

# Стандардизована фармацеутска услуга за пацијенте са астмом

ФАРМАЦЕУТСКА КОМОРА СРБИЈЕ

*Аутори:*

*Проф. др Сандра Везмар Ковачевић, ван. проф. др Бранкица Филипић, маг.фарм. спец.  
Татјана Милошевић, маг.фарм.спец. Милан Ракић, маг.фарм.спец. Николина Скорупан,  
маг.фарм.спец. Соња Стојиљковић, маг.фарм.спец., Тамара Мирковић*

## I део – теоријска разматрања

Бронхијална астма је хронична инфламаторна болест дисајних путева коју карактерише хиперреактивност (преосетљивост) бронхијалног стабла услед дејства различитих стимулуса (попут алергена, дуванског дима, иританса, лекова, хладног ваздуха и др.), што доводи до повремених, реверзибилних сужења дисајних путева. Према дефиницији Глобалне Иницијативе за Астму (*GINA*), астма је хетерогено обољење које се најчешће карактерише хроничном инфламацијом дисајних путева. Карактеришу је **симптоми попут звиждања, кратког даха (диспнеје), стењања у грудима и кашља**, који варирају у интензитету и времену. Симптоми су праћени варијабилним ограничењем у експираторном протоку ваздуха.

Најчешћи типови астме су **алергијска** (атопијска, екстринзичка) и **неалергијска астма**. Алергијска астма је најзаступљенији фенотип и често се јавља у дечијем узрасту, код болесника који имају генетску предиспозицију за њен настанак, (лична и/или породична историја алергијског ринитиса, уртикарије, екцема), имају повишен ниво IgE у серуму и/или имају позитивне кожане реакције на интрадермално убризгавање антигена присутних у ваздуху. Да ли ће особа са предиспозицијом развити астму зависи од дејства фактора спољашње средине у раном животном добу. Известан број асматицара (15-65%) није сензитизован према уобичајеним аероалергенима и има нормалне концентрације IgE антитела у крви, а почетак болести код ових пацијената је обично у одраслом добу. Механизам настанка бронхијалне инфламације и преосетљивости код неалергијске астме није потпуно јасан, али крајњи хуморални и целуларни медијатори који доприносе настанку опструкције дисајних путева су исти као код алергијског облика.

Инфламацијом су захваћени сви дисајни путеви (од бронхиола до трахеје). У медијаторе инфламације убрајају се макрофаге ТН2 лимфоцити, мастоцити, еозинофили, неутрофили и др. Услед њиховог дејства долази до хипертрофије глатких мишићних влакана која узрокује **сужење дисајних путева**. Губитак инхибитора бронхоконстрикције и ендопроотеаза даље доводи до **десквамације епитела и едема слузнице дисајних путева**. Такође, долази до **појачаног стварања слузи и поремећеног мукоцилијарног транспорта** (услед дејства леукотријена) што додатно опструира дисајне путеве.

Дијагноза астме се поставља на основу:

- клиничке слике - постојања респираторних симптома попут звиждања, диспнеје, осећаја стењања у грудима и кашља,
- личне и породичне анамнезе
- присуства варијабилне опструкције дисајних путева која се најчешће утврђује спирометријом и/или бронходилатацијским тестом

Интензитет респираторних симптома је променљив, као и само њихово присуство, јер пацијент има периоде у којима нема симптоме астме, односно смењују се периоди са или без симптома. Такође, симптоми су интензивнији током ноћи или рано ујутру, или могу бити изазвани окидачима.

Након постављања дијагнозе астме, потребно је проценити тежину болести како би се изабрала оптимална иницијална фармакотерапија, а касније и пратио одговор на терапију.

### Циљеви лечења астме

Дугорочни циљеви лечења астме су **добра контрола симптома и смањење ризика од смрти, погоршања, перзистентне опструкције плућа и испољавања нежељених реакција на лек**. Добра контрола симптома подразумева:

- присуство симптома - до 2 пута недељно,
- буђење ноћу услед астме - до 2 пута месечно,
- примену терапије по потреби - до 2 пута недељно,
- нормално обављање свакодневних активности,
- форсирани експираторни волумен у првој секунди или вршни проток у опсегу  $\geq 80\%$  најбоље вредности
- не више од једне егзацербације у току претходне године

Наведене циљеве треба постизати кроз:

- примену фармакотерапије,
- примену нефармаколошких мера и
- едукацију пацијената

### Фармакотерапија астме

Оптималан начин примене лекова у терапији астме је инхалациони пут, јер подразумева примену лека директно у дисајне путеве, у нижој дози и уз мање нежељених ефеката у поређењу са применом лека *per os* или парентерално. Лекови за **брзо отклањање симптома** астме делују на основне механизме астме као што су бронхоспазам, едем мукозе и повећану секрецију, и испољавају брзо деловање. Лекови за **дуготрајну превенцију** се примењују свакодневно у дужем временском периоду како би се болест држала под контролом и продужио временски интервал између два напада. Лекови у терапији астме се могу користити појединачно или у комбинацији (нпр. дуготрајући  $\beta_2$ -агонисти (ДДБА) увек у комбинацији са инхалационим кортикостероидима (ИКС)).

**Степенат приступ** у лечењу астме подразумева примену терапијског нивоа у зависности од тежине болести и постигнутих резултата у досадашњем лечењу тј. постигнуте контроле болести (Слика 1). Сходно томе, план лечења се прилагођава индивидуално сваком болеснику, јер је астма динамична и лако променљива болест по интезитету и учесталости. Терапија се започиње на оном степену (нивоу) који одговара иницијалној озбиљности болести (тј. тежини симптома астме и ризику од погоршања). Фиксној комбинацији инхалационих лекова се даје предност због већег степена адхеренце.

