

Farmakoterapija hronične opstruktivske bolesti i astme

I Hronična opstruktivska bolest pluća (HOBP)

1. Definicija

Hronična opstruktivska bolest pluća je vrlo često oboljenje, koje je moguće sprečiti i lečiti. Bolest se karakteriše trajnim ograničenjem protoka vazduha kroz disajne puteve koje je obično progresivno i koje je povezano sa hroničnim inflamacijskim odgovorom disajnih puteva i pluća na štetne gasove i čestice. Težini bolesti značajno doprinose pogoršanja bolesti i pridružena oboljenja.

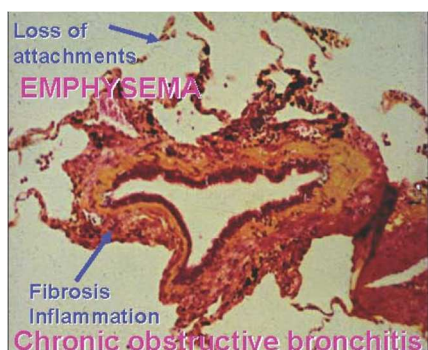
2. Faktori rizika za nastanak HOBP

Za nastanak HOBP odgovorni su brojni faktori: genetski faktori, izloženost štetnim faktorima (duvanski dim; zagađivači na radnom mestu; zagađivači u kućnim uslovima, posebno grejanje i kuanje biološkim energentima; opšte zagađenje vazduha), anomalije u rastu i razvoju pluća, pol, starost, česte respiratorne infekcije i drugi faktori

3. Patogeneza

U patogenezi perzistentne bronhoopstrukcije u HOBP najveću ulogu imaju sledeći faktori (slika 1.):

- Hronična inflamacija u malim disajnim putevima, koja se karakteriše nakupljanjem Th8 limfocita, neutrofilnih leukocita i makrofaga. Hronična inflamacija dovodi do edema sluznice i hipertrofije glatke muskulature bronha, kao i do hipertrofije mukusnih žlezda sa stvaranjem intraluminalnih čepova sluzi;
- Fibroza disajnih puteva sa njihovim trajnim sužavanjem;
- Povećan otpor protoku vazduha u disajnim putevima;
- Destrukcija normalne strukture alveola, posebno međualveolarnih veza, sa stvaranjem vazdušnih kesa (emfizem)
- Gubitak elastičnosti pluća, što, takođe, doprinosi smanjenju protoka kroz disajne puteve.



Slika 1. Hronična inflamacija i destrukcija normalne strukture alveola u HOBP

4. Klinička slika i dijagnoza

Simptomi HOBP su vrlo varijabilni, ali kod svih bolesnika dominiraju hronični kašalj, sa ili bez iskašljavanja mukoznog ili mukopurulentnog sekreta i otežano disanje. Osećaj otežanog disanja obično progredira sa vremenom, tako da se prvo javlja samo u naporu, a kasnije i u miru. Znatno su ređi simptomi kao što su bol u grudima ili iskašljavanje krvi.

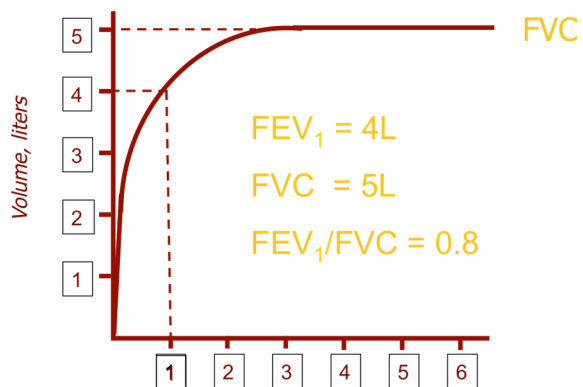
Tokom fizikalnog pregleda dominiraju znaci prekomerne ili izraženo smanjene telesne mase, korišćenje pomoćne respiracijske muskulature, čujno sviranje u grudima, tahikardija, ponekad znaci centralne cijanoze ili pretibijalni edemi.

Za postavljanje dijagnoze HOBP, neophodno je dokazati perzistentno, ireverzibilno ograničenje protoka vazduha u disajnim putevima. Zato se dijagnoza HOBP ne može postaviti bez testova funkcije pluća, odnosno spirometrije (Slika 2.).



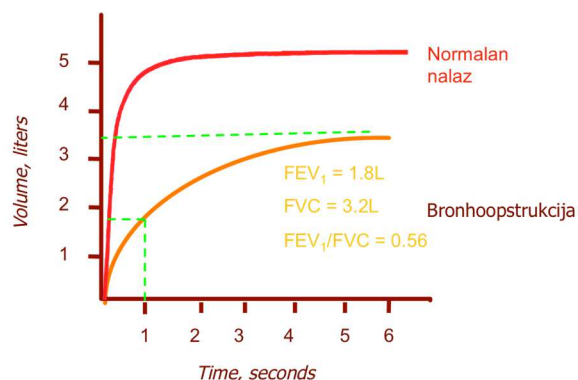
Slika 2. Klinička slika i dijagnoza HOBP

Spirometrijom merimo plućne volumene i kapacitete, kao i protok vazduha u disajnim putevima prilikom forsiranog inspirijuma i ekspirijuma. Kod zdravih ljudi, prilikom forsiranog ekspirijuma, protok kroz disajne puteve (FEV_1) opada proporcionalno sa smanjenjem volumena (FVC), tako da je međusobni odnos volumena i protoka veći od 0,7 (Slika 3.).



Slika 3. Spirometrija kod zdrave osobe

U HOBP, spirometrija pokazuje disproportionalno smanjenje protoka (FEV_1) u odnosu za dati volumen (FVC) i to posle primene brzodelujućih bronhodilatatora. Prisustvo bronhoopstrukcije i posle primene bronhodilatatora osnovna je odlika HOBP (Slika 4.).



Slika 4. Spirometrija kod zdrave osobe i kod osobe obolele od HOBP. Nalaz bronhoopstrukcije je posle primene bronhodilatatora

Dodatni dijagnostički postupci nisu suštinski neophodni za postavljanje dijagnoze HOBP, ali značajno doprinose proceni težine bolesti:

- Radiografija toraksa kod HOBP nije specifična i obično pokazuje znake tzv. hiperinflacije pluća ili naglašenu bronhovaskularnu šaru. Značaj radiografije toraksa je prvenstveno u isključenju alternativnih dijagnoza i dijagnostikovanje značajnih komorbiditeta;
- Merenje svih plućnih volumena i kapaciteta i difuzijskog kapaciteta pluća za CO. Nije neophodno za postavljanje dijagnoze, ali može da pomogne u proceni težine bolesti;
- Pulsna oksimetrija i gasne analize arterijske krvi koriste se za dijagnostiku respiracijske insuficijencije i potrebe za dugotrajnom kiseoničnom terapijom;
- Aktivno traženje deficit alfa-1 antitripsina potrebno je vršiti kod pacijenata bele rase sa HOBP mlađih od 45 godina sa pozitivnom porodičnom istorijom sa HOBP;
- Druga ispitivanja, kao što su testovi opterećenja ili kompozitni skorovi koriste se eventualno u proceni težine bolesti, ali nisu neophodni za postavljanje dijagnoze.

