadekvatne tehnike inhalacije nije dospio dovoljno duboko u pluća, na mjesto gdje treba djelovati). Stoga je prije odluke o intenziviranju terapije ili promjene lijekova potrebno provjeravati suradljivost bolesnika (adherenciju) i tehničku osposobljenost za uzimanje inhalacijske terapije. Najbolje je pri svakoj kontroli zamoliti bolesnika da samostalno (bez liječničkih uputa) uzme jednu dozu lijeka kao što to inače čini, kako bismo vidjeli bolesnikovu tehniku inhalacije. Promjenom tipa inhalera prema osobinama bolesnika i procjeni sposobnosti inhalacije može se postići veći terapijski uč-

TABLICA 2. PRIMJENA LIJEKOVA ZA LIJEČENJE ASTME PREMA STUPNJEVIMA INTENZITETA LIJEČENJA
TABLE 2. USAGE OF ASTHMA THERAPY ACCORDING TO THE INTENSITY OF TREATMENT

| | Korak 1 (inicijalna th) / Step 1 (Initial therapy) | Korak 2 / Step 2 | Korak 3 / Step 3 | Korak 4 / Step 4 | Korak 5 / Step 5 |
|--|---|--|---|--|--|
| Temeljna terapija (ravnopravne opcije, izbor prema osobinama bolesnika) / Controller medication (Equal options, choice according to the patient characteristics) | | | | IGC srednje doze / medium dose /FABA +tiotropij / tiotropium | IGC visoke doze / high dose /LABA + tiotropij / tiotropium |
| | | IGC niske doze / low dose /FABA (MART) | IGC srednje doze / FABA (MART) | IGC srednje doze / medium dose /LABA +tiotropij / tiotropium | IGC visoke doze / high dose /FABA + tiotropij / tiotropium |
| | | IGC niske doze / low dose/LABA | IGC srednje doze / medium dose /LABA | IGC/LABA/LAMA | IGC/LABA/LAMA |
| | IGC niske doze / low dose | IGC srednje doze / medium dose | IGC visoke doze / high dose | IGC/FABA/LAMA | IGC/FABA/LAMA |
| Dodatna terapija / Additional treatment | ± LTRA | ± LTRA | ± LTRA | ± LTRA ± teofilin / teophyllinum | ± BIOLOŠKA TERAPIJA / Biological therapy ± LTRA ± teofilin / teophyllinum ± azitromicin / azithromycin ± OGC |
| Olakšivač / Reliever | SABA (± IGC) | SABA (± IGC) FABA/IGC (MART) | SABA (± IGC) FABA/IGC (MART) | SABA (± IGC) SAMA/SABA FABA/IGC (MART) | SABA (± IGC) SABA/SAMA FABA/IGC (MART) |

Polja svjetlije boje su u domeni LOM-a, a bolesnike koji zahtijevaju liječenje iz koraka 4 i 5 preporučujemo uputiti specijalistu.
/ Lighter colored fields are patients for GP treatment. Patients in steps 4 and 5 should be referred to specialist

nak nego zamjenom vrste lijeka ili intenziviranjem terapije. Prije dodavanja novog lijeka u liječenju astme, osim provjere tehnike inhalacije lijeka, treba smanjiti izloženost okidačima astme (engl. *trigger*) te provjeriti postoje li komorbiditeti koji pogoršavaju astmu, kao što su alergijske bolesti (npr. rinitis, nosna polipoza) ili druge bolesti ili psihička stanja koja također treba liječiti.¹¹

Korak 1. Posljednja inačica GINA-e preporučuje primjenu IGC/FABA po potrebi u blažim stupnjevima astme s ciljem bolje suradljivosti i sprječavanja težih egzacerbacija astme (razina dokaza A).¹² Naime, dokazano je da i bolesnici s urednom plućnom funkcijom, koji se vode kao blaži oblici astme, mogu razviti teške egzacerbacije astme. Niti mortalitet u akutnim pogoršanjima astme nije zanemariiv, jer godišnje u svijetu umire više od 400.000 ljudi, većina od njih prije no što je stigla do medicinske pomoći. Često dugotrajno korištenje olakšivača SABA-e u visokim dozama pri gubitku kontrole astme u bolesnika vodi do pogoršanja eozinofilne inflamacije bronha te veće bronhalne hiperreaktivnosti, ako se SABA ne uzme istodobno s temeljnim protuupalnim lijekom IGC-om. Upravo

zbog toga je 2019. godine promijenjena strategija pristupa pogoršanjima astme te se savjetuje da u slučaju pojave tegoba astme bolesnik uzme bronhodilatator istodobno s IGC-om, bilo da se radi o IGC/FABA-i u istom inhaleru ili SABA-i u posebnom inhaleru s IGC-om u odvojenom inhaleru. U službenim uputama o lijeku nije predviđena uporaba kombinacije IGC /FABA-e u blažim stupnjevima astme i oni se primjenjuju tek ako se s IGC-om nije uspjela postići kontrola bolesti.

Liječenje astme se započinje primjenom IGC-a u maloj dozi (tablica 2). Bolesnici koji su prvi put došli k liječniku u egzacerbaciji ili neposredno nakon egzacerbacije astme liječe se prema preporukama za liječenje egzacerbacija (poglavlje 8), uz istodobno započinjanje temeljne terapije IGC-om. Težina astme se ne određuje prema stupnju tegoba u pogoršanjima, već prema intenzitetu terapije koja je potrebna za postizanje kontrole bolesti. U oko 70% bolesnika ta se kontrola može postići primjenom IGC-a, a prema sažetcima svojstava lijeka za kombinirane pripravke (IGC/LABA, IGC/FABA) oni su indicirani tek ukoliko se monoterapijom IGC-om ne uspije postići kontrola bolesti. Zbog

TABLICA 3. DEFINICIJA NISIKIH, SREDNJIH I VISOKIH DOZA POJEDINIH IGC-A
TABLE 3. DEFINITION OF LOW, MEDIUM AND HIGH DOSES OF DIFFERENT IGC

| ICS | Formulacija / Formulation | Niske doze / Low dose (µg) | Srednje doze / Medium dose (µg) | Visoke doze / High dose (µg) |
|--|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------|
| Beklometazon-dipropionat / Beclomethasone-dipropionate | Standard | 200–500 | 500–1000 | >1000 |
| Beklometazon-dipropionat / Beclomethasone-dipropionate | Fine čestice / Fine particles | 100–200 | 200–400 | >400 |
| Budezonid / Budesonide | Standard | 200–400 | 400–800 | >800 |
| Ciklezonid / Ciclesonide | Fine čestice / Fine particles | 80–160 | 160–320 | >320 |
| Flutikazon-furoat / Fluticasone-furoate | Standard | 100 | – | 200 |
| Flutikazon-propionat / Fluticasone-propionate | Standard | 100–250 | 250–500 | >500 |
| Mometazon-furoat / Mometasone-furoate | Standard | 200 | 400 | >400 |

toga se nismo odlučili na preporuku započinjanja liječenja astme kombinacijom IGC/FABA po potrebi.

Za olakšanje tegoba u ovom stupnju preporučuje se primjena SABA-e po potrebi, uz preporuku da se uz svaki dodatni udah SABA-e uzme i dodatni udah IGC-a kako bi se postigla bolja kontrola upale. Uobičajena maksimalna doza SABA-e, ako je to salbutamol sa 100 µg po udahu, jest 8 udaha u 24 sata. Ako je uz navedenu dozu dodatnog bronhodilatatora bolesnik i dalje dispnoičan, treba izmjeriti PEF i postupiti prema ranije izrađenoj OPLA-i, ovisno o rezultatima mjerenja, ili se treba obratiti liječniku, jer je potrebna dodatna terapija astme.

Ako se IGC-om ne uspije postići kontrola, prije prelaska u drugi korak preporučuje se razmotriti dodatak LTRA (detalji u opisu LTRA).

Korak 2. Ako se u bolesnika ne uspije postići kontrola bolesti lijekovima iz koraka 1 (uz primjerenu suradljivost i adekvatnu tehniku inhalacije) indicirano je primijeniti lijekove iz koraka 2. Tu su navedene tri ravnopravne terapijske opcije sukladnog učinka (tablica 3), a u odabiru liječenja u pojedinog bolesnika preporučuje se uzeti u obzir bitne karakteristike bolesnika, osobitosti same astme (fenotip astme), pridružene bolesti i stavove samog bolesnika, kao i iskustvo s dosadašnjim liječenjem astme.

Intenziviranje na srednje doze IGC-a (tablica 3) preporučuje se u suradljivih bolesnika, osobito ako postoji povećana mogućnost neželjenih učinaka β_2 -agonista (srčane bolesti, bolesti štitnjače, sklonost aritmijama).

Dodatak FABA-e niskim dozama IGC-a: omogućuje primjenu lijekova po principu MART. Ovaj princip je zasnovan na uzimanju FABA-e u kombinaciji s IGC-om kao temeljne terapije i u pogoršanjima bolesti.

Na taj način smanjuje se rizik nesuradljivosti s inhalacijskom terapijom koja dovodi do nedovoljnog uzimanja IGC-a i prekomjernog uzimanja SABA-e. Naime, bolesnici ne osjećaju brzo poboljšanje kada udahnu IGC, a vrlo dobro osjete poboljšanje kada udahnu SABA-u, što može dovesti do pogrešnog zaključka i uvjerenja bolesnika da je upravo SABA najvažniji lijek u liječenju astme. S manjom dozom IGC-a postiže se prevencija egzacerbacija i smanjuje rizik prekomjerne uporabe SABA-e po potrebi, a smanjuje se i rizik nuspojava. Ova opcija se preporučuje posebno bolesnicima koji su skloni smanjivanju terapije kada se dobro osjećaju i onima koji imaju značajnu varijabilnost bolesti, zbog čega povremeno uzimaju veće količine lijekova za brzo olakšanje tegoba. Pristup MART ne preporučuje se bolesnicima koji ne osjete tegobe na vrijeme (engl. *poor perceiver*) pa ne povećavaju učestalost uzimanja lijekova za olakšanje tegoba prije nego što dođe do teškog pogoršanja astme. MART se također ne preporučuje onima koji ne žele imati nikakve tegobe astme, ili koji su disciplinirani i žele redovito uzimati preporučenu terapiju, kao niti onima koji nisu skloni samostalnom odlučivanju kada treba pojačati terapiju.

Dodatak LABA-e niskim dozama IGC-a preporučuje se u bolesnika koji se ne osjećaju sigurnim u samostalnom određivanju terapije i u onih koji preferiraju potpunu kontrolu bolesti redovitim uzimanjem lijekova te nisu skloni prekomjernom uzimanju lijekova za brzo olakšanje tegoba. Također, dobro kontroliranim bolesnicima koji već uzimaju ovu terapiju nije indicirana izmjena načina liječenja.

Za brzo olakšanje tegoba kod 2. točke (MART) koristi se isti pripravak (IGC/FABA) koji se koristi i u te-

meljnom liječenju, dok se kod 1. i 3. izbora kao lijek za olakšavanje tegoba koristi SABA. U bolesnika u kojih češće dolazi do pogoršanja kada učestalije uzimaju SABA-u po potrebi, a iz nekog razloga nisu kandidati za pristup MART-u, može se preporučiti uzimanje dodatnog udaha IGC-a uz svaki udah SABA-e.

Ako već do sada nije isproban učinak LTRA, može se prije odluke o intenziviranju liječenja provesti probna terapija dodatkom LTRA (kao u koraku 1).

Korak 3. U ovom stupnju, ovisno o liječenju primijenjenom u koraku 2, preporučuje se intenziviranje doze IGC-a na srednju dozu uz FABA-u (po pristupu MART) ili LABA-u. Kao treća opcija, u pojedinih bolesnika u kojih postoji kontraindikacija za primjenu β_2 -agonista, može se pokušati liječenje visokim dozama IGC-a.

Primjena lijekova za brzo olakšanje tegoba i LTRA sukladna je preporuci u koraku 2.

Korak 4. U ovom stupnju preporučuje se primjena srednjih doza IGC-a uz LABA-u ili FABA-u (u ovom slučaju nije indiciran pristup MART, osim iznimno) uz dodatak tiotropija u odvojenom inhaleru. Alternativa je primjena trojne terapije u jednom inhaleru (IGC/LABA/LAMA ili IGC/FABA/LAMA) u kojima se nalaze srednje doze IGC-a (prvi pripravci već su odobreni u EU).