Процена за фармакотерапију	Симптоми мање од 2 пута месечно	Симптоми $\geq 2$ пута месечно али не сваки дан	Симптоми већину дана или буђење са астмом $\geq 1$ недељно	Симптоми већину дана или буђење са астмом $\geq 1$ недељно или лоша плућна функција
----------------------------	---------------------------------	---	--	---

Степеник 1		Степеник 2	Степеник 3	Степеник 4	Степеник 5
Лек за контролу болести – први избор	По потреби ниска доза ИКС - формотерол	ИКС ниске дозе или ИКС – формотерол по потреби	Ниске дозе ИКС + ДДБА	Средње дозе ИКС + ДДБА	Високе дозе ИКС + ДДБА Након фенотипске процене се могу додати тиотропијум IgE антитела IL5/5R антитела IL4R антитела
Лек за контролу болести –остале опције	Размотрити ниске дозе ИКС када се узима КДБА	АЛТ, ниске дозе ИКС када се узима КДБА	Средње дозе ИКС, ниске дозе ИКС+АЛТ	Високе дозе ИКС, додати тиотропијум*, или АЛТ	Додати оралне кортикостероиде у ниској дози, али размотрити нежељена дејства
Лек за акутно олакшање симптома – први избор	<b>По потреби ниска доза ИКС - формотерол</b> (код степеника 3-5 ниска доза ИКС - формотерол се користи уколико је прописана терапија за олакшавање и контролу болести, уколико формотерол није прописан, за акутно олакшање симптома треба примењивати КДБА)				
Лек за акутно олакшање симптома – остале опције	По потреби КДБА				

\*Тиотропијум се може додати основној терапији за контролу болести пацијентима старијим од 18 година, АЛТ-антагонисти рецептора за леукотријене; ДДБА-дугоделујући  $\beta 2$ -агонисти; ИКС-инхалациони кортикостероиди; КДБА-краткодлујући  $\beta 2$ -агонисти.

Слика 1. Степенасти приступ фармакотерапији астме

Значајне новине у терапији астме су уведене 2019. године. Највећа промена односи се на лечење пацијената са благом формом болести, код којих се симптоми јављају повремено.

Раније је препорука код таквих пацијената била да се примењује салбутамол као краткоделујући  $\beta$ -агониста (КДБА) али новија сазнања указују на то да и пацијенти са благом формом болести могу имати тешка погоршања те је стога потребно примењивати ИКС у ниској дози сваки пут када се примењује  $\beta$ -агониста. Такође, као први избор за брзо отклањање симптома препоручује се примена ниске дозе ИКС и формотерола (а не салбутамола).

Уколико се симптоми јављају учесталије током недеље али не сваки дан (степеник 2), пацијентима ће бити прописана примена ИКС-формотерола или ниске дозе ИКС као редовна терапија уз примену формотерола (или салбутамола) по потреби, према процени лекара. Код перзистирајућих симптома (степеник 3) први избор је комбинација ниских доза ИКС са ДДБА при чему се опет предност даје комбинацији ИКС+формотерол. Уколико се ради о тежем облику астме (степеник 4 и 5) потребно је комбиновати средње или високе дозе ИКС са ДДБА. Дозе ИКС приказане су у Табели 1.

Лекар се, код тежих облика астме, може одлучити и за друге опције у лечењу астме попут примене антилеукотријена (АЛТ), тиотропијума, примене IgE антитела (омализумаб), теофилина или новијих IL5/5R или IL4R антитела (меполизумаб, бенрализумаб, дупилумаб) у зависности од доступности ових лекова и преференце лекара и пацијента. Код изузетно тешких облика астме у терапију се може увести и примена оралних кортикостероида (ОКС) али се због бројних нежељених дејстава ових лекова препоручује да терапија траје у што краћем временском периоду.

### ***Status asthmaticus***

Као што је већ речено астма је болест која се карактерише повременим погоршањима (нападима), праћеним симптомима због којих пацијент примењује ИКС-формотерол или КДБА (уз примену ИКС) по потреби. Међутим, погоршања (егзацербације) астме могу бити и таквог интензитета да захтевају промене акутно збрињавање и/или хоспитализацију. *Status asthmaticus* је акутно погоршање астме које не реагује на почетно лечење бронходилататорима са ИКС. Продужени асмаични напад може варирати од благе до тешке форме са бронхоспазмом, упалом дисајних путева и нагомилавањем слузи што може узроковати отежано дисање, задржавање угљен-диоксида, хипоксемију и респираторну инсуфицијенцију. Симптоми тешке егзацербације астме су: **стежање у грудима, брзо прогресивно отежано дисање, сув кашаљ и цијаноза (модрило).**

Код тешког погоршања астме потребно је звати хитну помоћ. Прва линија терапије је примена салбутамола инхалационим путем са распршивачем (небулизација) или уз примену коморе до доласка хитне помоћи. Доза је 4 удаха, по потреби се понавља у интервалима од 15 до 30 минута. Током хитног збрињавања најчешће се примењују: кисеоник (путем маске или назалне каниле) салбутамол и кортикостероиди интравенски а у тежим случајевима и механичка вентилација.