5. Procena težine HOBP

Procena težine HOBP zasniva se na sledećem:

- Procena težine simptoma
- Određivanje težine bronhoopstrukcije
- Određivanje učestalosti pogoršanja bolesti
- Prisustvo komorbiditeta

Procena težine simptoma bolesti zasniva se na korišćenju upitnika kao što su COPD Assessment Test (CAT), mMRC skala dispneje ili klinički HOBP upitnik (CCQ).

Određivanje težine bronhoopstrukcije vrši se na osnovu vrednosti spirometrijskih vrednosti FEV₁ posle primene bronhodilatatora, prema tzv. GOLD klasifikaciji (Slika 5.).

Kod pacijenata sa $FEV_1/FVC < 0.70^*$:	
GOLD 1: Blaga	$FEV_1 \geq 80\%$ predviđenog
GOLD 2: Umerena	$50\% \leq FEV_1 < 80\%$ predviđenog
GOLD 3: Teška	$30\% \leq FEV_1 < 50\%$ predviđenog
GOLD 4: Vrlo teška	$FEV_1 < 30\%$ predviđenog
<i>*Posle bronhodilatatora</i>	

Slika 5. Klasifikacija težine bronhopstrukcije na osnovu spirometrije posle primene bronhodilatatora

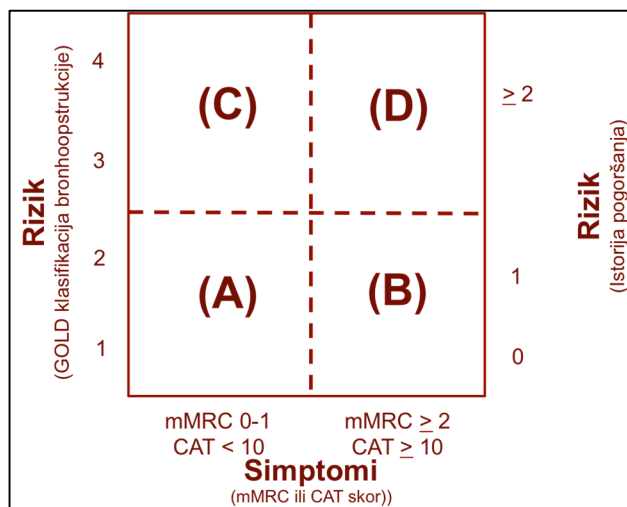
Učestalost pogoršanja HOBP značajno utiče na samu težinu bolesti, na rizik od budućih pogoršanja bolesti, kao i na rizik od smrtnog ishoda. Zato je sastavni deo procene težine HOBP i procena rizika od budućih pogoršanja.

Smatra se da bolesnici sa:

- više od 2 pogoršanja HOBP u prethodnih godinu dana ili
- ako su jednom hospitalizovani zbog pogoršanja ove bolesti, ili
- ako im je FEV1 manji od 50% predviđene vrednosti posle primene bronhodilatatora,

imaju povećani rizik od budućih pogoršanja ili smrtnog ishoda, pa, prema tome, imaju teži oblik bolesti.

Kombinovanjem navedenih parametara, bolesnik se klasifikuje u jednu od 4 kategorije (A, B, C i D) na osnovu koje se planira adekvatno lečenje (Slika 6.)



Slika 6. Kombinovana procena težine HOBP

Bolesnici sa HOBP imaju povećanu učestalost komorbiditeta, koji značajno doprinose težini same HOBP, riziku od pogoršanja bolesti i smrtnog ishoda. Najčešći komorbiditeti u HOBP su:

- Kardiovaskularne bolesti
- Osteoporoza
- Respiratorne infekcije
- Anksioznost i depresija
- Dijabetes
- Karcinom pluća

S obzirom na uticaj komorbiditeta na težinu bolesti, njih treba aktivno tražiti kod bolesnika sa HOBP i adekvatno lečiti.

6. Pogoršanje HOBP

Pogoršanje HOBP se definiše kao akutno nastali događaj karakterisan pogoršanjem simptoma pacijenta koje je izraženije od uobičajenih dnevnih varijacija i koji dovodi do promene u učestalosti korišćenja lekova ili do tipa lečenja.

Blagim pogoršanjem HOBP smatra se povećano korišćenje brzodelujućih bronhodilatatora, a umereno teškim primena sistemskih kortikosteroida i/ili antibiotika. Teže pogoršanje HOBP je ono koje zahteva bolničko lečenje.

Najčešći uzroci pogoršanja HOBP su respiratorne infekcije, obično virusne sa ili bez bakterijske superinfekcije, ili izloženost respiratornim iritansima i aerozagađenjem. Treba imati u vidu da, svako pogoršanje prisutnih komorbiditeta može pogoršati kliničku sliku HOBP i dovesti do pogoršanja ove bolesti.

Posledice pogoršanja HOBP na sve aspekte života obolelih od ove bolesti prikazane su na slici 7.



Slika 7. Posledice pogoršanja HOBP

Dijagnoza pogoršanja HOBP postavlja se isključivo na osnovu kliničke prezentacije. Međutim, procena težine pogoršanja, posebno kod bolesnika koji su hospitalizovani, zahteva i dopunska ispitivanja:

- Radiografija toraksa – pomaže u dijagnostici komplikacija (pneumonija, pneumotoraks i drugo), kao i u isključenju drugih bolesti i stanja;
- Gasne analize arterijske krvi (u hospitalnim uslovima) – pomažu u dijagnostikovanju respiracijske insuficijencije. Vrednosti $PaO_2 < 8.0$ kPa sa ili bez vrednosti $PaCO_2 > 6.7$ kPa bez primene kiseonične terapije označavaju respiracijsku insuficijenciju;
- EKG – pomaže u dijagnostici pratećih kardiovaskularnih problema;
- Krvna slika – detektuje policitemiju, anemiju ili neutrofiliju;
- Bakteriološka analiza purulentnog sputuma – pomaže u otkrivanju uzročnika pogoršanja;
- Biohemijske analize krvi – otkrivaju eventualni elektrolitni dizbalans, dijabetes, poremećaj funkcije bubrega ili jetre ili druge poremećaje;
- Spirometrija nije ključna za postavljanje dijagnoze pogoršanja HOBP, pa se i ne preporučuje.

7. Lečenje HOBP

A) Lečenje stabilne HOBP

Lečenje stabilne HOBP zasniva se na sledećim principima:

- Identifikacija faktora rizika i smanjenje izloženosti su važni za prevenciju i lečenje – apsolutni prekid pušenja, smanjenje aerozagađenja, zaštita na radu i drugo;
- Svi bolesnici sa HOBP imaju dobit od respiratorne rehabilitacije i održavanja fizičke aktivnosti;
- Individualna procena težine bolesti, a samim tim i individualizovano lečenje;
- Medikamentozna terapija, za sada, ne može da spreči propadanje plućne funkcije, ali uspešno smanjuje težinu i učestalost simptoma i pogoršanja bolesti, poboljšava podnošenje napora i opšte zdravstveno stanje.

Individualno lečenje bolesnika sa HOBP zasniva se na, takođe individualnoj, proceni težine bolesti (stadijumi A, B, C i D). Međutim svi bolesnici sa HOBP, nezavisno od stadijuma težine, imaju koristi od nefarmakoloških i drugih mera lečenja (Slika 8.).