U ovom koraku za brzo olakšanje tegoba preporučuje se SABA, ponekad putem komorice za inhaliranje (uz moguću preporuku dodavanja IGC-a pri svakoj potrebi za SABA-om) ili kombinacija SABA/SAMA putem nebulizatora, također uz moguću kombinaciju s IGC-om u respulama za nebulizaciju.

Uputa za LTRA ista je kao i u prethodnom koraku, a može se još pokušati i primjena teofilina u pripravku sa sporim oslobađanjem lijeka.

Korak 5. Tu se nalaze najteži bolesnici u kojih se astma nije mogla kontrolirati kombinacijom lijekova iz prethodnih koraka. U ovom slučaju potrebno je u prvom redu procijeniti mogućnost primjene biološkog liječenja (poglavlje 7) teške astme. Ako to nije moguće zbog fenotipa astme, potrebno je primijeniti visoke doze IGC-a uz LABA-u ili FABA-u i tiotropij u odvojenom inhaleru ili kao trojna terapija u jednom inhaleru, uz visoke doze IGC-a.

Lijekovi za olakšanje tegoba primjenjuju se kao i u koraku 4, što vrijedi i za LTRA i teofilin.

U bolesnika s učestalim egzacerbacijama unatoč ovakvoj terapiji, a koji su nepušači ili bivši pušači, može se pokušati imunomodulatorna primjena azitromicina prema naputcima navedenim prije u tekstu.

Kao posljednja opcija preporučuje se primjena oralnih kortikosteroida u pogoršanjima ili kao trajna terapija. Iako se preporučuje koristiti najniže doze steroida koje postižu kontrolu bolesti, ovakvo liječenje je povezano sa značajnim nuspojavama u dugoročnoj terapiji

te je potrebno redovito provjeravanje pojave potencijalnih nuspojava: minimalno redovito mjerenje arterijskog tlaka (rizik nastanka arterijske hipertenzije), provjera glukoze u krvi i HbA1c (rizik nastanka šećerne bolesti), denzitometrija kostiju (rizik osteoporoze) i pregled oftalmologa (rizik nastanka katarakte i/ili glaukoma), mjerenje bazalnoga jutarnjeg kortizola u plazmi (rizik adrenalne insuficijencije) i na kraju jednostavno praćenje promjena tjelesne težine kao znaka općeg zdravlja i ravnoteže (razina dokaza B).¹³

Zbog navedenog svakako se preporučuje u takvih bolesnika redovito provjeravati postojanje novih terapijskih opcija (veći broj novih bioloških lijekova u razvoju) u dogovoru sa specijalistom i multidisciplinarnim timom za tešku astmu. Potrebno je inzistirati na vježbanju inhalacijske tehnike i razmotriti izmjenu tipa inhalera ili oblika lijeka (zamjena inhalera sa suhim prahom inhalerom s odmjerenom dozom i stlačenim plinom \pm komoricom za udisanje, te zamjena standardne formulacije lijekova formulacijom s visokim udjelom finih čestica). Iako je u svih bolesnika s astmom važno nepušenje, održavanje idealne tjelesne mase, tjelovježba i smanjenje anksioznosti, u bolesnika s teškom astmom pridržavanje i primjena nefarmakoloških mjera od esencijalnog je i vitalnog značaja.

6. Kontrola astme

Procjena stupnja kontrole bolesti zasniva se na praćenju simptoma astme i čimbenika rizika za pogoršanja u budućnosti. Procjena stupnja kontrole simptoma astme provodi se prema učestalosti pojedinih tegoba i značajki povezanih s astmom. Za tu procjenu najčešće se koristi standardizirani test za kontrolu astme (ACT, engl. *asthma control test*) kod kojega rezultat od 20 – 25 bodova čini dobru kontrolu bolesti, dok vrijednosti od 19 i manje bodova predstavljaju nekontroliranu astmu.

Procjena čimbenika rizika za pogoršanje sastoji se od praćenja plućne funkcije, pridruženih bolesti i izloženosti štetnim čimbenicima iz okoliša. U praćenju plućne funkcije najbitnije je praćenje FEV₁. Preporučuje se izmjeriti plućnu funkciju prije početka liječenja, nakon tri mjeseca liječenja i potom periodički ovisno o nalazu plućne funkcije (učestalije kod lošije plućne funkcije ili zamijećenog pada plućne funkcije tijekom vremena). Od pridruženih bolesti osobito treba posvetiti pozornost pretilosti, kroničnom rinosinuitisu, GERB-u, alergiji na hranu, psihološkom statusu i eventualnoj anksioznosti, kao i drugim bolestima i stanjima koja mogu utjecati na tijek liječenja i prognozu astme. Postupak u trudnoći kao pridruženom stanju opisan je u poglavlju 11.

Pri svakoj kontroli potrebno je provjeriti izloženost bolesnika duhanskom dimu ili produktima izgaranja e-cigareta ili drugim načinima korištenja duhanskih

proizvoda, zagađenom zraku ili alergenima iz okoliša, u kući ili na radnom mjestu, a u cilju smanjenja utjecaja navedenih čimbenika na kontrolu astme. Također svaki put treba provjeriti adherenciju, kao i tehniku inhalacije propisanih lijekova, i to ne samo pitati kako bolesnik uzima lijek, nego gledati ga, također ne samo reći kako se izvodi točna tehnika inhalacije lijeka, nego i pokazati. Potrebno je voditi brigu o nuspojavama lijekova, zbog čega treba pronaći najniže doze lijekova koje održavaju dobru kontrolu astme. Uvijek treba poticati primjenu nefarmakoloških mjera. Na kraju, sve to treba biti u skladu s bolesnikovim odabirima i s ciljem boljeg zadovoljstva liječenjem i bolje kvalitete života.

Osobni plan liječenja astme (OPLA)

Osposobljavanje bolesnika za aktivno sudjelovanje u liječenju astme izuzetno je važan korak u prevenciji egzacerbacija i drugih neželjenih ishoda astme.⁵ Bolesnike s astmom potrebno je educirati u pogledu redovitoga i pravilnoga protuupalnog liječenja, pravilne inhalacijske tehnike, pravilnog manevra i postupka mjerenja PEF-a pomoću uređaja za mjerenje PEF-a. Potrebno je prepoznati i izbjegavati okidače (engl. *trigger*) pogoršanja astme i pravilno zbrinjavati pridružene bolesti (komorbiditete). Za postizanje dobre kontrole astme vrlo su važne vještine samopomoći koje uključuju prepoznavanje situacija pogoršanja koja zahtijevaju intenziviranje lijekova te prepoznavanje situacija u kojima je nužno zatražiti liječničku pomoć. Aktivno sudjelovanje bolesnika u liječenju astme (engl. *self management*) omogućuje OPLA koji trebaju zajednički napraviti liječnik i bolesnik prema individualnim osobitostima bolesnikove astme.

OPLA treba sadržavati popis osobnih simptoma i okidače astme, najbolju osobnu vrijednost PEF-a te izračun apsolutnih vrijednosti PEF-a koje čine 80% i 60% od bolesnikove najbolje osobne vrijednosti PEF-a. Također bolesnik treba imati detaljne upute koje treba slijediti u situacijama pogoršanja simptoma odnosno gubitka kontrole astme (razina dokaza B).^{5,14} Bolesnici trebaju prepoznati rana pogoršanja simptoma i/ili ograničenja uobičajenih dnevnih aktivnosti te znati što ih pokreće, a to se najbolje postiže vođenjem dnevnika tegoba. Mjerenje PEF-a pomoću uređaja za mjerenje PEF-a predstavlja jednostavan način procjene stanja u dišnim putovima koji je primjenjiv u svakom trenutku i na svakom mjestu.

Najbolji osobni PEF jest najviša izmjerena vrijednost PEF-a u stabilnoj bolesti tijekom kontinuiranoga svakodnevnog mjerenja u razdoblju od najmanje dva tjedna.^{5,14}

Za mjerenje PEF-a bolesnik mora potpuno udahnuti te brzo i snažno izdahnuti u uređaj s ciljem da pomakne pokazivač na skali najdalje moguće. Svako mje-

TABLICA 4. UPUTE BOLESNICIMA ZA POSTUPAK MJERENJA PEF-A
TABLE 4. INSTRUCTIONS TO PATIENTS FOR THE PROCEDURE OF MEASURING PEF WITH A PEAK FLOW METER

| |
|--|
| Korak 1: postaviti „pokazivač“ na poziciju 0 / Step 1: set the “pointer” to position 0 |
| Korak 2: bolesnik stoji ili sjedi uspravno (pogled prema naprijed) / Step 2: the patient stands or sits upright (looking forward) |
| Korak 3: isprazniti pluća (izdahnuti koliko je god moguće) / Step 3: exhale as much as possible (empty the lungs) |
| Korak 4: udahnuti duboko i potpuno zrak iz prostorije / Step 4: inhale deeply and completely the air from the room |
| Korak 5: obujmiti usnik usnicama (između zuba, stisnuti usnice, paziti da jezik ne zatvara usnik) / Step 5: place the mouthpiece in the mouth and form tight seal with the lips (make sure that the tongue does not close the mouthpiece) |
| Korak 6: brzo i najsnažnije moguće ispuhati zrak iz pluća kroz uređaj (PEF metar) / Step 6: blow air out of the lungs quickly and as forcefully as possible through the device |
| Korak 7: pogledati mjerač i vrijednost koju pokazuje „pokazivač“ na skali / Step 7: look at the meter and the value shown by the “pointer” on the scale |
| Korak 8: ponoviti mjerenje tri puta i zabilježiti najbolju vrijednost / Step 8: repeat the measurement 3 times and record the best value |

renje ponavlja se tri puta, a bilježi se najbolja od tri vrijednosti¹⁵ (tablica 4). Na osobnom uređaju za mjerenje PEF-a treba graničnicima označiti vrijednosti koje označavaju 80% i 60% od najbolje osobne vrijednosti PEF-a (slika 2). To je korisno kako bi bolesnik u svakom trenutku, a osobito u vrijeme pogoršanja simptoma, mogao provjeriti je li njegov PEF smanjen te je li to pogoršanje u rasponu od 80 – 60% ili ispod 60% od njegove najbolje osobne vrijednosti PEF-a. OPLA bolesnicima olakšava razumijevanje težine i ozbiljnosti pogoršanja astme kroz tzv. „zone kontrole astme“ koje su označene bojama prometnih svjetala. Ovisno o pogoršanju simptoma astme i vrijednosti PEF-a u određenoj zoni dane su detaljne upute o postupanju, potrebi prilagođavanja lijekova i/ili pravovremenom traženju liječničke pomoći (tablica 5). Pogoršanje PEF-a koje traje dva dana pored primjene lijekova za brzo olakšavanje tegoba zahtijeva i druge intervencije koje trebaju jasno pisati u OPLA-i.

U situacijama kada bolesnici imaju pogoršanje simptoma, a izmjereni PEF je ispod 80%, ali iznad 60%, nalaze se u tzv. žutoj zoni koja označava gubitak kontrole astme koji nije kritičan (tablica 5). Ovo stanje, uz uporabu propisanog lijeka za brzo olakšavanje tegoba, iziskuje kratkotrajno intenziviranje temeljnoga protuupalnog lijeka tijekom jednog do dva tjedna s ciljem ponovne uspostave kontrole astme, a način intenziviranja ovisi o tipu temeljnoga protuupalnog lijeka. Bolesnici koji u redovnoj terapiji imaju IGC



Najbolja osobna vrijednost, npr. 500 ml, označena je crvenim pokazivačem. Postavljanje graničnika na 80% i 60% vrijednosti najboljega osobnog PEF-a. Primjeri izračuna 80% i 60% od vrijednosti najboljega osobnog PEF-a (500 L/min) iznose 400 L/min i 300 L/min. / Personal best value e.g. 500 L/min is marked with a red pointer. Setting the cutoff at 80% and 60% of the personal best PEF value (500 L/min) are 400 L/min and 300 L/min.

SLIKA 2. MJERAČ EKSPIRACIJSKOGA VRŠNOG PROTOKA (PEF METAR)

FIGURE 2. PEAK FLOW METER

/FABA-u po pristupu MART uzimaju dodatne udisne udaje po uputi, do maksimalnoga dopuštenog broja udaha dnevno prema uputama o lijeku. Ako je temeljni protuupalni lijek IGC kao monoterapija, uputa je da se doza lijeka u odraslih bolesnika poveća četverostruko (4 x) tijekom dva tjedna. Ako je temeljni lijek IGC/LABA (LABA koja nije formoterol), potreban je prelazak na isti kombinacijski lijek s višom dozom i uzimanje SABA-e po potrebi, najviše 8 udaha tijekom 24 sata.⁵ U određenim situacijama postoji mogućnost da se uz IGC/LABA dodatno uvede monoterapija IGC-om (redovito ili uz svaku uporabu lijeka za brzo olakšavanje tegoba).