Табела 1. Дозирање инхалационих кортикостероида

Инхалациони кортикостероид	Ниска доза ( $\mu\text{g}$ )	Средња доза ( $\mu\text{g}$ )	Висока доза ( $\mu\text{g}$ )
<i><math>\geq 12</math> година</i>			
Беклометазон дипропионат ( <i>pMDI</i> , стандардна величина честице)	200-500	>500-1000	>1000
Беклометазон дипропионат ( <i>DPI</i> или <i>pMDI</i> , екстрафине честице)	100-200	>200-400	>400
Будесонид ( <i>DPI</i> или <i>pMDI</i> , стандардна честица)	200-400	>400-800	>800
Циклесонид ( <i>pMDI</i> , екстрафина честица)	80-160	>160-320	>320
Флутиказон фуروات ( <i>DPI</i> )		100	200
Флутиказон пропионат ( <i>DPI</i> )	100-250	>250-500	>500
Флутиказон пропионат ( <i>pMDI</i> , стандардна честица)	100-250	>250-500	>500
Мометазон фуروات ( <i>DPI</i> )	Видети спецификацију произвођача		
Мометазон фуروات ( <i>pMDI</i> , стандардна честица)		200-400	>400
<i>6-11 година</i>			
Беклометазон дипропионат ( <i>pMDI</i> , стандардна величина честице)	100-200	>200-400	>400
Беклометазон дипропионат ( <i>pMDI</i> , екстрафине честице)	50-100	>100-200	>200
Будесонид ( <i>DPI</i> )	100-200	>200-400	>400
Будесонид (небулизација)	250-500	>500-1000	>1000
Циклесонид ( <i>pMDI</i> , екстрафина честица)	80	>80-160	>160
Флутиказон фуروات ( <i>DPI</i> )		50	-
Флутиказон пропионат ( <i>DPI</i> )	50-100	>100-200	>200
Флутиказон пропионат ( <i>pMDI</i> , стандардна честица)	50-100	>100-200	>200
Мометазон фуروات ( <i>pMDI</i> , стандардна честица)		100	200

*DPI* - инхалер са сувим прашком; *pMDI* – дозни инхалер под притиском

### Процена исхода терапије

Након 2-3 месеца примене иницијалне фармакотерапије процењује се степен контроле астме који показује колико су присутни симптоми и карактеристике болести код

пацијента односно до које мере су смањени лечењем. Контрола астме подразумева два домена:

- присуство симптома и
- процену ризика од нежељених исхода у будућности.

Лоша контрола астме повећава ризик од погоршања али и пацијенти који имају благу астму имају ризик од тешких погоршања. За процену степена контроле симптома астме користи се **тест за контролу астме**. Чак и уколико пацијент нема симптоме потребно је проценити ризик од погоршања астме у будућности на основу: историје погоршања ( $\geq 1$ ) у претходних годину дана, присуства социо-економских проблема, ниског степена адхеренце, неправилне технике инхалације, малог форсираног експираторног волумена у првој секунди (ФЕВ1), пушења и високе концентрације еозинофила у крви.

Уколико иницијална фармакотерапија не обезбеди довољну контролу симптома и/или дође до погоршања прелази се на виши степен, тј. уводе се нови лекови и/или се повећава доза лекова који се већ користе. Такође је могућ прелаз и са вишег на нижи степен, уколико се стабилност болести одржава најмање три месеца. Пре него што се пређе на виши степен потребно је проверити да ли су присутни фактори који су могли да смање ефикасност лекова и кориговати их. У њих се убрајају:

- погрешна употреба инхалатора,
- ниска адхеренца према прописаној терапији,
- присуство нежељених реакција на лек,
- стална изложеност стимулусима из спољне средине који доводе до напада,
- присуство коморбидитета
- погрешна дијагноза.

## II део - Саветовање пацијената са астмом

Фармацеути, као најдоступнији здравствени радници, имају могућност да утичу на значајно побољшање степена контроле астме, што показују бројне студије. Степен контроле астме се повећава пружањем **структуриране услуге** која треба да обезбеди да пацијент/пацијенткиња:

- правилно примењује прописану терапију и буде едукован/а о томе како да се понаша уколико дође до погоршања болести
- не буде изложен/а интеракцијама лекова које могу довести до нежељеног исхода
- препознаје ризик од нежељених реакција на лек
- буде едукован/а о својој болести и терапији на начин који подстиче висок степен адхеренце
- уме да препозна и избегава окидаче напада

У складу са наведеним подацима, радна група под окриљем Фармацеутске коморе Србије (ФКС) предлаже услугу за пацијенте са астмом у Републици Србији. Услуга се састоји из **три дела**.

*I –део:* У првом делу фармацеут проверава правилну технику инхалације, објашњава правилан начин примене лекова са аспекта режима дозирања, проверава интеракције, нежељене реакције на лек и даје пацијентима астма план као писану подршку правилној примени терапије.

*II – део:* У другом кораку се још једном процењује правилна техника инхалације и проверава степен адхеренце.

*III - део:* У трећем кораку се врши саветовање о препознавању и избегавању потенцијалних окидача астме. У даљем тексту ће кораци услуге бити описани детаљније.

## **Пружање услуге фармацеута**

Услуга је осмишљена модуларно тј. у корацима, који се могу пружити један по један при свакој посети пацијента апотеци. Уколико је редовна динамика преузимања лекова у апотеци од стране особа са астмом, једанпут месечно, оквирно, предвиђено је да сваки пацијент кроз комплетан циклус услуге прође у току три месеца.

У оквиру сваког корака фармацеуту су на располагању упитници које попуњава у разговору са пацијентом и/или чек-листа кроз коју пролази приликом пружања савета. Такође, у првом кораку за пацијента је припремљен и флајер – Астма акциони план.

## **Први корак**

Пацијент се прво упознаје са структуром услуге и заштитом података о личности, након чега потписује Информисани пристанак.

Затим фармацеут заједно са пацијентом попуњава **Упитник 1.2.** - Демографске карактеристике и фармацеутска анамнеза. Поред демографских података о пацијенту у упитник се уносе и подаци о висини, тежини, конзумацији цигарета, уносу алкохола, физичкој активности и атопијској конституцији (присуству алергија). Евидентирају се сви лекови које пацијент користи у терапији астме и дозни режим, трајање терапије, пратеће болести и стања и евидентира употреба лекова који могу погоршати астму. Такође, уписују се сви остали лекови које пацијент користи, као и дијететски суплементи. Посебно се евидентирају напомене у вези са исхраном пацијента у циљу препознавања намирница које доводе до чешће употребе реливера или евиденције постојећих алергија на одређене намирнице.

Упознавање пацијента фармацеут наставља попуњавањем Упитника 1.3. – Упитник о квалитету живота. Осмишљен је да се на основу одговора пацијента и његове личне процене утврди како се осећао у претходне 2 недеље, односно колико је био ограничен у обављању одређених активности због астме. На основу добијених одговора (потпуно/сваки дан – углавном/веома често – понекад – ретко/никад/ни једном) утврђује се да ли постоји разлог да пацијент посети лекара пре заказане редовне контроле, ако не саветују се корекције у складу са астма акционим планом или пацијент охрабрује да настави са активностима.