Stadijum HOBP	Osnovne mere	Preporučeno	U zavisnosti od lokalnih terapijskih vodiča
A	Prestanak pušenja	Fizička aktivnost	Vakcinacija protiv gripa Anti-pneumokokna vakcinacija
B, C, D	Prestanak pušenja Respiratorna rehabilitacija	Fizička aktivnost	Vakcinacija protiv gripa Anti-pneumokokna vakcinacija

Slika 8. Nefarmakološke i druge mere lečenja HOBP

Medikamentozna terapija HOBP zasniva se na kombinaciji lekova, bronhodilatatora i anti-inflamacijskih lekova (Slika 9.).

Beta ₂ -agonisti
Kratkodolujući beta ₂ -agonisti – salbutamol (Ventolin)
Dugodelujući beta ₂ -agonisti – salmeterol (Serevent), formoterol (Oxys)
Antiholinergici
Kratkodolujući antiholinergici
Dugodelujući antiholinergici – tiotropijum (Spiriva)
Kombinacija kratkodolujućih beta ₂ -agonista i antiholinergika u jednom inhaleru – ipratropium-bromid + fenoterol (Berodual N)
Metilksantini – Aminophyllin , Aminophyllin R , Durofilin
Inhalacijski kortikosteroidi – Samostalna primena u HOBP se ne preporučuje
Kombinacija dugodelujućeg beta ₂ -agonista i kortikosteroidau jednom inhaleru – flutikazon+salmeterol (Seretide), budesonid+formoterol (Symbicort)
Sistemske kortikosteroidi – prednizon, metil-prednizolon
Inhibitor fosfodiesteraze-4 – roflumilast (Daxas)

Slika 9. Medikamentozna terapija HOBP

a) Bronhodilatatori

Osnovni lekovi koji se primenjuju u terapiji HOBP su bronhodilatatori: beta₂-agonisti, antiholinergici, teoflin ili njihova kombinacija. Ovi lekovi se propisuju za

redovnu primenu ili za primenu po potrebi u cilju prevencije pojave ili smanjenja intenziteta tegoba. Izbor lekova kod svakog pojedinačnog pacijenta zavisi od stepena težine bolesti, dostupnosti i cene lekova i eventualnih njihovih neželjenih efekata. **Dugodelujući bronhodilatatori imaju prednost nad kratkodelujućim** u lečenju stabilne HOBP, jer značajno više smanjuju intenzitet i učestalost simptoma, učestalost pogoršanja bolesti i poboljšavaju opšte zdravstveno stanje bolesnika. Primena kombinacije bronhodilatatora različitih farmakoloških grupa ima značajnu prednost u poređenju sa povećanjem doze pojedinačnog bronhodilatatora.

Inhalacijski bronhodilatatori imaju značajnu prednost nad peroralnim, čija se primena ne preporučuje

b) Inhalacijski kortikosteroidi i njihova kombinacija sa dugodelujućim beta₂-agonistima

Redovna primena inhalacijskih kortikosteroida kod bolesnika sa HOBP i FEV₁ < 60% predviđene vrednosti smanjuje učestalost simptoma i pogoršanja i poboljšava kvalitet života. Međutim, njihova primena je povezana sa povećanim rizikom od nastanka pneumonija.

Kombinacija inhalacijskog kortikosteroida i inhalacijskog beta₂-agonista u jednom inhaleru je **efikasnija nego pojedinačne komponente** u poboljšanju plućne funkcije i zdravstvenog stanja, kao i u smanjenju učestalosti pogoršanja kod bolesnika sa teškom i vrlo teškom HOBP. Međutim, primena ovakve kombinovane terapije povezana je sa povećanim rizikom od nastanka pneumonija.

Kod pojedinih bolesnika primena kombinacije inhalacijskog kortikosteroida i inhalacijskog beta₂-agonista u jednom inhaleru zajedno sa tiotropijumom može imati dopunski terapijski benefit. Nažalost, ovaj vid kombinovane terapije je i najskuplji.

c) Sistemski kortikosteroidi, teofilin i inhibitori fosfodiesteraze-4

Treba **izbegavati hroničnu primenu sistemskih kortikosteroida** zbog nepovoljnog odnosa štete i dobrobiti za pacijente.

Kod bolesnika sa teškim ili vrlo teškim oblikom HOBP, kod kojih dominiraju simptomi hroničnog bronhitisa (kašalj, iskašljavanje, gojaznost i drugi), kao i sa podacima o čestim pogoršanjima, primena inhibitora fosfodiesteraze-4 (roflumilasta) smanjuje učestalost pogoršanja.

Teofilin ima umereni bronhodilatacijski efekat i umereno smanjuje intenzitet tegoba kod bolesnika sa HOBP. Preparati teofilina sa sporim oslobađanjem u malim dozama smanjuju učestalost pogoršanja, ali ne utiču na popravljavanje plućne funkcije. Međutim, u poređenju sa dugodelujućim inhalacijskim bronhodilatatorima, teofilin je manje efikasan i ima više neželjenih efekata.

d) Ostali sredstva u terapiji HOBP

Vakcinacija protiv gripa značajno smanjuje učestalost težih pogoršanja HOBP. Primena pneumokokne polisaharidne vakcine se preporučuje kod svih bolesnika

sa HOBP starijih od 65 godina, odnosno kod bolesnika mlađih od 65 godina, čiji je FEV₁ < 40% predviđene vrednosti.

Primena antibiotika u redovnom lečenju stabilne HOBP **nije indikovana**. Antibiotici se primenjuju **isključivo u pogoršanju HOBP uzrokovanim respiratornom infekcijom**.

Primena mukolitika je opravdana samo kod bolesnika koji otežano iskašljavaju gust i žilav sekret. Ukupna dobrobit od primene mukolitika je vrlo mala. Antitusici su **kontraindikovani** u lečenju HOBP.

Dugotrajna domicilarna primena kiseonika (više od 15 časova dnevno) kod bolesnika sa hroničnom respiracijskom insuficijencijom poboljšava njihovo preživljavanje.

e) Kombinovano medikamentozno lečenje stabilne HOBP

Medikamentozno lečenje stabilne HOBP zasniva se na primeni jednog ili više lekova u skladu sa stepenom težine bolesti (A, B, C ili D) (Slika 10.).

Grupa	Preporučeni prvi izbor	Alternativni izbor	Ostale terapijske opcije
A	SAMA pp /ili/ SABA pp	LAMA /ili/ LABA /ili/ SABA i SAMA	Teofilin
B	LAMA /ili/ LABA	LAMA i LABA	SABA /i/ili/ SAMA Teofilin
C	ICS + LABA /ili/ LAMA	LAMA i LABA /i/ LAMA i PDE4-inh. /i/ LABA i PDE4-inh.	SABA /i/ili/ SAMA Teofilin
D	ICS + LABA /i/ili/ LAMA	ICS + LABA i LAMA /i/ ICS+LABA i PDE4-inh. /i/ LAMA i LABA /i/ LAMA i PDE4-inh.	Karbocistein SABA /i/ili/ SAMA Teofilin

Slika 10. Kombinovana medikamentozna terapija stabilne HOBP

Skraćenice:

SABA – dugodelujući beta2-agonist

SAMA – kratkododelujući antiholinergik

LABA – dugodelujući beta2-agonist

LAMA - dugodelujući antiholinergik

ICS – inhalacijski kortikosteroidi

PDE4-inh – inhibitor fosfodiesteraze 4

pp – po potrebi

Lekovi navedeni u tabeli poredani su alfabetski a ne prema prioritetu. Izbor terapije zavisi, pored stadijuma težine bolesti i od raspoloživosti lekova, njihove cene, socijalno-ekonomskih uslova i drugih faktora, koji se svi uzimaju u obzir prilikom određivanja individualnog terapijskog protokola.