U situaciji teškog pogoršanja simptoma astme i ograničenja svakodnevnih aktivnosti i/ili neuspjeha intervencija učinjenih tijekom pogoršanja u „žutoj zoni“ te pada PEF-a ispod 60% od najbolje osobne vrijednosti – bolesnik se nalazi u „crvenoj zoni“, odnosno smatra se da je gubitak kontrole astme kritičan. U ovom stupnju pogoršanja bolesnik treba zatražiti pomoć svog liječnika ili se javiti u hitnu službu. Prije toga, preporuka za odrasle bolesnike jest da odmah započnu liječenje s prednizonom ili prednizolonom 40 – 50 mg u jednoj jutarnjoj dozi u trajanju od 5 – 7 dana. Osobito je važno potražiti medicinsku pomoć promptno ako se pogoršanje astme događa naglo.

TABLICA 5. OSOBNI PLAN LIJEČENJA ASTME (OPLA): ZONE KONTROLE I UPUTE ZA POSTUPANJE BOLESNICIMA
TABLE 5. ASTHMA ACTION PLAN: ZONES OF CONTROL AND INSTRUCTIONS FOR PATIENTS

Ime i prezime: / Name and surname:

Najbolji osobni PEF (L/min): /Personal best PEF (L/min):

ASTMA JE KONTROLIRANA!

/ ASTHMA IS UNDER CONTROL!

• ne pojavljuju se tegobe kašlja, piskanja, stezanja u prsima ili otežanog disanja niti danju niti noću i ne postoje bilo kakva ograničenja u dnevnim aktivnostima (unijeti individualne karakteristike astme bolesnika i moguće razloge pogoršanja)
/ there are no complaints of coughing, wheezing, chest tightness or difficulty breathing either during the day or at night and there are no restrictions in daily activities (enter the individual characteristics of the patient's asthma and possible reasons for worsening).

• vrijednost PEF-a iznosi $\geq 80\%$ najbolje osobne vrijednosti = _____ L/min (unijeti najbolje osobne vrijednosti bolesnika)
/ PEF value is $\geq 80\%$ of the best personal = _____ L/min (enter the correct absolute value for the patient)

UPUTA: NASTAVITE UZIMATI SVOJE TEMELJNE LIJEKOVE / INSTRUCTIONS: CONTINUE TO TAKE YOUR ESSENTIAL MEDICINES

ASTMA SE POGORŠAVA (nije kritično pogoršanje)

/ ASTHMA GETTING WORSE (not critical worsening)

• prisutan kašalj, piskanje, zviždanje, stezanje u prsima ili otežano disanje ili noćno buđenje zbog astme ili postoji ograničenje u uobičajenim dnevnim aktivnostima ili

/ present cough, wheezing, chest tightness or difficulty breathing or night awakening due to asthma or there is a limitation in usual daily activities

• vrijednost izmjerene PEF-a tijekom dva uzastopna dana je između 80% i 60% = _____ - _____ L/min (unijeti apsolutne vrijednosti za bolesnika) najbolje osobne vrijednosti
/ the value of the measured PEF during 2 consecutive days is between 80% and 60% = _____ - _____ L/min (enter absolute values for the patient) personal best values

UPUTA: UZIMAJTE LIJEK ZA BRZO OLAKŠAVANJE TEGOBA I POJAČAJTE SVOJE TEMELJNE PROTUUPALNE LIJEKOVE PO UPUTI

/ INSTRUCTIONS: TAKE MEDICINE FOR QUICK RELIEF AND BOOST YOUR BASIC ANTI-INFLAMMATORY MEDICINES AS DIRECTED

ASTMA SE KRITIČNO POGORŠAVA (UPOZORENJE!)

/ CRITICAL WORSENING OF ASTHMA (WARNING!)

• jako pogoršanje simptoma astme tijekom dana i/ili noći ili
/ strong worsening of asthma symptoms during the day and/or night or

• jako ograničene uobičajene dnevne aktivnosti ili
/ severely limited usual daily activities or

• lijekovi za brzo olakšavanje tegoba ne pomažu ili
/ medicines for quick relief of ailments do not help or

• intervencije u žutoj zoni tijekom 24 sata nisu dale poboljšanja ili
/ interventions in the yellow zone during 24 h did not make improvement or

• vrijednost izmjerene PEF-a je manja od 60% = _____ L/min (unijeti apsolutnu vrijednost za bolesnika) najbolje osobne vrijednosti
/ the value of the measured PEF is less than 60% = _____ L/min (enter the absolute value for the patient) best personal values

UPUTA: UZMITE ORALNE KORTIKOSTEROIDE PROPISANE ZA TU SITUACIJU I ZATRAŽITE LIJEČNIČKU POMOĆ / INSTRUCTIONS: TAKE THE ORAL CORTICOSTEROIDES PRESCRIBED FOR THAT SITUATION AND SEEK MEDICAL HELP

OPLA treba biti uvijek dostupan bolesnicima, treba sadržavati telefonske brojeve zdravstvenog osoblja i hitne službe i s njim trebaju biti upoznati uži članovi obitelji kako bi i oni znali što treba učiniti u slučaju hitnosti. Simptomi astme, okidači te temeljni protuupalni lijekovi i lijekovi za brzo olakšavanje tegoba mogu se promijeniti tijekom vremena te je OPLA sukladno tomu potrebno ažurirati.⁵

7. Teška astma i biološka terapija

Teška astma je astma koja zahtijeva liječenje visokim dozama IGC-a uz drugi lijek za kontrolu bolesti, i/ili sistemskim glukokortikoidima, kako bi se spriječilo da astma postane nekontrolirana, ili ostaje nekontrolirana unatoč navedenoj terapiji.¹⁶

Lošu kontrolu astme obilježavaju sljedeće značajke: zbroj ACT-a <20, ≥ 2 egzacerbacije astme u prethodnoj godini koje su iziskivale liječenje sustavnim glukokortikoidima, teška egzacerbacija u prethodnoj godini (≥ 1 hospitalizacija, boravak u jedinici intenzivnog liječenja (JIL) ili mehanička ventilacija), trajna bronhopneumonija potvrđena spirometrijskim nalazom s $FEV_1 < 80\%$.⁵

Procjenjuje se da tešku astmu ima 3 – 5% ukupne populacije bolesnika s astmom.

Lošu kontrolu astme mogu uzrokovati pridružene bolesti, odnosno komorbiditeti, osobito bolest gornjih dišnih putova (kronični sinusitis, nosna polipoza), teži oblici GERB-a, kao i druge bolesti ili psihološka stanja.

Teži oblici astme češći su u starijih bolesnika (dob >55 godina), osobito žena, pretilih osoba te aktivnih ili bivših pušača.¹⁷ Ipak, najvažniji uzroci loše kontrole astme jesu nepridržavanje naputaka smjernica za liječenje astme te nesuradljivost bolesnika, pri čemu valja naglasiti važnost loše tehnike inhaliranja lijekova i neprimjerenog odabira inhalera.

Smjernice preporučuju da se u slučaju loše kontrolirane astme provjeri radi li se o teško lječivoj astmi (engl. *difficult-to-treat asthma*), pa tek ako smo sigurni da bolesnik koristi sve preporučene lijekove u odgovarajućim dozama redovito (dobra adherencija) i odgovarajućom tehnikom inhalacije lijekova, možemo reći da se radi o teškoj i/ili refraktornoj astmi.¹⁸ Pretpostavka je da tešku astmu ima 20 – 30% bolesnika s loše kontroliranom astmom.

Pri liječenju teške astme koriste se lijekovi preporučeni u najcitiranijoj svjetskoj strategiji za prevenciju i upravljanje astmom GINA u koracima 4 i 5. Prva je preporuka optimizirati dozu kombinacije IGC/LABA-e koji su temelj liječenja teške astme. U većine bolesnika s teškom astmom potrebno je liječenje visokim dozama IGC-a. Ako se uz ovu terapiju ne postigne potrebna kontrola bolesti, preporučuje se uvesti tiotropij (LAMA). U obzir dolaze teofilin i LTRA. U slučaju da

na navedenu terapiju i dalje imamo nekontroliranu bolest potrebno je provesti postupak fenotipizacije: alergološku obradu (kožni alergološki test na inhalacijske i nutritivne alergene, određivanje razine protutijela IgE), funkcijsku obradu pluća uključujući FeNO, difuzijski kapacitet pluća, tjelesnu pletizmografiju, citološki pregled iskašljaja, inducirani sputum, CT toraksa, ev. CT paranazalnih sinusa i UZV srca.¹⁹

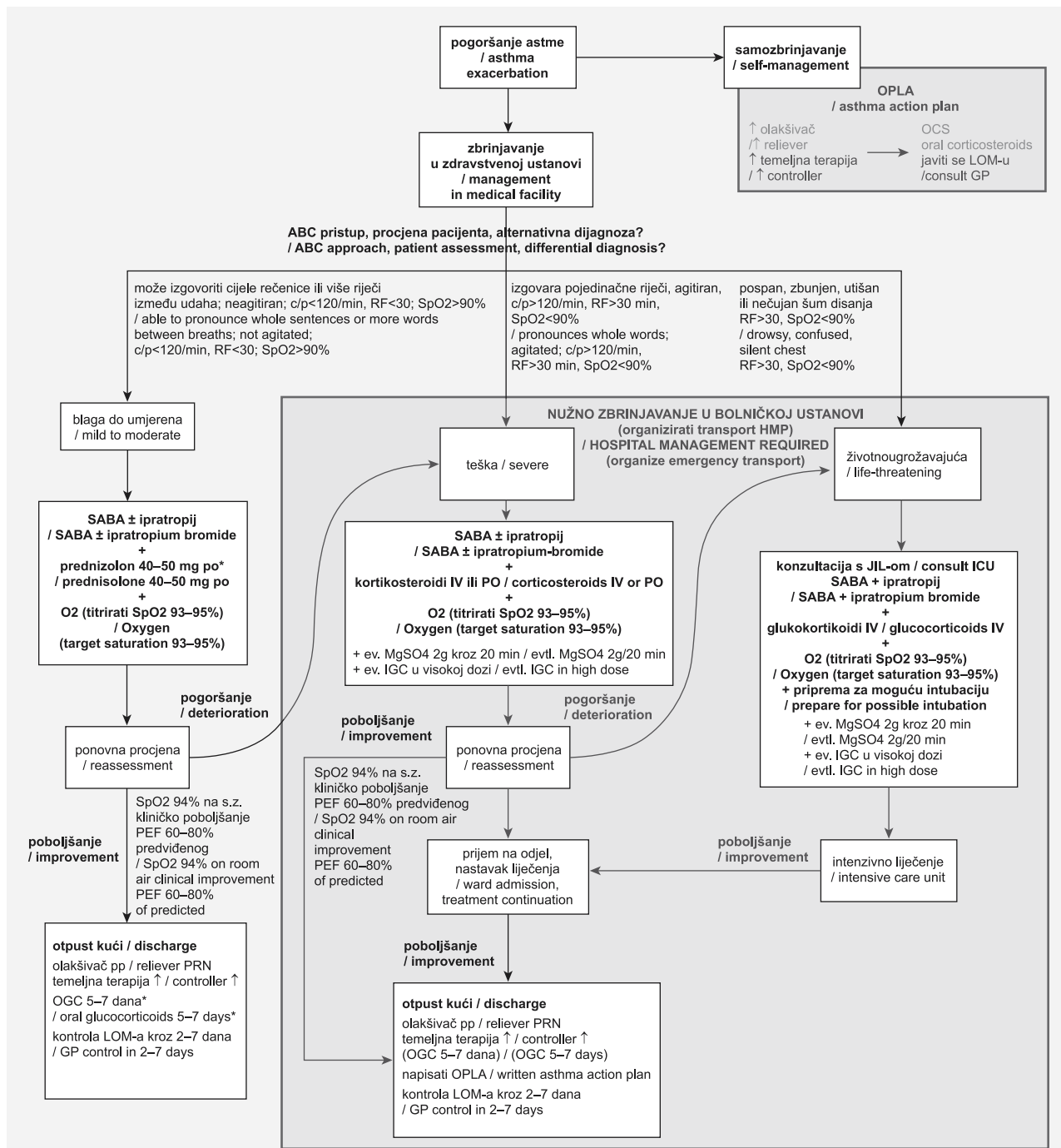
U slučaju kroničnog kašlja potrebno je provesti mikrobiološke analize iskašljaja (na bakterije, gljive, *M. tuberculosis*), dok u slučaju značajne eozinofilije (preko 1500 eozinofila/mL periferne krvi) treba napraviti obradu na parazite (analiza stolice na parazite višekratno, tri do pet puta, te serološke pretrage na *Strongyloides stercoralis* i *Toxocara canis*).²⁰ Ovakav pristup omogućuje isključenje drugih diferencijalnih dijagnoza i personalizirano liječenje.