Затим следи попуњавање Упитника 1.4. – Тест контроле над астмом. Упитник је формулисан на начин да помогне пацијенту да опише своју болест и утицај који она има на његово здравствено стање, као и способност да се бави уобичајеним дневним активностима. Сваки одговор носи број одговарајућих бодова. На основу добијеног резултата (укупан број бодова) оцењује се да ли је астма добро контролисана и у случају да је резултат 19 бодова или мање пацијент упућује лекару због лоше контролисане болести.

Чек листа за фармацеута служи да фармацеут провери да ли је пацијенту дао све потребне савете - Саветовање пацијента треба спровести кроз Чек листу са циљем да разговор са пацијентом буде ефикасан и да обезбеди што виши степен адхеренце. Први део саветовања се односи на правилну примену лекова у астми а други део на нежељене реакције лекова и могуће интеракције. Саветовање треба ускладити са редоследом, који је приказан у чек листи и потребама пацијента. Тако на пример, уколико пацијент познаје интеракције лекова или дужину трајања терапије, ти подаци се могу изоставити, али чак и ако зна начин примене лека, потребно га је поновити још једном. Поред технике инхалације, правилна примена лекова у терапији астме подразумева да пацијент препознаје када долази до погоршања симптома астме, који лек/лекове користи у том случају и у којој дози. Такође, многи пацијенти имају прописане лекове за контролу болести па је важно објаснити пацијентима да такве лекове треба да користе свакодневно у одговарајућој дози. Уколико дође до погоршања астме које захтева болничко лечење, пацијент мора на време препознати симптоме и тражити одговарајућу помоћ.

На крају саветовања пацијент добија Астма акциони план са препорукама за контролу своје болести. Астма акциони план користи се за индивидуализацију саветовања пацијената, тако што се у оквиру самог плана приказују лекови које пацијент/киња примењује, када примењује и колико, како да препозна симптоме и када да се обрати лекару. Астма акциони план је формата А4, на предњој страни се налазе описани подаци уз графички дизајн у три боје који олакшава пацијентима сналажење. На полеђини се налазе корисне информације везане за избегавање окидача напада.

### **Други корак**

У оквиру другог корака попуњава се Упитник 2.1. - Упитник за адхеренцу – У оквиру овог упитника, на основу разговора са пацијентом, процењује се степен адхеренце, укључујући и проверу познавања режима дозирања лекова и технике инхалације. Сваки одговор носи број одговарајућих бодова. На основу добијеног резултата (укупан број бодова) оцењује се степен адхеренце. У случају не задовољавајућег резултата и/или евидентирања критичних грешака везано за технику инхалације, саветовање пацијента се понавља у складу са његовим потребама.

### **Трећи корак**

У оквиру трећег корака, у разговору са пацијентом пролази се кроз следеће Упитнике, како би се проценило стање пацијента и степен адхеренце након пружене услуге:

- Упитник 3.1. – Упитник о квалитету живота – како би се утврдило како се пацијент осећао у претходне 2 недеље, односно колико је био ограничен у обављању одређених активности због астме.
- Упитник 3.2. - Упитник за адхеренцу - како би се проценио да ли је дошло до повећања степена адхеренце
- Упитник 3.3. – Тест контроле над астмом – како би се проценио утицај астме на здравствено стање пацијента, као и његова способност да се бави уобичајеним дневним активностима
- Чек листа за фармацеуте – саветовање у складу са потребама пацијента.

### **Мерење исхода услуге**

У оквиру пројекта увођења фармацеутске услуге „Саветовање пацијената са астмом“, у прва два корака и на крају у трећем кораку, попуњавају се три идентична упитника:

- Упитник о квалитету живота (у првом и трећем)
- Тест контроле над астмом (у првом и трећем)
- Упитник за адхеренцу (у другом и трећем)

Ови упитници омогућавају процену процесних параметара и параметара исхода. Циљ услуге је да унапреди квалитет живота, степен адхеренце и контролу астме пацијента и очекује се да наведени валидирани упитници покажу статистички значајну разлику на почетку и по завршетку пружања услуге.

Додатни упитник, који се користи након последње посете пацијената јесте Упитник за процену задовољства пацијента пруженом услугом. Овај упитник служи у процени односа пацијената и фармацеута, односно структурних и параметара исхода услуге.

### **Правилна примена прописане терапије**

За постизање жељеног ефекта терапије, неопходно је да пацијент/пацијенткиња правилно примењује лекове, што код астме подразумева и правилну технику инхалације. Најчешће се у терапији астме користе инхалатори под притиском са дозатором (*Pressurised Metered Dose Inhalers, pMDI, MDI*), небулизатори, инхалатори који производе фину маглу (*Soft Mist Inhalers*) и инхалатори за суви прашак (*Dry Powder Inhalers, DPI*). Због потребе координације ослобађања дозе и удисаја, најтежим за правилну свакодневну примену сматрају се инхалатори под притиском са дозатором (пумпице). Код њих се могу користити додатни уређаји попут комора за задржавање дозе, чиме се повећава вероватноћа да лек доспе у дисајне путеве независно од координације покрета приликом примене.

Примена сваког од наведених лекова има своје специфичности што захтева обученост пацијената и зато ће правилна примена инхалатора бити представљена у засебном документу и едукацији ФКС.

Поред технике инхалације, правилна примена лекова у терапији астме подразумева да пацијент препознаје када долази до погоршања симптома астме, који лек/лекове користи

у том случају и у којој дози. Такође, многи пацијенти мају прописане лекове за контролу болести па је важно објаснити пацијентима да такве лекове треба да користе свакодневно у одговарајућој дози. Уколико дође до погоршања астме које захтева болничко лечење, пацијент мора на време препознати симптоме и тражити одговарајућу помоћ.