Kod posebnih grupa bolesnika, koji su strogo izabrani, u obzir dolaze i ostali nefarmakološki načini lečenja, kao što su hirurško lečenje ili primena neinvazivne mehaničke ventilacije u kućnim uslovima.

B) Lečenje pogoršanja HOBP

Principi lečenja pogoršanja HOBP su sledeći:

- Intenzivna primena inhalacijskih bronhodilatatora, prvenstveno kratkododelujućih beta2-agonista, sa ili bez kratkododelujućih antiholinergika;
- Primena sistemskih steroida – prednizolon peroralno u dnevnoj dozi od 30-40 mg tokom 10-14 dana;
- Antibiotici – obavezno u slučaju pogoršanja dispneje, povećanja količine sputuma ili pojave purulentnog sputuma. Takođe, njihova primena je obavezna kod bolesnika koji se leče mehaničkom ventilacijom;

- Kiseonik – u slučaju respiracijske insuficijencije. Cilj je održavanje saturacije arterijske krvi kiseonikom između 88% i 92%;
- Kod bolesnika hospitalizovanih zbog pogoršanja HOBP, mogu se primeniti i druge terapijske opcije kao što su: parenteralna primena antibiotika i kortikosteroida, neinvazivna mehanička ventilacija, ili, kao krajnji izbor, kompletna mehanička ventilacija.

8. Zaključak

HOBP je hronično, lečivo, inflamacijsko oboljenje disajnih puteva koje se karakteriše progresivnom, uglavnom ireverzibilnom bronhoopstrukcijom.

Oboljenje dovodi do trajne nesposobnosti i invaliditeta bolesnika koji se ne leči.

Savremen princip lečenja zasniva se na proceni težine bolesti i rizika od budućih pogoršanja, primene mera prevencije, respiratorne rehabilitacije i farmakološke terapije.

Principi farmakološke terapije su primena pojedinačnih bronhodilatatora ili njihove kombinacije. Antiinflamacijski lekovi se primenjuju u težim stadijumima bolesti radi sprečavanja pogoršanja.

II Astma kod odraslih osoba

1. Definicija

Astma je hronično zapaljenje disajnih puteva, u kome značajnu ulogu imaju ćelije normalnih struktura disajnih puteva i inflamacijske ćelije, kao i ćelijski elementi. Hronično zapaljenje dovodi do povećane osetljivosti disajnih puteva na nadražaje, što se klinički manifestuje ponavljanim epizodama kašlja, otežanog disanja, stezanja i sviranja u grudima. Astmu karakteriše rasprostranjeno i varijabilno, često potpuno reverzibilno, smanjenje protoka kroz disajne puteve (bronhoopstrukcija)

2. Etiopatogeneza astme

Astma je hronično zapaljenje, u čijem nastanku važnu ulogu ima interakcija faktora domaćina (samog pacijenta) i faktora okoline. Faktori domaćina koji predisponiraju pojavu astme su:

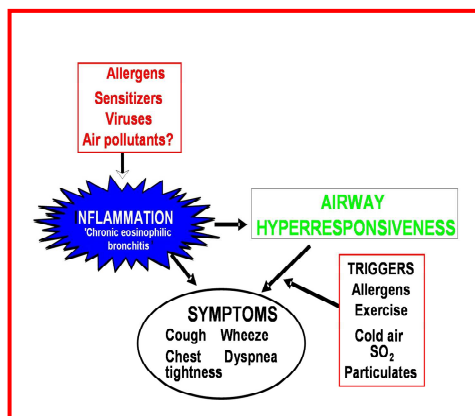
- Genetski faktori
 - Atopija
 - Bronhijalna preosetljivost
- Pol
- Gojaznost

Faktori okoline utiču na predispoziciju pojave astme kod osetljivih osoba, dovode do stalnog prisustva simptoma bolesti i /ili izazivaju pogoršanje astme. Najvažniji faktori okoline su:

- Alergeni u kućnim uslovima
- Alergeni spoljašnje sredine

- Alegeni ili iritansi na radnom mestu
- Pušenje
- Aerozagadenje
- Respiratorne infekcije
- Alergije na prehrambene proizvode

U osetljivih, predisponiranih osoba, stalno izlaganje faktorima okoline, najčešće u detinjstvu, dovodi do hronične alergijske inflamacije disajnih puteva, koja se, sa jedne strane, klinički manifestuje, a sa druge dovodi do pojačane preosetljivosti disajnih puteva na specifične i nespecifične nadražaje. Osobe sa preosetljivim disajnim putevima pri kontaktu sa određenim supstancama („triggers“; okidači) dobijaju simptome astme (slika 11.)



Slika 11. Etiopatogeneza astme

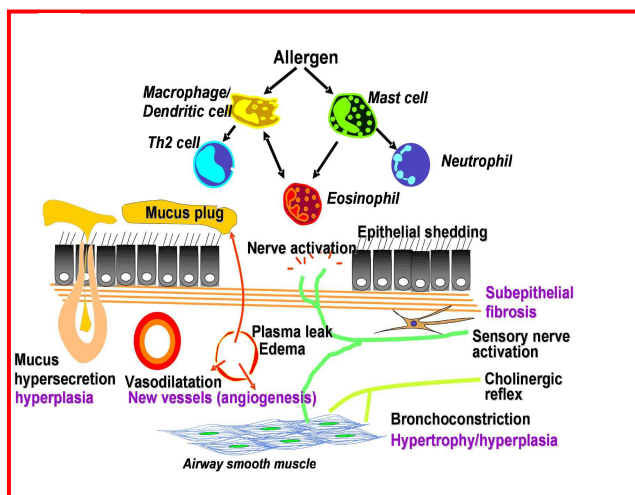
3. Inflamacija u astmi

Inflamacija u astmi je difuzna i zahvata sve disajne puteve, od traheje pa do najmanjih bronhiola. U njoj ulogu igraju brojne ćelije i ćelijski produkti (medijatori). Značajnu ulogu imaju inflamacijske ćelije (makrofazi, Th2 limfociti, mastociti, eozinofili, neutrofil) i njihovi medijatori, ali i strukturne ćelije samog organizma (epitel, ćelije glatke muskulature, endotelne ćelije, fibroblasti, neuroni) (Slika 12.)



Slika 12. Ćelije i medijatori inflamacije u astmi

Hronična inflamacija dovodi do strukturnih promena u disajnim putevima, kao što su destrukcija epitela, aktivacija neuralnih refleksa, vazodilatacija, izlazak plazme iz disajnih puteva, hiperplazija žlezda i pojačana sekrecija mukusa, spazam i hiperplazija glatke muskulature (bronhokonstrikcija), subepitelna fibroza i drugo (Slika 13.)



Slika 13. Inflamacija u astmi

4. Patofiziološke promene u astmi

Hronična inflamacija u astmi dovodi do strukturnih promena u disajnim putevima i to pretežno velikim i srednjim. Sve navedene promene dovode do značajnog suženja lumena disajnih puteva sa značajnim porastom otpora protoku vazduha kroz njih. Krajnja patofiziološka posledica inflamacije u astmi je difuzna bronhoopstrukcija, koja je, s obzirom na mehanizam nastanka i tip inflamacije, često reverzibilna, spontano ili posle primene bronhodilatatora.