Postupci personaliziranog liječenja određenih fenotipova teške astme uključuju primjenu bioloških lijekova (anti-IgE, anti-IL-5, anti-IL-4/IL13), antibiotika (makrolida) ili bronhalne termoplastike. Velik napredak u liječenju i nova nada za tu grupu teških bolesnika s astmom predstavlja nova biološka terapija. Zahvaljujući razvoju imunologije, u praksu su uvedeni lijekovi koji blokiraju neki od dominantnih mehanizama u astmi.²¹

Primjena bioloških lijekova u liječenju astme započela je uporabom omalizumaba početkom 2000. godine. Omalizumab je humanizirano anti-IgE protutijelo, s odobrenim indikacijama za liječenje teške, perzistentne alergijske astme. Omalizumab veže slobodni IgE te ga time smanjuje za više od 96% od početnih vrijednosti. Posljedično dolazi do smanjene ekspresije FcεRI receptora za IgE na mastocitima, bazofilima i dendritičkim stanicama, na koje bi se taj slobodni IgE vezao. Time se pri ponovnom doticaju s alergenom smanjuje mogućnost degranulacije tih stanica i otpuštanja upalnih citokina, a samim time i simptoma i egzacerbacija astme.

Našim bolesnicima koji boluju od teške eozinofilne astme dostupni su antieozinofilni lijekovi (ant-IL-5 ili IL-5R) mepolizumab, reslizumab i benralizumab. Odnedavno je dostupan i dupilumab, protutijelo protiv receptora za interleukin-4 (IL-4R), koje inhibira signalizaciju putem IL-4/IL-13, čime se postiže dobar terapijski učinak i u alergijskoj i eozinofilnoj astmi. Registriran je i tezepelumab, protutijelo na timusni stromalni limfopoetin (anti-TSLP), citokin koji je dio urođenoga imunogenog odgovora. S obzirom na to da se javlja uzvodno u imunosnoj reakciji, očekuje se da bi mogao djelovati povoljno kako u astmi s upalom tipa 2, tako i u bolesnika s astmom koji imaju niske koncentracije citokina tipa 2 (engl. *T2 low*), za koje do sada nismo imali mnogo terapijskih opcija.

Dostupnost ovih lijekova izuzetno je važna budući da se radi o najtežim bolesnicima s astmom koji zbog intenziteta tegoba imaju značajno sniženu kvalitetu



ABC – hitan pristup procjene pacijenta / airway, breathing, circulation; IGC – inhalacijski glukokortikoid / inhaled glucocorticoid; LOM – liječnik obiteljske medicine / family medicine doctor; OGC – oralni glukokortikoidi / oral glucocorticoid; PEF – vršni protok u ekspiriju / peak expiratory flow; SABA – kratkodjelujući beta-agonist / short acting beta-agonist; * u slučaju indikacije (prema tekstu) / in case of indication (according to the text)

SLIKA 3. SHEMATSKI SAŽETAK ZBRINJAVANJA ASTME S PRIMJEROM OSOBNOG PLANA LIJEČENJA ASTME (OPLA) TE NAČELIMA LIJEČENJA U ZDRAVSTVENOJ USTANOVI

FIGURE 3. SCHEMATIC SUMMARY OF ASTHMA MANAGEMENT WITH AN EXAMPLE OF A PERSONALIZED ASTHMA ACTION PLAN AND PRINCIPLES OF TREATMENT IN A HEALTHCARE FACILITY

života, smanjenu produktivnost i povišen rizik za mortalitet. Liječnici obiteljske medicine trebaju prepoznati bolesnike s nekontroliranom ili teško liječi-

vom astmom i uputiti ih u centre gdje će se dodatnom obradom definitivno procijeniti radi li se o teškoj astmi te uvesti odgovarajuće liječenje.

8. Egzacerbacija ili akutno pogoršanje astme

Akutno pogoršanje astme jest pogoršanje simptoma astme i plućne funkcije koje može varirati od blagog poremećaja do životno ugrožavajućeg stanja.^{5,22} Bolesnici s pogoršanjem astme imaju značajnu promjenu tegoba od uobičajene dnevne varijabilnosti, npr. pojavu noćnih buđenja zbog tegoba s disanjem najmanje dvije noći zaredom, ili imaju potrebu za olakšivačem (SABA ili IGC/FABA) dodatno tri puta u 24 sata u odnosu na uobičajene doze lijeka. Pogoršanje astme stoga predstavlja promjenu simptoma i funkcije pluća u odnosu na uobičajeni status bolesnika.²³

Smanjenje plućne funkcije može se kvantificirati mjerenjem PEF-a ili FEV₁ u usporedbi s pacijentovom prethodnom funkcijom pluća ili predviđenim vrijednostima.²⁴ Pokazalo se da ova mjerenja u kontekstu hitne službe mogu biti pouzdaniji pokazatelji ozbiljnosti pogoršanja od simptoma. Međutim, učestalost simptoma može biti osjetljivija mjera početka pogoršanja nego smanjenje vrijednosti PEF-a.²⁵

U blagom do umjerenom pogoršanju astme bolesnici su dobrog općeg stanja, ne koriste pomoćnu dišnu muskulaturu, respiracijski su suficijentni na sobnom zraku (broj respiracija <30/min, SpO₂>90%, c/p<120/min) te ostvaruju PEF veći od 50% predviđenog ili najboljeg osobnog mjerenja. Bolesnici s teškim pogoršanjem astme agitirani su, ne mogu izgovarati cjelovite rečenice bez uzimanja pauze radi udisanja zraka, koriste pomoćnu dišnu muskulaturu te pokazuju znakove respiracijske insuficijencije (RF > 30/min, SpO₂<90%, c/p>120/min), a PEF je manji od 50%. Životno ugrožavajuće pogoršanje astme, osim znakovima respiracijske insuficijencije, prezentira se utišanim šumom disanja, smetenošću i somnolencijom.^{5,26} Ako imaju definiranu OPLA-u, pacijenti mogu sami zbrinuti blaga pogoršanja astme (slika 3). Bolesnike koji se radi pogoršanja astme jave liječniku potrebno je točno procijeniti, a često i brzo zbrinuti, za što može biti koristan tzv. ABC (engl. *airway-breathing-circulation*) pristup za evaluaciju hitnog pacijenta. Potrebno je utvrditi prisutnost pogoršanja (razmisliti o diferencijalnim dijagnozama) te kategorizirati bolesnike prema težini. Glavni je princip liječenja inhalacija brzodjelujućih β₂-agonista te inhalacijska kortikosteroidna terapija, a u slučaju potrebe liječenja kisikom optimalno je titrirati protok kisika prema vrijednostima zasićenja hemoglobina kisikom u perifernoj arterijskoj krvi između 93% i 95%. Empirijska primjena antibiotika nije preporučena, osim u slučaju uvjerljivih dokaza bakterijske infekcije (npr. purulentan iskašljaj, vrućica, radiološki nalaz pneumonije).

Bolesnike s blagim do umjerenim pogoršanjima treba liječiti češćim korištenjem lijekova za brzo olakšavanje tegoba poput SABA-e (uvijek istodobno uz IGC) ili IGC/FABA-e tijekom jednog do dva tjedna.⁵

Za blaga i umjerena pogoršanja astme preporučuje se ponavljana upotreba SABA-e (salbutamol) do 4 – 10 udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena (razina dokaza A).²⁷ Nakon prvog sata doza salbutamola varira ovisno o kontroli simptoma od 4 – 10 udaha svaka 3 – 4 sata do 6 – 10 udaha svakih 1 – 2 sata ili više. Preporučuje se tijekom jednog do dva tjedna povisiti dozu temeljnoga protuupalnog lijeka, npr. četverostruka doza IGC-a.

Oralnu glukokortikoidnu terapiju (OCS), npr. prednizolon 0,5 – 1 mg/kg/dan do maksimalno 40 – 50 mg dnevno tijekom 5 do 7 dana valja uključiti slijedećim skupinama bolesnika:

1. bolesnici koji unutar 48 sati ne odgovore povoljno na gore navedenu terapiju;
2. bolesnici kojima se stanje brzo pogoršava ili oni koji imaju PEF ili FEV₁ <60% svoje najbolje vrijednosti ili predviđene vrijednosti;
3. bolesnici koji neovisno o trenutnoj prezentaciji i težini pogoršanja imaju povijest bolesti nagloga teškog pogoršanja.⁵

Za bolesnike s blagim pogoršanjima, koji koriste IGC/FABA-u kao temeljnu protuupalnu terapiju, mogu kao lijek za brzo olakšavanje tegoba koristiti isti lijek dodatno, prema konceptu MART umjesto salbutamola. IGC/FABA dodatno se koristi do maksimalnih doza ovisno o koritikosteroidu koji je u kombinaciji s formoterolom. Ako bolesnik ranije nije koristio temeljni protuupalni lijek potrebno je uvesti lijek koji sadrži IGC u redovitu terapiju.

Bolesnike s teškim i životno ugrožavajućim pogoršanjima astme treba zbrinuti u bolničkoj ustanovi, stoga je potrebno organizirati adekvatan transport do bolnice, u slučaju da se bolesnici inicijalno jave u primarnu razinu zaštite. Liječenje treba započeti odmah, prije transporta, inhalacijama salbutamola i ipratropija 4 – 10 udaha svakih 20 minuta u prvih sat vremena, te primjenom sustavnih glukokortikoida (IV ili PO) u dozi 1 mg/kg. Moguća je i primjena magnezijeva sulfata (2 g tijekom 20 min IV) te IGC-a (shematski sažetak zbrinjavanja astme prikazan je na slici 3). Bolesnike sa životno ugrožavajućim pogoršanjem astme treba pripremiti za intubaciju te konzultirati jedinicu intenzivnog liječenja radi nastavka zbrinjavanja liječenja.^{5,26,28} U slučaju kardiorespiracijskog aresta potrebno je učiniti ranu endotrahealnu intubaciju.²⁶ Pri otpustu bolesnika iz bolnice potrebno je ponovno procijeniti dotadašnju terapiju, tj. najčešće povisiti doze lijeka za kontrolu bolesti (koji sadrži IGC) te zajedno s bolesnikom napraviti OPLA-u. OGC je najbolje dati pulsno, najmanje tri dana, najviše 14 dana, idealno do postizanja vrijednosti PEF-a >80% od najboljega osobnog PEF-a u dva uzastopna dana. Preporučena doza OGC-a za pulsno liječenje pogoršanja astme je ½ do 1 mg po kg tjelesne mase. Metaanalizom je pokazano da je za

većinu bolesnika u akutnom napadu astme dovoljan metilprednizolon u dozi manjoj ili jednakoj 80 mg (razina dokaza A).²⁹ Kontrola nadležnog obiteljskog liječnika indicirana je 2 – 7 dana nakon otpusta.^{5,26}