### **Интеракције лекова**

Пацијенте са астмом потребно је саветовати о безбедној примени лекова у терапији астме који су му/јој прописани. Пре издавања лекова потребно је проверити да ли има интеракција са преосталом прописаном терапијом.

Уколико пацијенти примењују **агонисте  $\beta$ 2-адренергичких рецептора** у комбинацији са високим дозама КС или теофилином може доћи до хипокалијемije. Такође, потребно је избегавати примену бета-блокатора а уколико то није могуће или рационално, предност се даје примени селективних бета-блокатора (атенолол, метопролол, небиволол, бисопролол). Метилдопа која се примењује у трудноћи може довести до акутне хипотензије када се бета агонисти дају у облику инфузије.

**ИКС** не ступају у клинички значајне интеракције са већином лекова и безбедни су за примену, међутим уколико се примењују **ОКС** потребно је водити рачуна о бројним интеракцијама које су приказане у Табели 2.

Примена **теофилина** се често среће у пракси, иако се овај лек не убраја у прву линију терапије астме. Теофилин је лек уске терапијске ширине који подлеже метаболизму преко изоензима *CYP1A2* и ступа у бројне интеракције са другим лековима. Због уске терапијске ширине интеракције често имају клинички значај који се огледа у појачаном испољавању нежељених ефеката теофилина или његовој смањеној ефикасности.

**Антилеукотријени** имају повољан безбедносни профил када су интеракције у питању. Код примене зафирлукаста треба избегавати примену еритромицина и водити рачуна о ефикасности аценокумарола или варфарина уколико се примењују истовремено.

Уколико пацијенти примењују **тиотропијум** потребно је размотрити његова антихолинергична својства и избегавати примену других лекова која имају исте особине (ипратропиум, аклидинијум и др). Такође, контраиндикована је примена калијум-хлорида у виду оралног прашка због могућности стварања улцерација у гастроинтестиналном тракту. Треба избегавати истовремену примену тиотропијума са клозапином услед могуће констипације.

**Кетотифен** може потенцирати дејство лекова који делују депресорно на ЦНС, антихистаминика, антикоагуланаса, антихолинергика и алкохола. Ступа у бројне интеракције од којих су многе контраиндиковане и потребно је проверити могућност издавања овог лека у комбинацији са другим лековима на основу Сажетка карактеристика лека. Треба избегавати истовремену примену оралних антидијабетика и кетотифена (може доћи до појаве тромбоцитопеније). Кетотифен појачава дејство бронходилататора, из тог разлога треба смањити учесталост примене ових лекова у случају истовремене примене са кетотифеном.

**Новији лекови** у терапији астме попут омализумаба, мепролизумаба, бенрализумаба и дупилумаба имају занемарљив број клинички значајних интеракција.

Табела 2. Најзначајније интеракције најчешће коришћених антиастматика.

Лек	Лек са којим ступа у интеракцију	Клинички исход
β2-агонисти	Високе дозе кортикостероида	Повећан ризик од хипокалијемije
	Високе дозе теофилина	Повећан ризик од хипокалијемije
	Бета-блокатори	Смањена ефикасност β2-агониста
	Метилдопа	Акутна хипотензија приликом давања инфузионих раствора β2-агониста
Кортикостероиди – орална примена	Антидијабетици	Хипергликемија
	Антихипертензиви	Смањена ефикасност антихипертензива
	β2-агонисти	Повећан ризик од хипокалијемije уз високе дозе
	Фенобарбитон Фенитоин Карбамазепин Рифампицин	Смањена ефикасност кортикостероида
	Диуретици	Повећан ризик од хипокалијемije
	Естроген (орални контрацептиви)	Повећан ризик од нежељених ефеката кортикостероида
	Антикоагуланси	Кортикостероиди у високим дозама појачавају антикоагулантни ефекат кумарина
	циклоспорин	Повећан ризик од нежељених дејстава преднизолона
	метотрексат	Повећан ризик од хематолошке токсичности
	Теофилин	Циметидин
Ципрофлоксацин		теофилина
Еритромицин		
Орални контрацептиви		
Верапамил		
Барбитурати Карбамазепин Фенитоин Пушење Рифампицин		Могуће смањење терапијског ефекта теофилина
Високе дозе β2 агониста		Повећан ризик од хипокалијемije
Литијум карбонат		Могуће смањење терапијског ефекта литијума
Тироксин (почетак лечења)		Могуће смањење терапијског ефекта теофилина
Ипратропијум и тиотропијум		Антихолинергици (ипратропиум, аклидинијум и др)

---

Калијум хлорид  
орални прашак  
клозапин

---

Може доћи до улцерације у желуцу.  
Повећан ризик од констипације

---

### Нежељене реакције на лек

С обзиром на то да лечење астме често подразумева примену више лекова истовремено може се очекивати да ће се пацијенти суочити са нежељеним реакцијама на лек. Посебна стигма прати примену КС када су у питању нежељена дејства. Ипак, правилна примена правилно прописане терапије за астму са собом доноси значајно већу корист, у односу на ризик од испољавања нежељених дејстава и то је потребно искомунитирати пацијентима. Најчешће нежељене реакције на лек приказане су у Табели 3.

Нежељени ефекти  **$\beta$ 2-агониста** су дозно-зависни и јављају се као последица активације  $\beta$ 2 рецептора ван плућа. Ретко се јављају и обично су благи код инхалационе примене, а чести су и могу бити израженији код системске примене (салбутамол). Најчешћи нежељени ефекти  $\beta$ 2-агониста су: **мишићни тремор** (најизраженији је тремор руку код старијих пацијената), **тахикардија и палпитације**, што може бити опасно код пацијената са инсуфицијенцијом миокарда. Могући нежељени ефекат је и **хипоксија**. Може се јавити главобоља, повишење артеријског крвног притиска, нервоза, вртоглавица, наузеја. Веома ретко се могу јавити метаболички поремећаји као што су хипергликемија, хиперлипидемија, хипокалиемија и хипомагнезијемија.