5. Klinička slika i dijagnostika astme

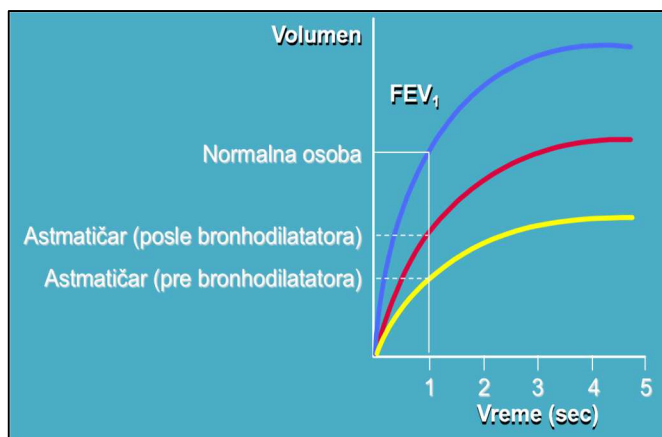
Na astmu treba misliti ako su kod pacijenta koji ima odgovarajuće faktore rizika prisutni neki ili svi od sledećih simptoma:

- Ponavljane epizode sviranja u grudima
- Izražen noćni kašalj
- Kašalj ili sviranje u grudima posle napora
- Kašalj, sviranje ili stezanje u grudima posle kontakta sa respiratornim alergenima ili iritansima
- Prehlade koje se “spuste u pluća”, a kojima treba više od desetak dana da prođu.

Za postavljanje dijagnoze astme, pored odgovarajuće lične i/ili porodične anamneze i kliničke slike, neophodno je uraditi i:

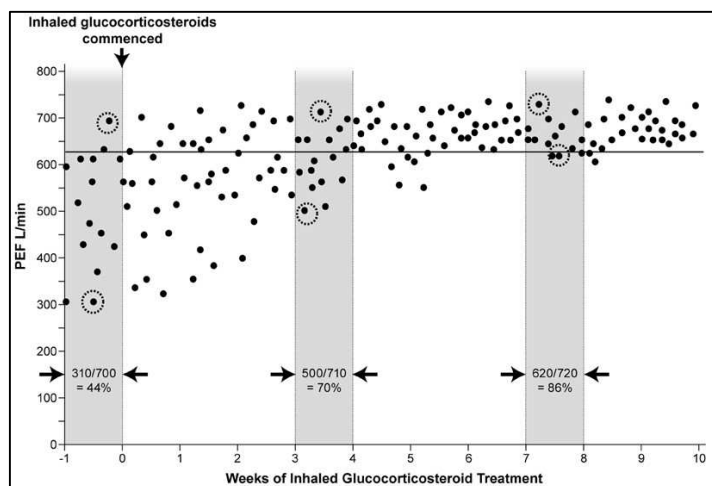
- Merenje plućne funkcije
 - Spirometrija sa bronhodilatacijskim testom
 - Merenje vršnog ekspirijumskog protoka (peak-flowmetry)
- Merenje preosetljivosti disajnih puteva (bronhoprovokacijsko testiranje)
- Merenje alergijskog statusa
 - Kožne probe na alergene
 - Ukupni IgE ili specifični IgE u krvi
- Kod dece su često potrebni i dopunski testovi radi postavljanje dijagnoze astme

Spirometrija kod bolesnika sa astmom pre primene bronhodilatatora ima slične karakteristike kao u HOBP. Međutim, za razliku od HOBP, bronhopstrukcija u astmi nije uvek prisutna. Takođe, posle primene bronhodilatatora kod bolesnika sa astmom odnos FEV₁/FVC često je veći od 0,7 (Slika 14.)



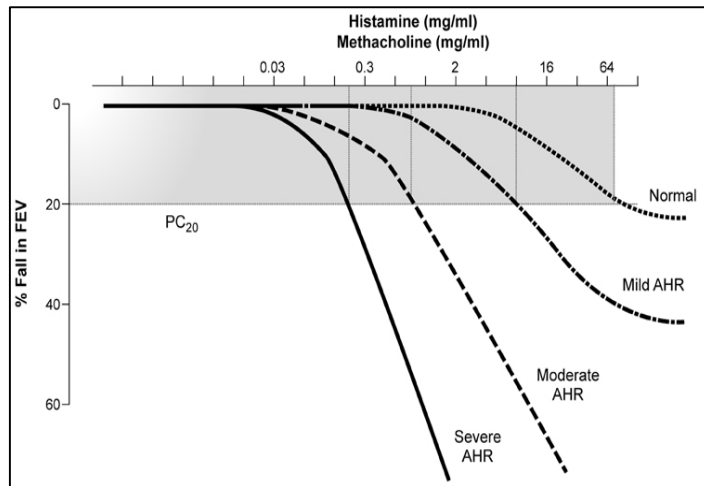
Slika 14. Spirometrija i bronhodilatacijski test kod bolesnika sa astmom

S obzirom da bronhoopstrukcija u astmi nije uvek prisutna, kao i da se kod nekih pacijenata javlja samo pri kontaktu sa alergenom ili iritansom, često se dešava da se ne registruje prilikom spirometrijskog testiranja. Kod pacijenata koji imaju faktore rizika i simptome tipične za astmu, a normalne spirometrijske nalaze obično se vrši merenje vršnog protoka (pikflometrija) i to u kućnim uslovima ili na radnom mestu. Značajno dnevno variranje vršnog ekspirijumskog protoka (PEF) i to posebno pri kontaktu sa alergenima ili na radnom mestu ukazuje na dijagnozu astme (Slika 15.)



Slika 15. Merenje PEF kod bolesnika sa astmom. Zapaziti značajno poboljšanje vrednosti PEF-a pod terapijom kortikosteroidima

Kod pacijenata kod kojih postoji sumnja na astmu, a koji imaju stalno normalne spirometrijske vrednosti i normalne nalaze merenja PEF-a, može se vršiti merenje bronhijalne preosetljivosti nespecifičnim bronhprovokacijskim testiranjem. Inhalacija nespecifičnog bronhprovokacijskog sredstva (histamin, metaholin i drugi) kod tih pacijenata dovodi do bronhoopstrukcije, koja se dokazuje značajnim padom FEV₁ (za 20% ili više u odnosu na početnu vrednost) tokom sukcesivnih spirometrijskih merenja (Slika 16.)



Slika 16.
Bronhoproprovokacijski test

U sklopu dijagnostike astme uvek je potrebno aktivno tražiti najčešće komorbiditete, kao što su hronični rinosinuzitis i gastroezofagealni refluks.

6. Akutno pogoršanje astme

Akutno pogoršanje astme je naglo nastala epizoda koja se karakteriše progresivnim pogoršanjem osećaja otežanog disanja (dispneje), kašlja, stezanja ili sviranja u grudima. Obično je uzrokovano respiratornom infekcijom ili kontaktom sa alergenima i respiratornim iritansima kod osoba čija hronična inflamacija nije kontrolisana. Takođe, jedan od najčešćih uzroka pogoršanja je loša kontrola astme zbog neadekvatnog lečenja.

Pogoršanje astme se, odlikuje i značajnim smanjenjem protoka vazduha kroz disajne puteve (pogoršanjem bronhoopstrukcije), što se može i potvrditi smanjenjem vrednosti FEV1 ili PEF prilikom spirometrijskog testiranja odnosno merenja vršnog ekspirijumskog protoka.