Aminofilin nije preporučljivo koristiti u akutnom bronhospazmu u egzacerbacijama astme u odraslih, prema Cochraneovim sustavnim pregledima i kliničkim studijama.³⁰ Parenteralni aminofilin može se razmotriti kao terapijska opcija akutnog bronhospazma u liječenju astme samo u slučaju izostanka odgovora na standardnu terapiju, nakon više sati ponavljane primjene inhalacijskih β_2 -agonista i/ili kratko djelujućih antikolinergika, inhalacijske ili parenteralne primjene kortikosteroida te parenteralnoga magnezijevog sulfata. Naime, aminofilin primijenjen intravenski uz inhalaciju β_2 -agonista u akutnoj egzacerbaciji astme ne daje značajan bronhodilatacijski učinak u usporedbi s učinkom samoga inhalacijskog β_2 -agonista, a zabilježen je značajan porast nuspojava u odnosu na korištenje samo inhalacijskog β_2 -agonista, dominantno srčane aritmije. Zbog uske terapijske širine aminofilina (treba mjeriti serumsku koncentraciju teofilina u plazmi) te zbog čimbenika koji utječu na klirens teofilina (smanjen klirens ako je prisutna starija životna dob, debljina, insuficijencija jetre, popuštanje srca, virusne infekcije ili vrućica, istodobna primjena lijekova poput antibiotika makrolida i novijih kinolona, alopurinol, cimetidin, diazepam itd., ili u stanjima povećanog klirensa, kao što su pušenje, istodobna primjena lijekova poput barbiturata, antiepileptika, rifampicina itd.), aminofilin treba primjenjivati s oprezom.³¹

9. COVID-19 i astma

Bolesnici s astmom u odnosu na zdravu populaciju imaju jednak rizik od infekcije virusom SARS-CoV-2, razvoja teškog oblika bolesti i potencijalne smrtnosti.³² Pokazalo se da pacijenti s astmom koji su recentno prije infekcije imali potrebu za OGC-om zbog osnovne bolesti i oni koji su hospitalizirani zbog teške astme imaju povišen rizik od smrti uslijed COVID-19.³³ Neophodno je napomenuti bolesnicima da nastave uzimati preporučenu inhalacijsku, oralnu i biološku terapiju te da se pridržavaju OPLA-e. IGC su se pokazali protektivnim u vidu smanjenog mortaliteta u bolesnika s astmom i COVID-19. Prekid steroidne terapije (inhalacijske i oralne) vodi potencijalnom pogoršanju astme i stoga lošijem ishodu infekcije (razina dokaza A).³⁴ Za sada nema preporuka kako razlikovati pogoršanje astme od simptoma respiracijske virusne infekcije, ali za vrijeme pandemije broj egzacerbacija astme bio je niži, što je vjerojatno posljedica higijenskih mjera (pranje ruku, nošenje maski, fizička distanca i smanjena incidencija ostalih infekcija dišnih puteva). Ako postoji potreba za kratkodjelujućim bronhodilatatorima preporučuje se radije korištenje inhalera

s odmjerenom dozom (MDI, engl. *metered dose inhaler*) pomoću komorice nego putem nebulizatora. Mjerenje PEF-a nije neophodno provoditi u zdravstvenim ustanovama, zbog rizika od infekcije, već je moguće isto učiniti u kućnim uvjetima. Svi bolesnici s astmom mogu se cijepiti protiv virusa SARS-CoV-2 bez obzira na modalitet liječenja (uključujući i biološku terapiju, uz preporuku aplikacije prve doze biološke terapije različitoga dana zbog procjene nuspojava). Cjepivo protiv COVID-19 i gripe može se aplicirati istoga dana.

10. Nefarmakološko liječenje astme

Učinkovito liječenje astme zahtijeva razvoj partnerstva između osobe s astmom i pružatelja zdravstvenih usluga. Trebalo bi osobi s astmom omogućiti da stekne znanje, samopouzdanje i vještine za preuzimanje glavne uloge u liječenju svoje astme, što dokazano smanjuje morbiditet (razina dokaza A).³⁵

Za učinkovito liječenje astme bitne su nefarmakološke mjere liječenja koje se primjenjuju isključivo u kombinaciji s medikamentoznim liječenjem. Nefarmakološke mjere prvenstveno se odnose na izbjegavanje okidača astme iz okoliša, tjelesnu aktivnost i edukaciju bolesnika, ali uključuju i neke specifične načine liječenja.

Za poboljšanje kontrole astme važno je bolesnike upoznati s prirodom bolesti, njezinim tijekom i mogućim pogoršanjima. Treba napraviti OPLA-u i razumljivim uputama educirati bolesnika (poglavlje 6). Edukaciju treba prilagoditi dobi bolesnika, njegovom obrazovanju i socioekonomskim mogućnostima. Edukacija treba biti sveobuhvatna; potrebno je razjasniti prirodu bolesti, način primjene i djelovanja terapije, izbjegavanje alergena i okidača astme, korištenje mjerača PEF-a, prepoznavanje simptoma pogoršanja astme te prilagođavanje ponašanja u slučaju napada astme. Osobito treba naglasiti važnost treninga tehnike upotrebe inhalera s lijekovima za astmu.

Kontrola okoliša u cilju smanjivanja koncentracije alergena i onečišćenja zraka te izbjegavanje poznatih pokretača astme koristan je čimbenik uspješnog liječenja astme, osobito u kombinaciji s farmakološkim liječenjem. Iako se mjere za smanjivanje izloženosti grinjama nisu pokazale učinkovitima, preporučuje se prozračivanje i redovito čišćenje prostorija uz zamjenu posteljine koja se pere na visokim temperaturama, odnosno boravak u zatvorenim prostorijama ako se radi o alergenu iz prirode u doba kada je njegova koncentracija u zraku visoka. Redovito provjetranje kupao-nice i uklanjanje izvora vlage, uključujući i renoviranje domova pogođenih vlagom i plijesni, pokazalo se korisnim kao i intervencije na radnom mjestu.³⁶

Svakako se savjetuje prestanak pušenja (razina dokaza A) i izbjegavanje zadimljenih prostorija (razina dokaza B) jer pušenje kod asmaticara uzrokuje teže

simptome, ubrzano opadanje plućne funkcije i oslabljen terapijski odgovor na glukokortikoide.³⁷ Pri donošenju odluke o nabavci kućnog ljubimca treba se posavjetovati s liječnikom i svakako ga držati izvan spavaće sobe.³⁸ Osobe koje boluju od astme obvezno treba pitati koje sve lijekove uzimaju, a oprez je potreban za aspirin, nesteroidne antireumatike, beta-blokatore i pojedine kapi za oči jer mogu uzrokovati bronhoopstrukciju.³⁹

Zdravlje treba održavati s dovoljno tjelovježbe i sna radi opće zdravstvene dobrobiti (razina dokaza A). Kako respiratorni virusi izazivaju egzacerbacije astme, preporučuje se cijepljenje protiv gripe (razina dokaza C) i pneumokoka (razina dokaza D). Trenutno se na temelju koristi i rizika preporučuje cijepljenje protiv bolesti COVID-19 osobama s astmom. Alergijske reakcije na cjepiva su rijetke, ali se preporučuje cijepljenje u zdravstvenim ustanovama. Nije dokazan koristan učinak uređaja za ovlaživanje/sušenje zraka u kući, a nema dokaza niti da bi se alternativne metode liječenja (homeopatija, akupunktura) preporučile u liječenju astme.^{40,41}

Iako je preporučena kontrola tjelesne težine, jer je astma općenito teže kontrolirana kod pretilih, nije dokazan učinak dijetetskih mjera (riblje ulje, omega-3 masne kiseline, vitamin C, selen, ograničenje soli ili eliminacija mononatrijevog glutamata) na tijek i težinu bolesti. Izgledi za razvoj astme kod pretilih povećavaju se povećanjem tjelesne težine pa danas govorimo o fenotipu astme povezane s pretilosti. Ne samo pretilost, nego i druga stanja metaboličkog sindroma značajno su povezana s astmom kroz inzulinsku rezistenciju i sistemsku upalu.⁴² Pretilost je povezana s povećanim markerima upale u serumu i masnom tkivu, a opet smanjenom upalom dišnih putova. Leptin i drugi adipokini iz masnih stanica mogu biti važni medijatori u astmi kod pretilosti s izravnim učincima na dišne putove.⁴³ Ulje crnog kima u eksperimentalnim i kliničkim studijama pokazalo je antioksidativna, imunomodulirajuća, protuupalna, antialergijska, antitusivna i bronhodilatacijska svojstva (razina dokaza A)⁴⁴, a neke su studije pokazale i povezanost niske razine vitamina D s češćim egzacerbacijama i lošijim odgovorom na kortikosteroidnu terapiju kod asmatičara (razina dokaza A).⁴⁵

Plućna rehabilitacija blagotvorno djeluje na astmu, doprinosi smirivanju simptoma i održavanju stabilnog stanja dulje vrijeme. Potreban je multidisciplinarni pristup pulmologa, liječnika obiteljske medicine, medicinske sestre, respiracijskog fizioterapeuta, psihologa i nutricionista. Vježbe disanja osobito su važne s ciljem poboljšanja učinkovitosti disanja, smanjenja frekvencije disanja, povećanja fleksibilnosti prsnog koša te povećanja snage i izdržljivosti respiracijskih mišića. Treba educirati bolesnika o važnosti dijafrag-

malnog disanja, čime se aktivira cijeli plućni parenhim uključujući i baze pluća. Bitan je i psihološki tretman, osobito tehnike opuštanja i kognitivno-bihevioralna terapija koje su pokazale da poboljšavaju kvalitetu života i smanjuju upotrebu lijekova „na zahtjev“.

Alergenska imunoterapija (AIT) ili hiposenzibilizacija ima koristan terapijski učinak u bolesnika s alergijskom astmom, osobito u bolesnika s alergijskim rinokonjuktivitisom. Ponavljana primjena pripravaka alergena kod alergičnih osoba dovodi do smanjivanja intenziteta, trajanja i učestalosti simptoma te potrebe za lijekovima.⁴⁶ Osim toga ima dobar učinak na smanjivanje hiperreaktivnosti bronha te sprječava nastanak novih preosjetljivosti na druge alergene. AIT je jedino etiološko liječenje alergijske astme i/ili rinitisa, a može se hiposenzibilizirati na sve tri grupe polena, prašinsku grinju i antigene životinja.⁴⁷ Učinak je bolji kod monosenzibiliziranih. Trenutno postoje dva pristupa: subkutana imunoterapija (SCIT) koja koristi visoke doze standardiziranih cjepiva (5 – 20 µg glavnog alergena u mjesečnim injekcijama održavanja) kao „zlatni standard“ i sublingvalna imunoterapija (SLIT) koja ima prednost samoprime u pacijentovom domu. Oba pristupa smatraju se sigurnim za liječenje ako su dobro indicirani i kad se provode pod specijalističkim nadzorom.

Bronhalna termoplastika (BT) nefarmakološka je potencijalna opcija za liječenje teške perzistentne astme kod pacijenata starijih od 18 godina čija astma nije dobro kontrolirana lijekovima u nekim zemljama u Europskoj uniji i svijetu (razina dokaza A).⁴⁸ U nekoliko randomiziranih studija pokazalo se poboljšanje kontrole astme, ali se nije mogao isključiti ni placebo učinak. Temelji se na isporuci radiofrekvencijske energije u dišne putove kako bi se smanjila masa glatkih mišića dišnih putova.⁴⁹ S obzirom na invazivnost i moguću štetnost smjernice Europskoga respiracijskog društva (ERS, engl. *European Respiratory Society*) i Američkoga torakalnog društva (ATS, engl. *American Thoracic Society*) preporučuju je samo u kliničkim istraživanjima ili registriranim ustanovama. Daljnja istraživanja vjerojatno će imati važan utjecaj na ovu preporuku.

11. Astma u trudnoći

Astma može utjecati na tijek i ishod trudnoće, kao što trudnoća može promijeniti astmu u trudnice.⁵⁰ Nije moguće unaprijed predvidjeti kakve će biti tegobe i aktivnost astme tijekom trudnoće, moguće je da astma ostane ista kao i prije trudnoće, ali i da se pogorša ili poboljša.⁵¹ Stupanj težine astme prije trudnoće najčešće definira i stupanj težine astme tijekom trudnoće. Najveću pozornost treba obratiti na tešku astmu, jer su u trudnoći tada moguće komplikacije, kako za majku (povišen arterijski tlak, preeklampsija) tako i za

dijete (usporen rast ili prerani porod). Zbog toga je važno da se trudnice redovito kontroliraju kod specijalista za astmu (pulmologa, alergologa ili internista).