Кортикостероиди могу испољити и низ нежељених ефеката од којих се нека сврставају у категорију озбиљних. Профил нежељених дејстава ових лекова зависи од начина примене, дужине терапије, односно да ли се кортикостероиди примењују у акутној или хроничној терапији. **ИКС** најчешће изазивају локалне нежељене ефекте који се јављају услед депозиције лека у орофаринксу као што су **орална кандидијаза, дисфонија, кашаљ и бронхоспазам**. Наведени нежељени ефекти значајно се смањују употребом спрејера и испирањем усне дупље водом након инхалације глукокортикоида.

Након системске ресорпције кортикостероида из плућа или ГИТ-а могу се јавити: **остеопороза, супресија осовине хипоталамус-хипофиза-надбубрег, тј адренална супресија** (најбезбеднији у том смислу за примену су беклометазон и будесонид), **утицај на раст деце, катаракта и глауком, истањена кожа и појава модрица**. Због имunosупресивног дејства, пацијенти на терапији системским кортикостероидима су подложнији инфекцијама и теже се опорављају од њих, па је потребно саветовати пацијенте да избегавају потенцијалне изворе заразе. Оралне кортикостероиде би увек требало примењивати у појединачној дози ујутру због смањења утицаја на ендогено лучење кортизола.

У случају неопходности дуготрајне терапије системским кортикостероидима односно високих доза инхалационих кортикостероида, улога фармацеута је да пацијенту скрене пажњу на неопходност праћења параметара попут редовног прегледања коже, повремених мерења густине костију и редовног уноса калцијума и витамина Д, редовног мерења очног притиска, праћење телесне масе и едема, визуелна анализа столице,

праћење раста, редовни преглед срчане функције, контрола глукозе, притиска и крвне слике.

Најчешћи нежељени ефекат **ипратропијума и тиотропијума** је **сувоћа уста**, а ипратропијум може изазвати и **непријатан горак укус** након инхалације што може смањити адхеренцу. **Кашаљ, иритација грла, фарингитис и парадоксални бронхоспазам** су такође запажени. Код старијих пацијената може се јавити уринарна ретенција, због чега је потребан опрез код пацијената са бенижном хиперплазијом простате или опструкцијом мокраћне бешике. Уколико се ипратропијум примењује путем небулизатора може преципирати појаву глаукома затвореног угла код старијих пацијената, нарочито ако се употребљава заједно са салбутамолом, па је у току инхалације потребно заштити очи пацијента од лека.

Табела 3. Најчешћа нежељена дејства антиастматика

<b>β2-агонисти</b>
<i>Инхалациони:</i> ретка нежељена дејства <i>Небулизатори (орално и парентерално):</i> фини тремор, нервна напетост, главобоља, периферна вазодилатација, тахикардија. Нежељени ефекти се обично смањују током континуиране употребе лека развојом толеранције <i>Код високе дозе:</i> хипокалијемија, погоршање ангине пекторис
<b>Инхалациони кортикостероиди</b>
Промуклост, орална или фарингеална кандидијаза Адренална супресија може се развити при високим дозама(нпр. беклометазон дипропионат изнад 1500 μg на дан)
<b>Орални кортикостероиди</b>
Промене на кожи (стрије, атрофија, петехије, стероидне акне, ране које тешко зарастају); Остеопороза, Глауком, катаракта, Поремећаји нервног система, Ретенција течности у организму, едеми, дисбаланс електролита, Крварење у дигестивном тракту, Успорен раст код деце, Аритмије срца, Хипертензија, Дијабетес, Инфекције.
<b>Ипратропијум и тиотропијум</b>
Сувоћа уста, непријатан и горак укус, кашаљ, иритација грла, фарингитис. Код прекомерне употребе констипација, ретенција урина, глауком и др.
<b>Теофилин</b>
Главобоља, мучнина, повраћање, абдоминална нелагодност, немир, инсомнија тахикардија и палпитације, аритмије, конвулзије.
<b>Монтелукаст</b>
Код одраслих: мучнина, диспепсија, повишена температура, абдоминални бол, раш, кашаљ, главобоља и повећање трансминаза. Код деце: дијареја, ларингитис, фарингитис, отитис, синуситис и мучнине.

Нежељени ефекти примене **теофилина** су: **главобоља, мучнина, повраћање, абдоминална нелагодност, немир, инсомнија тахикардија и палпитације**. При вишим концетрацијама могу се јавити **аритмије**, а при јако високим и **конвулзије**.

Посебну пажњу треба обратити приликом дозирања теофилина, с обзиром на то да је ресорпција теофилина спорија у току ноћи, када се препарат узима након obroка или заједно са антацидима. Оптимална доза лека је она код које се концентрација лека у крви одржава у распону 10-20 mg/l. Контраиндикације за примену теофилина су епилепсија, акутни гастродуоденални улкус, акутни инфаркт миокарда и преосетљивост на препарат.

Нежељени ефекти примене **монтелукаста** су ретки (<1% код одраслих) и укључују **мучнину, диспепсију, повишену температуру, абдоминалну бол, раш, кашаљ, главобоља и повећање трансаминаза**. Нежељени ефекти код деце јављају се у виду **дијареје, ларингитиса, фарингитиса, отитиса, синуситиса и мучнине**.

Најчешћа нежељена дејства **кетотифена** су **сомноленција и седација**, сувоћа уста и вртоглавица. Ови нежељени ефекти се могу јавити на почетку терапије, али се обично спонтано повлаче са наставком лечења. Пријављени су случајеви мучнине, повраћања, главобоље, конвулзија, уртикарије и осипа. Симптоми стимулације ЦНС-а, као што су ексцитација, раздражљивост, несаница и нервоза су уочени посебно код деце. Пријављени су и случајеви повећања телесне масе.