Teža pogoršanja astme mogu biti opasna po život i zahtevati hospitalizaciju bolesnika, ili, čak, lečenje u jedinicama intenzivne pulmološke nege.

7. Lečenje astme

Astma kod odraslih osoba (posle puberteta) je hronična i doživotna bolest. Do sada poznatim terapijskim modalitetima nije moguće izlečiti astmu odraslih osoba. Zato je i cilj lečenja astme postizanje njene kontrole.

Kontrola astme podrazumeva:

- Postizanje i održavanje što manje učestalosti i što slabijeg intenziteta simptoma (idealno bez simptoma)
- Održavanje normalnog nivoa fizičke aktivnosti uključujući i vežbanje i sportske aktivnosti
- Održavanje što je moguće boljih vrednosti parametara plućne funkcije (idealno normalnih)
- Sprečavanje pogoršanja astme
- Izbegavanje neželjenih efekata lekova za astmu
- Sprečavanje mortaliteta

Pre početka lečenja određuje se individualni inicijalni stepen kontrole bolesti – **procena trenutnog oštećenja**. U toku lečenja potrebno je stalno održavati jednom postignuti željeni nivo kontrole – **procena rizika od budućeg pogoršanja bolesti** (Slika 17.).

Simptomi	Kontrolisana (Sve prisutno)	Delimično kontrolisana (Bilo šta prisutno u bilo kojoj nedelji)	Nekontrolisana
Dnevni simptomi	Do 2 puta nedeljno	Više od 2 puta nedeljno	3 ili više odlika delimično kontrolisane astme u bilo kojoj nedelji
Ograničenje aktivnosti	Nema	Da	
Noćni simptomi / buđenja	Nema	Da	
Potreba za brzodelujućim bronhodilatatorom	Do 2 puta nedeljno	Više od 2 puta nedeljno	
Plućna funkcija (PEF ili FEV ₁)	Normalna	< 80% predviđenog ili najbolje lične vrednosti	
Procena budućeg rizika (rizik od pogoršanja, nestabilnosti, brzog opadanja plućne funkcije, neželjeni efekti)			

Slika 17. Stepene kontrole astme

Odluke pacijenta sa povećanim rizikom su:

- Loša klinička kontrola (delimično kontrolisana ili nekontrolisana astma)
- Česta pogoršanja u prethodnih godinu dana
- Mala vrednost FEV₁, pušenje, velike doze lekova za astmu
- Hospitalizacija u jedinici intenzivne nege

Bilo koje pogoršanje zahteva da se odmah proceni i eventualno koriguje trenutno lečenje astme.

U zavisnosti od stepena kontrole astme, pacijent se inicijalno klasifikuje u jedan od 5 terapijskih koraka. Terapija astme se **kontinuirano prilagođava** trenutnom stepenu kontrole astme. Zato se kontinuirano sprovode:

- Procena stepena kontrole
- Korekcija terapije da bi se postigla kontrola
- Praćenje da bi se održala kontrola.

A) Farmakološka terapija astme

Osnovni lekovi za terapiju astme su:

- Antiinflamacijski lekovi („controllers“) – lekovi koji smanjuju hroničnu inflamaciju disajnih puteva, a time dugoročno postižu i održavaju kontrolu bolesti
- Lekovi za otklanjanje tegoba („relievers“) – bronhodilatatori

Osnovni način primene lekova u astmi je inhalacijski. Inhalacijski put primene lekova ima sledeće prednosti:

- Neposredni i brzi kontakt leka sa velikom površinom traheobronhijalnog stabla
- Malo sistemskih sporednih efekata
- Primenjuju se niske doze
- Početak delovanja brz
- Neophodna je pravilna tehnika inhalacije – otklonjeno sa savremenim sredstvima. Preparati sa suvim prahom se aktiviraju mirnim udahom,

čime se otklanja potreba za koordinisanim udahom prilikom aktivacije klasične „pumpice“.

a) *Antiinflamacijski lekovi („controllers“)*

Antiinflamacijski lekovi su:

- Inhalacijski kortikosteroidi
- Modifikatori leukotriena
- Dugodelujući β_2 -agonisti u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima u jednom inhaleru
- Sistemski kortikosteroidi
- Teofilin sa sporim oslobađanjem
- Kromoni
- Anti-IgE

Inhalacijski kortikosteroidi su osnovni lekovi za postizanje kontrole astme. Jedino ova grupa lekova utiče na sve inflamacijske događaje u astmi:

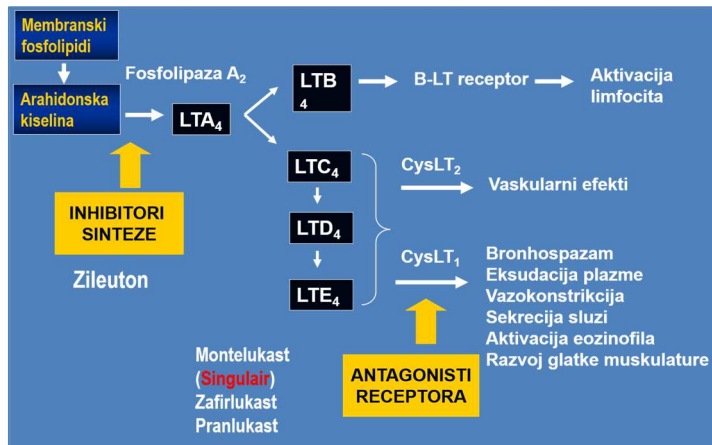
- Supresija inflamacije preko različitih ćelija inflamacije u disajnim putevima
- Smanjenje transkripcije inflamatornih proteina:
 - Citokini
 - Adhezioni molekuli
 - Inflamacijski enzimi
 - Inflamacijski receptori

Inhalacijski kortikosteroidi imaju apsolutnu prednost nad sistemskim u hroničnom lečenju astme zbog znatno boljeg odnosa dobrobiti i štete (Slika 18.).

Lek	Mala dnevna doza (μ g)		Umerena dnevna doza (μ g)		Visoka dnevna doza (μ g)	
	> 5 g	Starost < 5 g	> 5 g	Starost < 5 g	> 5 g	Starost < 5 g
Beklometazon (Becloforte)	200-500	100-200	>500-1000	>200-400	>1000	>400
Budezonid (Pulmicort)	200-600	100-200	600-1000	>200-400	>1000	>400
Budezonid – Suspenzija za nebulizaciju (Pulmicort respule)		250-500		500-1000		>1000
Ciklezonid (Alvesco)	80 – 160	80-160	>160-320	>160-320	>320-1280	>320
Flunizolid	500-1000	500-750	>1000-2000	>750-1250	>2000	>1250
Flutikazon (Flixotide)	100-250	100-200	>250-500	>200-500	>500	>500
Mometazon furoat	200-400	100-200	> 400-800	>200-400	>800-1200	>400
Triamcinolon acetat	400-1000	400-800	>1000-2000	>800-1200	>2000	>1200

Slika 18. Inhalacijski kortikosteroidi

Modifikatori leukotrijena (inhibitori sinteze ili antagonisti receptora) suprimiraju inflamaciju u astmi time što deluju na sintezu ili dejstvo leukotrijena, koji su jedni od glavnih inflamacijskih medijatora (Slika 19.)