Gotovo svi lijekovi u inhalacijskom obliku koji se koriste u liječenju astme sigurni su za majku i dijete tijekom trudnoće i dojenja. Temeljna protuupalna terapija astme, kao što su IGC, s potpunom se sigurnošću može koristiti dugotrajno, više mjeseci, tijekom cijele trudnoće, u svrhu održanja dobre kontrole astme. Prekid terapije IGC-om nikako se ne preporučuje, jer su pogoršanja astme najčešća u prvom i u trećem trimestru trudnoće. Ako je astma dobro kontrolirana u bolesnice prije trudnoće, treba nastaviti koristiti istu terapiju astme redovito tijekom trudnoće. Postoji više IGC-a na hrvatskom tržištu i svi koji su dostupni mogu se koristiti. Dajemo prednost nešto starijim lijekovima u odnosu na novije, jer oni imaju više praćenih podataka u primjeni. Treba voditi brigu o učinkovitosti inhalacijskih lijekova jer je cilj da spriječimo pogoršanja (egzacerbacije) astme i održimo dobru kontrolu astme u trudnice. Ipak, najviše medicinskih dokaza postoji za korištenje budezonida u trudnoći; prema stavovima cijenjenog programa za edukaciju i prevenciju astme koji je osmišljen 1989. godine u Nacionalnom institutu za srce, pluća i krv u SAD-u (NAEPP) te se razvija i aktivan je i danas, tijekom trudnoće preporučuje se za liječenje astme koristiti budezonid redovito i salbutamol po potrebi.⁵² I prema velikim bazama podataka praćenja trudnoća, preferirani inhalacijski glukokortikoid je budezonid (razina dokaza B).⁵³ Naime, postotci kongenitalnih malformacija djece bili su gotovo identični u trudnica bez astme i u trudnica s astmom liječenih budezonidom, bez značajnih razlika (razina dokaza B).⁵⁴ U novije vrijeme imamo dokaze o sigurnosti uporabe u trudnoći također i za flutikazon (razina dokaza B).⁵⁵ Svaka bolesnica s astmom u trudnoći treba imati pristup u svakom trenutku brzodjelujućem bronhodilatatoru, bilo da je to SABA ili IGC/FABA.

Brojna iskustva s korištenjem više lijekova za liječenje astme u trudnoći pokazuju da gotovo nema neželjenih nuspojava (razina dokaza B).^{56,57}

Odabir među LABA-ma jednako je vrijedan između formoterola i salmeterola (razina dokaza B).⁵⁸

Montelukast može biti alternativna opcija dodatka IGC-u u težih oblika astme.⁵²

Antikolinergici ili antagonisti muskarinskih receptora, poput kratkodjelujućeg ipratropij-bromida (SAMA), sa sigurnošću se koriste povremeno u trudnoći, tijekom pojave astmatskih tegoba ili pogoršanja, budući da imaju minimalan kronotropni učinak u majke, koji se očekuje i u fetusa.⁵² Dugodjelujući antikolinergici poput tiotropija godinama su dio GINA-e u bolesnika koji nisu dobro kontrolirani LABA-om i visokim dozama IGC-a, kao dodatak na navedenu te-

rapiju u koraku 4 i 5. U ažuriranoj strategiji GINA iz 2022. godine⁵ spominje se i mogućnost liječenja bolesnika s astmom koji nisu dobro kontrolirani visokim dozama IGC/LABA, a imali su i najmanje jednu egzacerbaciju astme tijekom proteklih godinu dana, trojnom terapijom IGC/LABA/LAMA, gdje je LAMA lijek glikopironij. Međutim, ni za jedan lijek iz skupine LAMA nemamo dovoljno podataka u ljudskim trudnoćama niti u fetalnim ishodima (razina dokaza B).⁵⁹

Metilksantini u trudnoći tijekom kliničkog iskustva primjene u trudnica nisu pokazali porast rizika od fetalnih malformacija (razina dokaza A).⁶⁰ Međutim, u trudnoći je metabolizam promijenjen, uključujući hepatalni klirens i vezanje za albumine plazme, tako da je mjerenje koncentracije metilksantina u plazmi nužno, uz prilagodbe doze lijeka. Moguća je tahikardija i iritabilnost u majke i u fetusa, budući da metilksantini prolaze placentalnu barijeru.⁶¹ Osim toga, ICS su učinkovitiji od metilksantina, a imaju manje nuspojava te ih treba uvijek preferirati u liječenju trudnice s astmom.

Općenito, manja je moguća šteta od lijekova za astmu, nego od pogoršanja astme s pojavom simptoma astme, dispneje i akutnih napada astme s respiracijskom insuficijencijom. Određena zabrinutost prisutna je uz uporabu OGC-a, jer je uočena povezanost s rascjepom čeljusti djeteta, nižom porođajnom težinom, neonatalnom insuficijencijom nadbubrežne žlijezde, ali i preeklampsijom ili gestacijskim dijabetesom u majke (razina dokaza B).⁶² Međutim, ima dovoljno rezultata da je korištenje nižih doza OGC-a u teškoj astmi u trudnice sigurno (razina dokaza B).⁵⁷

Također, aplikacija sistemskih steroida u egzacerbaciji astme potrebna je i široko se koristi. Dostupnija i češća uporaba *biološke terapije* u teškoj astmi postavila je potrebu za dodatnim podacima o primjeni ovih lijekova u trudnoći i tijekom dojenja. Zbog vrlo dugog poluživota bioloških lijekova, za najbolju skrb za majku i dijete ključno je savjetovanje prije začeca i edukacija zdravstvenih djelatnika.⁶³ Na interpretaciju podataka o uporabi bioloških lijekova u trudnoći mogu utjecati metodološka ograničenja ispitivanja kao što su nedostatak randomiziranih studija ili male količine uzorka. Naime, većina podataka na koje se oslanjaju stavovi i zaključci o uporabi biološke terapije za vrijeme trudnoće temelje se na ograničenim podacima iz registara trudnoće i spontanih prijava nakon stavljanja lijeka u promet. Najviše iskustava i objavljenih rezultata ima s prvim i najdulje korištenim biološkim lijekom omalizumabom. Ipak, čini se da su biološki lijekovi sigurni u trudnoći, osobito ako koristi primjene ovih lijekova nadmašuju rizike, barem u prva dva tromjesečja. Većina bioloških lijekova ima kategoriju B za trudnoću, osim dupilumaba kojemu za sada kategorija nije dodijeljena.⁶⁴

Omalizumab se može primijeniti tijekom trudnoće ako se liječenjem teške astme u koraku 4 s dobrom

adherencijom i odgovarajućom tehnikom inhalacije lijekova te liječenjem komorbiditeta ne može postići kontrola astme. Omalizumab se smatra relativno sigurnim lijekom u trudnoći u osoba s teškom astmom. Primjena omalizumaba pregledom registara trudnoća ne ukazuje na malformacije ili neonatalnu toksičnost, iako omalizumab prelazi placentarnu barijeru. Prospektivno ispitivanje registra trudnoće (EXPECT) u 250 trudnica s astmom izloženih omalizumabu pokazalo je da je prevalencija velikih urođenih anomalija bila slična (8,1% u odnosu na 8,9%) između bolesnica u ispitivanju EXPECT i usporednih bolesnica s istom bolešću (umjerenom i teškom astmom) (razina dokaza A).⁶⁵ U tijeku je randomizirano kliničko ispitivanje za mjerenje stope plodnosti i ishoda trudnoće u žena koje koriste omalizumab, u kojem se prvi rezultati očekuju krajem 2023. godine.⁶⁶

Budući da su podatci ograničeni za skupinu lijekova s mehanizmom djelovanja anti-IL-5, kao što su benralizumab, mepolizumab i reslizumab, a potencijal za štetno djelovanje na ljudski plod nije poznat, kao mjera opreza ne preporučuje se primjena biološke anti-IL-5 terapije tijekom trudnoće.

Dupilumab, anti-IL-4/IL-13 biološki lijek, prolazi placentarnu barijeru, no istraživanja na životinjama u dozama do deset puta većim od preporučenih maksimalnih doza za ljude nisu pokazala štetne učinke na fetus (razina dokaza A).⁶⁷ No, budući da nema formalnih istraživanja o uporabi dupilumaba u trudnoći, kategorija trudnoće nije mu dodijeljena te se njegova primjena u trudnoći ne preporučuje.⁶⁴

Dojenje i biološka terapija. Primjena omalizumaba može se razmotriti tijekom dojenja ako je ona klinički indicirana. Očekuje se da će omalizumab biti prisutan u majčinom mlijeku, budući da su podatci u nečovjekolikih primata pokazali da se omalizumab izlučuje u mlijeko, a u majčinom mlijeku prisutni su drugi imunoglobulini (IgG i IgE). Ispitivanje EXPECT, sa 154 dojenčadi koja su bila izložena omalizumabu tijekom trudnoće i dojenja, nije ukazivalo na štetne učinke na dojeno dijete.

Za skupinu lijekova s mehanizmom djelovanja anti-IL-5, kao što su benralizumab, mepolizumab i reslizumab, nema podataka o izlučivanju mepolizumaba u majčino mlijeko u ljudi te se zbog ograničenih podataka za sada ne preporučuje korištenje ovih lijekova tijekom dojenja. Dupilumab, kao terapija anti-IL-4/IL-13, također se ne preporučuje tijekom dojenja, budući da nema dovoljno podataka.

Praćenje trudnice s astmom tijekom graviditeta idealno je svaka četiri tjedna, jer dokazano poboljšava adherenciju s protuupalnim lijekovima, a time i kontrolu astme (razina dokaza A).⁶⁸

Tijekom samog poroda slobodno se mogu koristiti uobičajeni lijekovi za astmu, kao što su IGC i SABA.

Nakon poroda, za vrijeme dojenja djeteta, također se smiju koristiti uobičajeni lijekovi za liječenje astme, uključujući i prednizolon u dugotrajnijoj uporabi ako je ona indicirana u težih oblika astme.⁶⁹

Nikako ne smijemo propustiti i ovdje naglasiti značenje nefarmakoloških mjera u astmi, posebno važnost nepušenja u trudnoći. Duhanski dim ometa djelovanje najvažnijih lijekova u astmi praveći rezistenciju steroidnog receptora i stvara sklonost egzacerbacijama astme (razina dokaza B).⁷⁰ Također pogoršava tegobe astme, stvara veću količinu sluzi i sužava bronhe. Da ne spominjemo katastrofični učinak pušenja i svih 4.000 štetnih kemijskih supstancija koje dolaze do nerođenog djeteta, ometajući razvoj svih tkiva i organa. Izlaganje duhanskom dimu povezano je s nizom neželjenih učinaka u trudnoći poput spontanijih pobačaja, prijevremenog odljuštenja posteljice, *placenta previa*, preuranjenih trudova i poroda, niske porođajne težine dojenčeta te ektopične trudnoće.

Trudnice i dojilje trebaju izbjegavati alergene na koje su preosjetljive koliko je god to više moguće, pri čemu najviše treba obratiti pozornost na kontrolu kućnog okoliša, na izloženost prašinskim grinjama i antigenima kućnih ljubimaca. Također trebaju izbjegavati razne iritanse, kao što je zagađenje zraka i pasivno pušenje, te imati uravnoteženu i redovitu prehranu s vitaminima i mineralima, koja neće poticati prekomjerno stvaranje želučane kiseline. Uz to je potrebno osigurati dovoljno odmora te trudnicama omogućiti da se osjećaju ugodno u svojim životnim odabirima (ako nikome ne štete), što je među najvažnijim mjerama primarne prevencije astme (razina dokaza A).⁷¹

12. Uloga liječnika obiteljske medicine (LOM) u zbrinjavanju astme

Liječnici obiteljske medicine trebali bi imati ključnu ulogu u ranom prepoznavanju i dijagnostici astme te liječenju blage do umjereni teške bolesti. Osobito je važno da ta uloga bude aktivna u planiranju dijagnostičkih postupaka, u odabiru terapije i nadzoru u cilju postizanja dugotrajne kontrole bolesti.⁷² To podrazumijeva i pravovremenu procjenu potrebe za upućivanjem bolesnika s nekontroliranom ili teškom astmom pulmologu. Postupci koje LOM može provesti u cilju prepoznavanja ili zbrinjavanja astme slijede.

Je li to astma?