Најчешћи нежељени ефекти **омализумаба** су **повишена телесна температура, главобоља и абдоминални бол**. Запажена је транзитрна блага уртикарија код 3,4% одраслих и 1,4% деце, а најозбиљнији нежељени ефекат је анафилакса и лек се мора примењивати под надзором здравствених радника.

### **Подстицање високог степена адхеренце**

Иако су лекови значајно побољшали могућност за постизањем контролисане астме, процењује се да мање од половине пацијената са астмом заиста примењује лекове како је прописано. Низак степен адхеренце је значајан узрок губитка посла и отежаног школовања, а пацијенти са астмом су чешће изложени лошијем квалитету живота, посетама хитној служби које се могу избећи, хоспитализацији и повећаном морталитету.

С обзиром на то да се без високог степена адхеренце не може постићи контрола астме, идентификација неодговарајуће примене лекова је значајан корак. Ако се низак степен адхеренце не идентификује, вероватно је да ће терапија бити ескалирана без потребе и да ће пацијенти чешће бити изложени погоршању астме. Низак степен адхеренце није увек лако идентификовати у клиничкој пракси, па је потребан систематски приступ који користи различите алате. У фармацеутској пракси се степен адхеренце може проценити у разговору са пацијентом, применом одговарајућих упитника за процену адхеренце као и прегледом учесталости преузимања лекова из апотеке. Ипак, такве процене нису у потпуности поуздане зато што пацијент не мора бити у потпуности искрен у разговору а чак и уколико преузима лекове редовно, не значи и да их примењује на одговарајућ начин.

Разлози за низак степен адхеренце могу бити намерни или ненамерни. Ненамерном неадхеренцом сматрамо када пацијент жели да узме лек, али то не може због практичних препрека попут заборавности, неразумевања правилне примене, лоше технике инхалације, немогућности да приушти лек итд. Намерно низак степен адхеренце се јавља

када пацијент одлучи да се не придржава препорука за лечење. Разлози за овај образац понашања су сложенији и укључују порицање болести, недовољно веровање у значај терапије и озбиљност болести. Студије су показале да су, код астме, најчешћи разлози ниског степена адхеренце уверење пацијената да лекови нису потребни током периода без симптома, заборавност, економске потешкоће, као и потешкоће у коришћењу инхалатора, неадекватна упутства и страх од нежељених ефеката.

Практичне препреке се у великој мери могу решити практичним решењима. Међутим, за промену перцепције о терапији и болести, потребан је другачији приступ. Истраживања су показала да едукација пацијената и план управљања терапијом који се постигне у договору између здравственог радника и пацијента (а који укључује астма план за пацијента и саветовање о правилној техници инхалације и значају примене лекова и нефармаколошких мера) значајно побољшава степен адхеренце пацијената.

### Окидачи напада астме

Напад астме могу провоцирати:

- алергени,
- иританси (укључујући дувански дим),
- физичка активност,
- коморбидитети,
- вируси,
- хладан ваздух,
- стрес,
- лекови.

#### *Алергени*

75-85% пацијената са астмом има алергије које могу бити окидачи астме. Најчешћи алергени су: **гриње, буба-швабе, кућни љубимци, полен, буђ, поједине намирнице и др.** Гриње се могу се наћи у постељини, душецима, јастуцима, теписима, завесама, играчкама, прабини и др. Погодује им већа влажности ваздуха и присуство кућних љубимаца. Поједини пацијенти су алергични на кућне љубимце попут паса и мачака а узрок напада може бити перут животиња, пљувачку паса, мачака или зечева, птичје перје, урин мишева, хрчака и др. У Табели 4 су представљени најчешћи алергени и мере превенције за избегавање напада астме.

Доказано је да одређене намирнице и суплементи могу умањити или повећати учесталост напада астме. Сматра се да развој астме и других респираторних обољења, па чак и алергија, у великој мери зависи од уноса одређених витамина, минерала и антиоксиданаса у периоду трудноће, односно, интраутериног развоја. У Табели 5 наведени су нутријенти који могу погоршати, односно, ублажити симптоме астме.

Табела 4. Алергени који могу довести до напада астме и мере за превенцију.

---

Алергени	Мере превенције
----------	-----------------

---

Гриње	<p>Одстранити тепихе, стазе, фотеле пресвучене штофом, завесе и сл. из спаваћих просторија</p> <p>Покрити душеке и јастуке покривачима</p> <p>Прати постељину на 7 дана, покриваче на 14 дана у топлој води</p> <p>Плишане играчке држати изван кревета или прати у топлој води</p> <p>Брисати праšину влажном крпом или вакуумом најмање на 7 дана</p> <p>Уколико пацијент одржава хигијену -заштита носа и уста</p> <p>Усисивачи са ХЕПА (<i>high-efficiency particulate air</i>) филтерима</p>
Излучевине буба-шваба, глодара и др.	<p>Очистити мрвице, просуту храну или масноћу одмах</p> <p>Држати храну и смеће у затвореним посудама/контејнерима и чистити свакодневно</p> <p>Одстранити сву храну из спаваће собе</p> <p>Уклонити остатке инсеката и глодара и темељно опрати све површине на којима су били</p> <p>Уколико постоје, поправити све делове где се скупља влага</p> <p>Користити отрове, борну киселину и замке према упутству</p> <p>Уколико се користи спреј, задржати се изван просторије док се мирис не одстрани</p>
Кућни љубимци	<p>Удаљити кућне љубимце из спаваће собе и држати затворена врата спаваће собе</p> <p>Удаљити кућне љубимце од тепиха и намештаја</p> <p>Брисати праšину и усисавати најмање једном недељно</p>
Буђ	<p>Неопходно је редовно проветравање свих просторија у кући/стану</p> <p>Отворити прозор у току туширања</p> <p>Користити аспиратор у току кувања или прања судова</p> <p>Смањити влажност ваздуха</p> <p>Размотрити употребу клима уређаја када је топло и влажно</p> <p>Очистити површине захваћене буђи</p> <p>Редовно чистити клима уређај и грејне одводе уколико постоје</p> <p>Редовно чистити фрижидер и одстрањивати храну</p> <p>Удаљити биљке из спаваће собе</p> <p>Уколико се користи пећ на дрва или камин – не држати дрва у затвореном простору</p>
Полен	<p>Држати затворен прозор током ноћи и користити клима уређај</p> <p>Задржати се у затвореном простору са затвореним прозорима када је висока концентрација полена и спора</p> <p>Особе са астмом не треба да косе траву или скупљају лишће</p> <p>Не сушити веш напољу у сезони полена</p> <p>Истуширати се након боравка у спољној средини</p>