Slika 19. Leukotrijeni i njihovi modifikatori u astmi

Dugodelujući β_2 -agonisti (salmeterol i formoterol) imaju značajna povoljna dejstva u astmi:

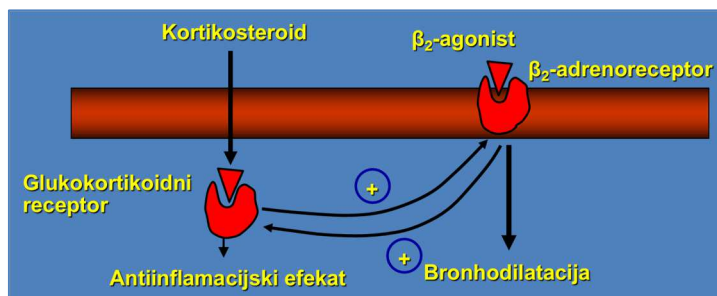
- Produžena bronhodilatacija (oko 12 časova)
- Inhibicija oslobađanja medijatora iz mastocita
- Inhibicija eksudacije plazme
- Smanjenje aktivnosti senzornih nervnih vlakana

Inhalacijski dugodelujući β_2 -agonist se ne sme koristiti kao monoterapija u lečenju astme, već isključivo u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidom (u jednom inhaleru ili pojedinačno).

Dugodelujući β_2 -agonisti u kombinaciji sa inhalacijskim kortikosteroidima u jednom inhaleru (flutikazon + salmeterol – **Seretide**, budezonid + formoterol – **Symbicort**, beklometazon sa malim česticama + formoterol – **Foster**) deluju efikasnije nego istovremena primena pojedinačnih lekova koji čine tu kombinaciju. Efikasnije dejstvo se odražava ne samo na kliničkom, već i na molekularnom nivou (Slika 20.)

Moguće je korišćenje kombinacije dugodeljućeg β_2 -agonista koji ima i brzo dejstvo (formoterol) sa inhalacijskim kortikosteroidom u jednom inhaleru i kao leka za kontrolu astme i kao leka za otklanjanje tegoba – varijabilno doziranje (SMART ili MART modalitet lečenja).

Ovakav vid lečenja je vrlo efikasan i njime se postižu odlična kontrola astme i prevencija budućih pogoršanja.



Slika 20. Mehanizam dejstva kombinacije dugodeljućeg β_2 -agonista i inhalacijskog kortikostroida

Preparati teofilina sa sporim oslobađanjem deluju antiinflamacijski sinergistički sa inhalacijskim kortikosteroidima i to različitim mehanizmima. Zbog svoje male cene, preparati teofilina ima značajnu farmakoekonomsku prednost. Međutim,

zbog značajnih inter- i intra-individualnih varijacija u farmakokinetici, njihovo doziranje je otežano i povećan je rizik od neželjenih efekata njihove primene.

Dodavanje *anti-IgE* drugim lekovima za kontrolu poboljšava kontrolu alergijske astme, ako se kontrola ne postiže drugim lekovima.

Smatra se da su *kromolinski preparati* značajno manje efikasni od drugih antiinflamacijskih lekova u lečenju astme kod odraslih osoba, te se njihova primena ne preporučuje.

b) Lekovi za otklanjanje tegoba („relievers“)

Ovi lekovi su u suštini bronhodilatatori – lekovi koji različitim mehanizmima smanjuju spazam glatke muskulature disajnih puteva, čime se širi njihov lumen i poboljšava protok vazduha kroz njih. u ove lekove spadaju:

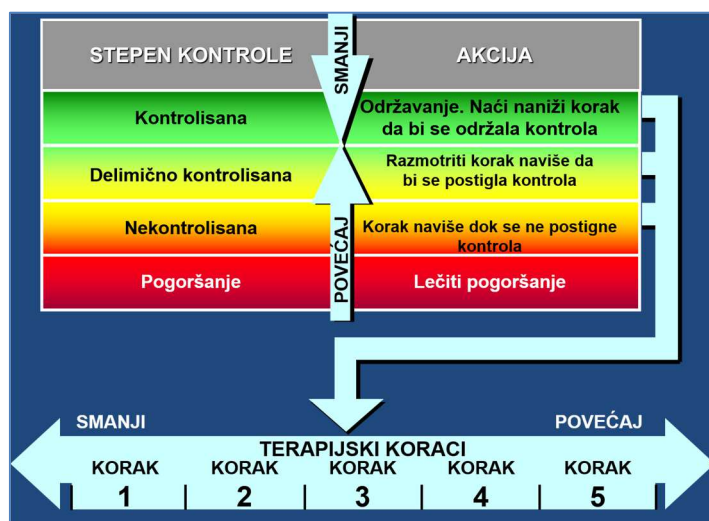
- Inhalacioni brzodelujući β_2 -agonisti
 - Albuterol, Bitolterol, Fenoterol, Metoproterenol, Salbutamol (**Ventolin**), Terbutalin
- Inhalacioni antiholinergici
 - Ipratropium bromid
 - Oksitropium bromid
- Kombinacija inhalacijskog β_2 -agonista i antiholinergika u jednom inhaleru
 - Fenoterol + Ipratropijum bromid (**Berodual N**)
- Brzodelujući teofilin
 - **Aminofilin**

Ovi lekovi se koriste isključivo **po potrebi**, kada su prisutni simptomi astme. Njihova primena na redovnoj osnovi nema nikakvu racionalnu osnovu.

Prednost apsolutno imaju inhalacijski lekovi za otklanjanje tegoba. Primena peroralnih lekova (oralni β_2 -agonisti ili brzodelujući teofilin) se **ne preporučuje** zbog manje efikasnosti i veće učestalosti neželjenih efekata.

c) Savremen princip lečenja astme

U lečenju astme koristi se princip **korak po korak**. Cilj je postizanje kontrole bolesti sa što je moguće manje lekova (Slika 21.).



Slika 21. „Korak po korak“ princip lečenja astme

Izbor lekova zavisi od:

- Trenutnog stepena kontrole astme
- Trenutnog lečenja
- Farmakoloških osobina i dostupnosti pojedinih lekova za astmu
- Socijalno-ekonomskih faktora (cena lekova).

Inicijalno lečenje astme započinje se na odgovarajućem koraku, koji se određuje na osnovu trenutnog stanja kontrole bolesti i procene budućeg rizika. U svakom koraku koristi se različita kombinacija lekova za kontrolu bolesti i brzo otklanjanje tegoba (slika 22.)

smanjenje		Koraci u terapiji			povećanje
Korak 1	Korak 2	Korak 3	Korak 4	Korak 5	
Edukacija o astmi					
Kontrola sredine u okruženju					
Po potrebi brzodelujući β_2 -agonist	Po potrebi brzodelujući β_2 -agonist				
Opcije lekova za kontrolu	Izaberite jednu	Izaberite jednu	Dodati jedan ili više	Dodati jedan ili oba	
	Niska doza IKS*	Niska doza IKS plus dugodelujući β_2 -agonist	Srednja ili visoka doza IKS plus dugodelujući β_2 -agonist	Oralni kortikosteroid (najniža doza)	
	Modifikatori leukotriena**	Srednja ili visoka doza IKS	Modifikator leukotriena	Lečenje sa Anti-IgE	
		Niska doza IKS plus modifikator leukotriena	Sporooslobađajući teofilin		
	Niska doza IKS plus sporooslobađajući teofilin				

*IKS = inhalacioni kortikosteroidi
** Receptori antagonista ili inhibitori

Slika 22. Koraci u lečenju astme. Tamno-zelena polja označavaju lekove prvog izbora

Korak 1 – Brzodelujući β_2 -agonist po potrebi ili kombinacija brzodelujućeg inhalacijskog β_2 -agonista i antiholinergika u jednom inhaleru po potrebi. Korak 1 se primenjuje kod bolesnika sa retkim i blagim simptomima. U slučaju povećanja učestalosti ili intenziteta simptoma prelazi se na korak 2.