U procesu postavljanja dijagnoze astme ključna je pažljivo uzeta anamneza i učinjena spirometrija s bronhodilatacijskim testom (salbutamolom) u svakog bolesnika sa sumnjom na astmu.⁵

Anamneza će ukazati na prisutnost karakterističnih obrazaca razvoja simptoma i znakova astme: kašlja, zaduhe i piskanja, te postojanje rizičnih čimbenika i

okidača koji pokreću astmu. Spirometrija s bronhodilatacijskim testom zlatni je standard za procjenu prisutnosti i težine opstrukcije protoka zraka kroz dišne putove. Spirometrijski dokaz o promjenjivom ograničenju protoka zraka (reverzibilnoj opstrukciji) uz tipične simptome potvrđuje dijagnozu astme.⁵ Međutim, normalna spirometrija ne isključuje dijagnozu astme. Ponovljena spirometrijska mjerenja daju više informacija nego samo jedno mjerenje. Spirometriju treba izvoditi obučeno i iskusno medicinsko osoblje. Vremenska ograničenja, nedostatan broj ili obuka postojećeg medicinskog osoblja, potrebna adekvatna oprema, neoptimalna naknada za postupak i pitanje ispravnog tumačenja testa uobičajene su prepreke rutinskoj uporabi spirometrije u ambulanti liječnika obiteljske medicine.⁷²

PEF je pristupačan test funkcionalne plućne dijaagnostike, niske cijene koštanja, jednostavan za izvođenje u ambulanti obiteljskog liječnika. Mjeri maksimalni vršni protok zraka kroz dišne putove. Koristan je u procjeni postojanja opstrukcije u bolesnika sa sumnjom na astmu ili u već dijagnosticiranog bolesnika za praćenje postignute kontrole bolesti i razvoja pogoršanja. Kod kontinuiranoga svakodnevnog praćenja važan je podatak o dnevnoj varijabilnosti simptoma i PEF-a. Značajna je varijabilnost >20% razlike jutarnjih, nižih PEF vrijednosti u odnosu na večernje vrijednosti PEF-a (poglavlje 3). Kada se uz simptome koji sugeriraju astmu ne može dokazati reverzibilna opstrukcija, to je vrijeme za konzultaciju pulmologa radi daljnjih dijagnostičkih postupaka.⁵

Terapijski pristup

Po verificiranju astme, terapiju treba započeti prema preporukama nacionalnih smjernica (poglavlje 5). Blaga i umjereno teška astma mogu se adekvatno liječiti i pratiti u ambulanti obiteljskog liječnika uz odgovarajuću upotrebu IGC-a u blagoj astmi, s dodatkom LABA-e ili FABA-e IGC-u za liječenje umjereno teške astme. Ako se kombiniranom terapijom IGC/LABA u pacijenta nije postigla zadovoljavajuća kontrola bolesti, bolesnik ima i dalje učestale tegobe i često koristi simptomatsku terapiju, potrebno je pacijenta uputiti u specijalističku službu.⁷³

Među pacijentima s nekontroliranom astmom kriju se bolesnici s *“difficult-to-treat”* teško liječivom astmom i teškom astmom (poglavlje 6), što predstavlja dijagnostički i terapijski izazov za pulmološku struku, a povezan je s nerazmjernim ekonomskim opterećenjem za zajednicu i zdravstveni sustav.

Je li astma kontrolirana?

Astma je nesumnjivo važan javnozdravstveni problem zbog svoje učestalosti i značajnog utjecaja na kvalitetu života pojedinca i njegove obitelji, u slučajevima

kada nije dobro kontrolirana. Procjena kontrole astme ključna je za početak i kasniju titraciju terapije održavanja. Kod svakog posjeta ambulanti obiteljskog liječnika bilo bi potrebno odrediti stupanj postignute kontrole i u odnosu na to korigirati postojeću terapiju.^{5,73} Pacijent s dobro kontroliranom astmom ne bi trebao imati ograničenja u aktivnostima; nema noćnih, ranojutarnjih ili dnevnih simptoma i minimalno koristi simptomatsku terapiju (SABA) za olakšavanje simptoma (manje od dva puta tjedno). Stoga je važno pacijenta pitati pojedinosti o učestalosti i ozbiljnosti simptoma, epizodama pogoršanja, primjeni OGC-a i posjetima hitnoj službi. Postignutu kontrolu liječnik obiteljske medicine može odrediti pomoću ACT-a koji bolesnik ispunjava sam dok čeka pregled svog liječnika.⁷⁴ Drugi jednostavan parametar procjene kontrole astme odnosno nekontrolirane bolesti jest korištenje simptomatske terapije. Više od tri inhalera SABA-e godišnje govore u prilog nekontrolirane bolesti i potrebe za korekcijom terapije korak više u liječenju (engl. *step up*) (poglavlje 5) te bi obiteljski liječnik trebao voditi brigu o broju SABA inhalera koje propisuje svom bolesniku s astmom.^{73,74} Poseban naglasak u održavanju kontrole astme stavljen je na jačanje partnerstva liječnik – bolesnik, edukaciju, samozbrinjavanje i samokontrolu.

Kontrola suradljivosti i pravilne inhalacijske tehnike

Značajan dio pacijenata s nekontroliranom astmom ima lošu suradljivost, što bi se moralo prepoznati i korigirati već u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, npr. pitanjem „Imate li problema s uzimanjem svoje terapije astme?“, ali i uvidom obiteljskog liječnika u propisani broj inhalera od protekle kontrole.

U nekim studijama samo je 10% pacijenata moglo ispravno koristiti svoj inhaler. Kritične pogreške uobičajene su za sve inhalatore, u rasponu od 12% za inhalatore s pMDI uz korištenje komorice te 35 – 44% za inhalere suhog praha (DPI, engl. *dry powder inhaler*). Stoga pacijentima treba dati jasne upute, uključujući fizičku demonstraciju samog bolesnika, te redovito provjeravati njihovu tehniku inhaliranja, ne samo u specijalističkim ambulantom već i u ambulanti primarne zaštite. U tom smislu trebalo bi rješavati prepreke kao što su vremenska i financijska ograničenja te korigirati ponašanje onih bolesnika koji dolaze samo u pogoršanju jer imaju loše postavljene zdravstvene prioritete. Educirane medicinske sestre, edukatori u zakladama za astmu ili farmaceuti također mogu biti od pomoći u tom pogledu.

Je li inhalacijska terapija astme optimizirana?

Iako postoje učinkovite terapije i jasne preporuke za liječenje astme, više od 50% pacijenata ima slabo kon-

troliranu bolest.⁷² Razlog tomu većim je dijelom raskorak između učinkovitih preporuka i svakodnevne prakse, posebno u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. Prema *UK National Review of Asthma Deaths* 46% smrti zbog astme moglo se izbjeći da su se slijedile postojeće preporuke za liječenje. Jedan od razloga bilo je pretjerano propisivanje SABA-e i, što je najvažnije, bilo je nedovoljno propisivanja temeljnoga protuupalnog lijeka (ICS-a). Čak 80% pacijenata u prethodnoj godini imalo je suboptimalnu terapiju održavanja preporučenu smjernicama, a bilo je dokaza o neodgovarajućem propisivanju LABA-e kao monoterapije od strane obiteljskih liječnika.⁷³ Poznavanje i provedba nacionalnih smjernica za liječenje astme može smanjiti neplanirane posjete liječniku ili zbrinjavanje u hitnoj službi.^{74,75}

Liječenje komorbiditeta u primarnoj zdravstvenoj zaštiti

Liječnici obiteljske medicine u boljoj su poziciji da pomognu i koordiniraju liječenje niza komorbiditeta koji doprinose lošoj kontroli astme. Dobra kontrola komorbiditeta zahtijeva redovite procjene koje se bolje provode u okruženju primarne zdravstvene zaštite. Zbrinjavanje komorbiditeta i pridruženih bolesti jednako je relevantno u bolesnika s blažom astmom koji se rutinski liječe u primarnoj zdravstvenoj zaštiti kao i u bolesnika s težim stupnjevima bolesti.

Edukacija

To je vrlo značajan dio svake kontrole bolesnika u ambulanti obiteljskog liječnika. Edukacijom se povećava suradljivost bolesnika za dugotrajno uzimanje lijekova, upoznaje se bolesnika s lijekovima za liječenje i/ili kontrolu astme, tumači razlika između protuupalnih lijekova i bronhodilatatora, govori se o njihovim štetnim učincima. Proces edukacije mora biti dvo-smjerman. Bolesnik treba imati mogućnost postavljanja pitanja, izreći svoju zabrinutost koja prati kroničnu bolest, osobito ako je težeg stupnja. Interaktivni razgovori i savjetovanje bolesnika stoga bi trebali postati, više nego što to trenutačno jesu, dijelom svakodnevnog rada tima liječnika obiteljske medicine.

Dodatak 1. Razine dokaza⁷⁶

- A – studije razine dokaza 1
 - malo vjerojatno da će dodatna istraživanja promijeniti našu pouzdanost u procjeni učinka neke intervencije
- B – studije razine dokaza 2 i 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 1
 - dodatna istraživanja potencijalno će imati značajan učinak na našu pouzdanost o učin-

ku neke intervencije i mogu promijeniti navedenu procjenu

- C – studije razine dokaza 3 ili nastale ekstrapolacijom iz studija razine 2 i 3
 - dodatna istraživanja će vrlo vjerojatno imati značajan učinak na našu pouzdanost o učinku neke intervencije i vrlo vjerojatno će promijeniti navedenu proceduru
- D – studije razine 5 ili problematične nekonzistentne i inkonzluzivne studije bilo koje razine
 - svaka procjena učinka vrlo je nesigurna

INFORMACIJE O SUKOBU INTERESA

Autori nisu deklarirali sukob interesa relevantan za ovaj rad.

INFORMACIJA O FINANCIRANJU

Za ovaj članak nisu primljena financijska sredstva.

DOPRINOS AUTORA

KONCEPCIJA ILI NACRT RADA: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ, NM, MS

PRIKUPLJANJE, ANALIZA I INTERPRETACIJA PODATAKA: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ

PISANJE PRVE VERZIJE RADA: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ

KRITIČKA REVIZIJA: SPG, ŽV, MGP, LJBK, SŠC, ML, EBK, SM, ĐLJ, NM, MS

LITERATURA

1. Tudorić N, Vrbica Ž, Pavičić F, Korolija-Marinić D, Fijačko V, Fistrić T i sur. Smjernice Hrvatskoga pulmološkog društva za dijagnosticiranje i liječenje astme u odraslih. *Liječ Vjesn.* 2007;129(10–11):315–21.
2. Bose S, Bime C, Henderson RJ, Blake KV, Castro M, DiMango E i sur. American Lung Association Airways Clinical Research Centers. Biomarkers of Type 2 Airway Inflammation as Predictors of Loss of Asthma Control During Step-Down Therapy for Well-Controlled Disease: The Long-Acting Beta-Agonist Step-Down Study (LASST). *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(10):3474–81.
3. Butler CA, Heaney LG. Fractional exhaled nitric oxide and asthma treatment adherence. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(1):59–64.
4. Zeiger RS, Schatz M, Zhang F, Crawford WW, Kaplan MS, Roth RM i sur. Elevated exhaled nitric oxide is a clinical indicator of future uncontrolled asthma in asthmatic patients on inhaled corticosteroids. *J Allergy Clin Immunol.* 2011;128(2):412–4.
5. *Global Initiative for Asthma.* Global Strategy for Asthma Management and Prevention, 2022. Dostupno na: <https://ginasthma.org/>. Pristupljeno: 1. veljače 2023.
6. Inoue H, Nagase T, Morita S, Yoshida A, Jimnai T, Ichinose M. Prevalence and characteristics of asthma-COPD overlap syn-

- drome identified by a stepwise approach. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017;12:1803–10.
7. Demoly P, Louis R, Soes-Petersen U, Naya I, Carlsheimer A, Worth H i sur. Budesonide/formoterol maintenance and reliever therapy versus conventional best practice. *Respir Med.* 2009;103(11):1623–32.
 8. Sansing-Foster V, Haug N, Mosholder A, Cocoros NM, Bradley M, Ma Y i sur. Risk of Psychiatric Adverse Events Among Montelukast Users. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(1):385–393.e12.
 9. Haarman MG, van Hunsel F, de Vries TW. Adverse drug reactions of montelukast in children and adults. *Pharmacol Res Perspect.* 2017;5(5):e00341.
 10. Kerstjens HA, Engel M, Dahl R, Paggiaro P, Beck E, Vandewalker M i sur. Tiotropium in asthma poorly controlled with standard combination therapy. *N Engl J Med.* 2012;367(13):1198–207.
 11. Popović-Grle S, Bakran I. Smjernice u propisivanju lijekova u astmi. U: Francetić I, Vitezić D, ur. *Klinička farmakologija*. 2. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2014, str. 414–21.
 12. Reddel HK, Busse WW, Pedersen S, Tan WC, Chen YZ, Jorup C i sur. Should recommendations about starting inhaled corticosteroid treatment for mild asthma be based on symptom frequency: a post-hoc efficacy analysis of the START study. *Lancet.* 2017;389(10065):157–66.
 13. Suehs CM, Menzies-Gow A, Price D, Bleecker ER, Canonica GW, Gurnell M i sur. Oral Corticosteroids Tapering Delphi Expert Panel. Expert Consensus on the Tapering of Oral Corticosteroids for the Treatment of Asthma. A Delphi Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(7):871–81.
 14. Ruffin R. Peak expiratory flow (PEF) monitoring. *Thorax.* 2004;59(11):913–4.
 15. Dobra R, Equi A. How to use peak expiratory flow rate. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2018;103(3):158–62.
 16. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ i sur. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J.* 2014;43(2):343–73.
 17. Lang DM. Severe asthma: epidemiology, burden of illness, and heterogeneity. *Allergy Asthma Proc.* 2015;36(6):418–24.
 18. Gamble J, Stevenson M, McClean E, Heaney LG. The prevalence of nonadherence in difficult asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(9):817–22.
 19. Popović-Grle S, Štajduhar A, Lampalo M, Rnjak D. Biomarkers in different asthma phenotypes. *Genes (Suppl)* 2021; 1148720.
 20. *Global Initiative for Asthma*. Global Strategy for Asthma, Management and Prevention. GINA decision tree for difficult-to-treat & severe asthma in adults and adolescents. V4, May 2022. Dostupno na: <https://ginasthma.org/severeasthma/>. Pristupljeno: 1. veljače 2023.
 21. Skloot GS. Asthma phenotypes and endotypes: a personalized approach to treatment. *Curr Opin Pulm Med.* 2016;22(1):3–9.
 22. Lugogo N, Que LG, Carr TF, Kraft M. Asthma: Diagnosis and Management. U: Broaddus VC, ur. *Murray & Nadel's Textbook of Respiratory Medicine*. 7. izd. Amsterdam: Elsevier; 2021, str. 831–49.
 23. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW i sur. American Thoracic Society/European Respiratory Society Task Force on Asthma Control and Exacerbations. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(1):59–99.
 24. FitzGerald JM, Grunfeld A. Status asthmaticus. U: Lichtenstein LM, Fauci AS, ur. *Current therapy in allergy, immunology, and rheumatology*. 5 izd. St. Louis: Mosby; 1996, str. 63–67.
 25. Chan-Yeung M, Chang JH, Manfreda J, Ferguson A, Becker A. Changes in peak flow, symptom score, and the use of medications during acute exacerbations of asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154(4 Pt 1):889–93.
 26. SIGN158. British guideline on the management of asthma. A national clinical guideline. 2019. Dostupno na: <https://www.sign.ac.uk/our-guidelines/british-guideline-on-the-management-of-asthma/>. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
 27. Cates CJ, Welsh EJ, Rowe BH. Holding chambers (spacers) versus nebulisers for beta-agonist treatment of acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;2013(9):CD000052.
 28. Soar J, Böttiger BW, Carli P, Couper K, Deakin CD, Djärv T i sur. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Adult advanced life support. *Resuscitation.* 2021;161:115–51.
 29. Manser R, Reid D, Abramson M. Corticosteroids for acute severe asthma in hospitalised patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(1):CD001740.
 30. Nair P, Milan SJ, Rowe BH. Addition of intravenous aminophylline to inhaled beta(2)-agonists in adults with acute asthma. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;12:CD002742.
 31. Ichinose M, Sugiura H, Nagase H, Yamaguchi M, Inoue H, Sagara H i sur. Japanese guidelines for adult asthma 2017. *Allergol Int.* 2017;66(2):163–89.
 32. Liu S, Cao Y, Du T, Zhi Y. Prevalence of Comorbid Asthma and Related Outcomes in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(2):693–701.
 33. Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K, Bacon S, Bates C, Morton CE i sur. Factors associated with COVID-19-related death using OpenSAFELY. *Nature.* 2020;584(7821):430–6.
 34. Halpin DMG, Singh D, Hadfield RM. Inhaled corticosteroids and COVID-19: a systematic review and clinical perspective. *Eur Respir J.* 2020;55(5):2001009.
 35. Hall C, Nici L, Sood S, ZuWallack R, Castro M. Nonpharmacologic Therapy for Severe Persistent Asthma. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(4):928–35.
 36. Leas BF, D'Anci KE, Apter AJ, Bryant-Stephens T, Lynch MP, Kaczmarek JL i sur. Effectiveness of indoor allergen reduction in asthma management: A systematic review. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(5):1854–69.
 37. Thomson NC, Chaudhuri R, Livingston E. Asthma and cigarette smoking. *Eur Respir J.* 2004;24(5):822–33.
 38. Gergen PJ, Mitchell HE, Calatroni A, Sever ML, Cohn RD, Salo PM i sur. Sensitization and Exposure to Pets: The Effect on Asthma Morbidity in the US Population. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):101–7.e2.
 39. Covar RA, Macomber BA, Szeffler SJ. Medications as asthma triggers. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2005;25(1):169–90.
 40. Schuurs M, Chapron A, Guihard H, Bouchez T, Darmon D. Impact of non-drug therapies on asthma control: A systematic review of the literature. *Eur J Gen Pract.* 2019;25(2):65–76.
 41. Phipatanakul W, Koutrakis P, Coull BA, Petty CR, Gaffin JM, Sheehan WJ i sur. School Inner-City Asthma Intervention study team. Effect of School Integrated Pest Management or Classroom Air Filter Purifiers on Asthma Symptoms in Students With Active Asthma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(9):839–50.

42. Pite H, Aguiar L, Morello J, Monteiro EC, Alves AC, Bourbon M i sur. Metabolic Dysfunction and Asthma: Current Perspectives. *J Asthma Allergy*. 2020;13:237–47.
43. Sideleva O, Suratt BT, Black KE, Tharp WG, Pratley RE, Forgiione P i sur. Obesity and asthma: an inflammatory disease of adipose tissue not the airway. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(7):598–605.
44. Gholamzad Z, Shakeri F, Saadat S, Ghorani V, Boskabady MH. Clinical and experimental effects of *Nigella sativa* and its constituents on respiratory and allergic disorders. *Avicenna J Phytomed*. 2019;9(3):195–212.
45. Ogeyingbo OD, Ahmed R, Gyawali M, Venkatesan N, Bhandari R, Botleroo RA i sur. The Relationship Between Vitamin D and Asthma Exacerbation. *Cureus*. 2021;13(8):e17279.
46. Persaud Y, Memon RJ, Savliwala MN. Allergy Immunotherapy. [Updated 2022 Jul 6]. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK535367/>. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
47. Hesse L, Oude Elberink JNG, van Oosterhout AJM, Nawijn MC. Allergen immunotherapy for allergic airway diseases: Use lessons from the past to design a brighter future. *Pharmacol Therapeutics* 2022;237:108115. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2022.108115>. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
48. Thomson NC, Chanez P. How effective is bronchial thermoplasty for severe asthma in clinical practice? *Eur Respir J*. 2017;50(2):1701140.
49. Thomson NC, Bicknell S, Chaudhuri R. Bronchial thermoplasty for severe asthma. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2012;12(3):241–8.
50. Namazy J, Schatz M. The Treatment of Allergic Respiratory Disease During Pregnancy. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016;26(1):1–7.
51. Gluck JC, Gluck PA. The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2006;26(1):63–80.
52. National Heart, Lung, and Blood Institute; National Asthma Education and Prevention Program Asthma and Pregnancy Working Group. NAEP expert panel report. Managing asthma during pregnancy: recommendations for pharmacologic treatment – 2004 update. *J Allergy Clin Immunol*. 2005;115(1):34–46.
53. Ericson A, Kallen B. Use of drugs during pregnancy – unique Swedish registration method can be improved. Information from the Swedish Medical Products Agency. 1999;1–9.
54. Norjavaara E, de Verdier MG. Normal pregnancy outcomes in a population-based study including 2,968 pregnant women exposed to budesonide. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):736–42.
55. Charlton RA, Snowball JM, Nightingale AL, Davis KJ. Safety of Fluticasone Propionate Prescribed for Asthma During Pregnancy: A UK Population-Based Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015;3(5):772–9.e3.
56. Tata LJ, Lewis SA, McKeever TM, Smith CJ, Doyle P, Smeeth L i sur. Effect of maternal asthma, exacerbations and asthma medication use on congenital malformations in offspring: a UK population-based study. *Thorax*. 2008;63(11):981–7.
57. Dombrowski MP, Schatz M; ACOG Committee on Practice Bulletins-Obstetrics. ACOG practice bulletin: clinical management guidelines for obstetrician-gynecologists number 90, Feb 2008: asthma in pregnancy. *Obstetr Gynecol*. 2008;111(2 Pt 1):457–64.
58. Cossette B, Beauchesne MF, Forget A, Lemièrre C, Larivée P, Rey E i sur. Relative perinatal safety of salmeterol vs formoterol and fluticasone vs budesonide use during pregnancy. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;112(5):459–64.
59. Middleton PG, Gade EJ, Aguilera C, MacKillop L, Button BM, Coleman C i sur. ERS/TSANZ Task Force Statement on the management of reproduction and pregnancy in women with airways diseases. *Eur Respir J*. 2020;55(2).
60. Bain E, Pierides KL, Clifton VL, Hodyl NA, Stark MJ, Crowther CA i sur. Interventions for managing asthma in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;2014(10):CD010660.
61. Labovitz E, Spector S. Placental theophylline transfer in pregnant asthmatics. *JAMA*. 1982;247(6):786–8.
62. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Saftlas A, Beckett WS, Leaderer BP. Asthma symptoms, severity, and drug therapy: a prospective study of effects on 2205 pregnancies. *Obstetr Gynecol*. 2003;102(4):739–52.
63. Pfaller B, José Yepes-Nuñez J, Agache I, Akdis CA, Alsalamah M, Bavbek S i sur. Biologicals in atopic disease in pregnancy: An EAACI position paper. *Allergy*. 2021;76(1):71–89.
64. Prabhu SS, Suvarna P. Biological agents in pregnancy and lactation – A rational approach. *J Skin Sex Transm Dis*. 2019;1(2):54–60.
65. Namazy J, Cabana MD, Scheuerle AE, Thorp JM Jr, Chen H, Carrigan G i sur. The Xolair Pregnancy Registry (EXPECT): the safety of omalizumab use during pregnancy. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(2):407–12.
66. Pregnancy Rate, Asthma, Infertility, Omalizumab (PRO_ART). Identifier: NCT03727971. Dostupno na: <https://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03727971?term=NCT03727971&rank=1>. Pristupljeno 27. 10. 2022.
67. D'Ippolito D, Pisano M. Dupilumab (Dupixent): An Interleukin-4 Receptor Antagonist for Atopic Dermatitis. *P T*. 2018;43(9):532–35.
68. Baarnes CB, Hansen AV, Ulrik CS. Enrolment in an Asthma Management Program during Pregnancy and Adherence with Inhaled Corticosteroids: The 'Management of Asthma during Pregnancy' Program. *Respiration*. 2016;92(1):9–15.
69. www.perinatology.com. Pristupljeno: 1. siječnja 2023.
70. Murphy VE, Clifton VL, Gibson PG. The effect of cigarette smoking on asthma control during exacerbations in pregnant women. *Thorax*. 2010;65(8):739–44.
71. Propp P, Becker A. Prevention of asthma: where are we in the 21st century? *Expert Rev Clin Immunol*. 2013;9(12):1267–78.
72. Fletcher MJ, Tsiligianni I, Kocks JWH, Cave A, Chunhua C, Sousa JC I sur. Improving primary care management of asthma: do we know what really works? *NPJ Prim Care Respir Med*. 2020;30(1):29–40.
73. Price C, Agarwal G, Chan D, Goel S, Kaplan AG, Boulet LP i sur. Large care gaps in primary care management of asthma: a longitudinal practice audit. *Brit Med J Open*. 2019;9(1):e022506.
74. Yawn BP. The role of the primary care physician in helping adolescent and adult patients improve asthma control. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(9):894–902.
75. Kruszewski J, Chazan R, Kuziemski K, Rogala B, Szczeklik W, Dąbrowski A i sur. Management of asthma exacerbation in adults: guidelines for primary care doctors. *Pol Arch Intern Med*. 2019;129(11):842–9.
76. Atkins D, Best D, Briss PA, Eccles M, Falck-Ytter Y, Flottorp S i sur.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *Brit Med J*. 2004;328(7454):1490.