Korak 2 – u ovom koraku preporučuje se primena:

- **Niske doze inhalacijskih kortikosteroida** kao inicijalna terapija u svim starosnim grupama
- Alternativni lek za kontrolu je **modifikator leukotriena** kod bolesnika koji ne mogu ili ne žele da koriste inhalacijske kortikosteroide

Korak 3 – u ovom koraku se preporučuje primena:

- **niske ili umereno visoke doze inhalacijskih kortikosteroida u kombinaciji sa drugim kontrolerima** radije nego visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, zato što je oblik krive doza-odgovor ovih lekova zaravnjen u srednje teškoj astmi i inflamacija se suzbija relativno niskim dozama kortikosteroida, dok više doze nisu klinički efikasnije
 - niska doza inhalacijskih kortikosteroida sa inhalacijskim dugodelujućim β_2 -agonistom u jednom inhaleru ili kao odvojene komponente. Preporučuje se primena ovih lekova u jednom inhaleru ili kao fiksno ili kao varijabilno doziranje

- Niska doza inhalacijskog kortikosteroida kombinovana s modifikatorom leukotrijena
- Niska doza inhalacijskog kortikosteroida kombinovana s preparatom teofilina sa sporim oslobađanjem
- Alternativno, umereno visoke ili visoke doze inhalacijskog kortikosteroida

Korak 4 - u ovom koraku se preporučuje primena:

- Umereno visoke ili visoke doze inhalacijskog kortikosteroida kombinovanog sa dugodelujućim inhalacionim β_2 -agonistom u vidu jednog inhalera
- Umereno visoke ili visoke doze inhalacijskog kortikosteroida kombinovane sa modifikatorom leukotriena
- Niska doza sporooslobađajućeg teofilina uz umereno visoku ili visoku dozu inhalacijskog kortikosteroida kombinovanog s dugodelujućim inhalacionim β_2 -agonistom u jednom inhaleru

Korak 5 – u ovom koraku se preporučuje primena:

- Niske doze peroralnih kortikosteroida uz druge lekove za kontrolu astme. Dugotrajna primena ovih lekova je povezana sa teškim neželjenim efektima.
- Dodavanje anti-IgE lekova poboljšava kontrolu alergijske astme, ako se kontrola ne postiže drugim lekovima.

Kada se na bilo kom terapijskom koraku postigne i održava kontrola astme, treba razmotriti korak naniže. Preporuke za korak naniže su sledeće:

- Kada je kontrola astme postignuta primenom umereno visoke ili visoke doze inhalacijskih kortikosteroida, smanjivati njihovu dozu za 50% u tromesečnim intervalima
- Kada je kontrola astme postignuta primenom niske doze inhalacijskih kortikosteroida, preći na doziranje jednom dnevno
- Kada je kontrola astme postignuta primenom kombinacije inhalacijskog kortikosteroida sa dugodelujućim inhalacijskim β_2 -agonistom, smanjiti dozu inhalacijskog kortikosteroida za 50% i nastaviti dugodelujućim inhalacionim β_2 -agonistom. Ako se kontrola održava, preći na lečenje niskom dozom inhalacijskih kortikosteroida i prekinuti primenu dugodelujućeg inhalacijskog β_2 -agonista.

U slučaju gubitka kontrole, preći na korak naviše ili lečiti akutno pogoršanje astme.

B) Nefarmakološko lečenje astme

Kod svih bolesnika sa astmom neophodno je primeniti:

- Kontinuiranu edukaciju bolesnika i njegove porodice
- Mere izbegavanja i smanjenja izloženosti faktorima rizika za nastanka ili pogoršanje astme kada god je moguće

Vakcinaciju protiv gripa treba primenjivati u skladu sa lokalnim preporukama. Preventivna, rutinska vakcinacija dece i odraslih sa astmom ne štiti od pogoršanja ove bolesti niti poboljšavanja njenu kontrolu.

Specifična imunoterapija u astmi nije posebno efikasna. Njena primena se preporučuje kod bolesnika kod kojih striktno izbegavanje faktora rizika i redovna primena antinflamacijskih lekova nije dovela do uspostavljanje kontrole bolesti.

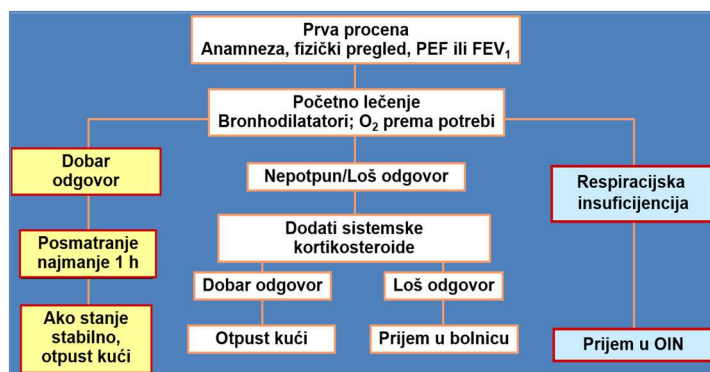
C) Lečenje akutnog pogoršanja astme

Osnovni principi lečenja akutnog pogoršanja astme su:

- Ponavljana primena lekova za otklanjanje tegoba u kratkom vremenskom periodu
- Što ranija primena sistemskih kortikosteroida
- Kontinuirana primena kiseonika kod bolesnika sa respiracijskom insuficijencijom
- Kontinuirano praćenje bolesnika i stalna procena težine pogoršanja i efikasnosti primenjen terapije.

Blaža pogoršanja astme mogu se lečiti ambulantno, primenom peroralnih sistemskih kortikosteroida tokom 7-10 dana. Međutim, teža pogoršanja, zahtevaju hospitalno lečenje, a u najtežim slučajevima i hospitalizaciju, ponekad sa primenom intenzivne terapije i/ili mehaničke ventilacije.

Algoritam za lečenje pogoršanja astme prikazan je na slici 23.



Slika 23. Algoritam za lečenje akutnog pogoršanja astme

Svako pogoršanje astme, po njegovom izlečenju, zahteva proveru kontrole bolesti i adekvatnu korekciju terapije, najčešće korakom naviše.

8. Zaključak

Astma se može efikasno kontrolisati, iako se ne može izlečiti. Program efikasnog lečenja obuhvata edukaciju, objektivno ispitivanje funkcije pluća, kontrolu spoljašnjih faktora i farmakološku terapiju. Preporučuje se pristup korak po korak u farmakoterapiji. Cilj je da se postigne kontrola astme sa što je moguće manje lekova.

Literatura

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (Update 2013), Available from: <http://www.goldcopd.org/>
2. Global Strategy for Asthma Management and Prevention, Global Initiative for Asthma (GINA) 2012. Available from: <http://www.ginasthma.org/>
3. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Heart, Lung, and Blood Institute, 2007. Available from <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/>
4. Celli BR, MacNee W and Comitee Members. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J* 2004; 23: 932–946