Табела 5. Нутријенти који могу утицати на нападе астме

Намирнице	Састојци који могу утицати на астму
-----------	-------------------------------------

---

---

*Намирнице које треба избегавати или уносити у мањој количини код астме*

---

Маргарин, биљне масти	ω-6 масне киселине
Млеко, млечни производи	Протеини млека
Кикирики, орах, лешник	Орашаста плодови
	Со, слана храна
Помфрит, бургери, пржена храна, масна храна	Брза храна
Вино, пиво, туршија, укисељена храна (зимница)	Сулфити
Пасуљ, купус, црни лук, бели лук, газирана пића	Храна која изазива гасове
Кафа, чај, како	Салицилати
Пшеница, млеко, шкољке, орашаста плодови	Алергени
<hr/> <i>амирнице које су повољне код пацијената са астмом</i>	
Лосос, кисело млеко, јаја, сок наранџе, туна, печурке	Витамин Д
Шаргарепа, диња, батат, броколи, кел, спанаћ, зелена салата	Витамин А
Јабука, банана, цитруси (лимон, наранџа, лимета, грејпфрут)	Антиоксиданси
Спанаћ, семе бундеве, лосос, црна чоколада	Магнезијум
Риба, морски плодови, семе лана	ω-3 масне киселине

---

### *Иританси*

**Дувански дим, загађен ваздух, дим и јаки мириси и спрејеви** су иританси који могу покренути напад астме.

Дувански дим је чест окидач напада астме и код активних и код пасивних пушача. Дувански дим се дуго задржава на одећи, у коси и на кожи, на зидовима, теписима, поду, играчкама, намештају, у прашини, одакле се тешко одстрањује. Особе са астмом не треба да бораве у просторијама у којима се пуши, јер пасивно пушење може узроковати чешће и теже погоршање астме, више кашља и шиштања, прехладе, бронхитис и пнеумонију код деце и одраслих. Пушење највише штети деци. Погрешно је веровање да пушење у одређеном затвореном простору (нпр. једна соба) штити остале просторије. Ако је особа са астмом пушач, требало би неодложно да прекине пушење. Уколико је члан породице пушач, треба да пуши изван затвореног простора (стан, кућа, аутомобил и сл.).

Загађеност ваздуха (издувни гасови аутомобила, аутобуса и др.) и дим (пећи, камин) могу сметати особама са астмом. Уколико је могуће не треба користити грејач на керозин, камин, пећ на дрва или гас без доброг одвода. Треба отворати прозор и омогућити улазак свежег ваздуха. Потребно је обратити пажњу на исправност инсталација пећи и одржавање чистоће и вентилације.

Особе са астмом треба да користе козметику која не садржи мирисе. Треба да ветре просторије са новим теписима док се не изгуби мирис, избегавају просторе у којима се кречи, избегавају држање парфема, хемикалија, освеживача ваздуха, лакова за косу и других производа у облику спреја у кућним условима.

## Физичка активност

Вежбање је један од кључних корака у одржању здравља код свих људи, укључујући оне са хроничним болестима попут астме. Када је астма у питању, постоје одређени спортови који су препоручљиви попут спортова који не захтевају константно трчање и скакање (одбојка, гимнастика, шетња, бициклизам, планинарење пливање и др.), али и неки које је пожељно избегавати (фудбал, кошарка, трчање, тенис, хокеј на леду, клизање, скијање и др). Важно је разумети да ово нису смернице које одговарају свима и важе једнако за све људе. Познато је да поједини професионални спортисти болују од астме, али и да се неки људи који имају астму не могу са лакоћом бавити ни препорученим спортовима. Такође је веома важно пре одлуке за бављење икаквим спортом (изузев шетања) консултовати се са лекаром који у потпуности познаје ток болести и који може препоручити адекватан спорт, као и понашање пре и после тренинга.

Редовна и правилна примена ИКС значајно редукује епизоде бронхоконстрикције узроковане вежбањем. Код пацијената који се жале на бронхоконстрикцију узроковану вежбањем, прво треба проверити правилну примену и адхеренцу. Ако је то у реду, упутити лекару, јер је највероватније потребно прећи на степен више у лечењу.

Битно је добро се загрејати пре тренинга, редовно вежбати и увек са собом имати инхалатор који ће се користити пре и после тренинга или по потреби (у договору са лекаром). Најчешће се препоручује употреба инхалатора (формотерол+ИКС или салбутамол) 15 минута пре почетка физичке активности и евентуално након вежбања.

Саветује се и ношење заштитне маске или шала преко носа и уста уколико се људи одреде за бављење спортом на хладном ваздуху, јер хладан ваздух доводи до бронхоконстрикције и погоршања стања астматичара.

## Коморбидитети

Астма је повезана са бројним коморбидитетима међу којима су најчешћи алергијски ринитис и синуситис, гастроезофагијална рефлуксна болест (ГЕРБ), гојазност, опструктивна апнеја за време спавања, анксиозност и депресија.

Алергијски ринитис и/или хронични риносинуситис, са или без назалних полипа, јављају се код >60% пацијената са астмом. Лечење астме и ринитиса се често разматра посебно, али већина међународних водича предлаже комбиновани приступ, или истиче лечење ринитиса као коморбидитета астме. Студије показују да адекватно лечење инфламаторних процеса горњих дисајних путева побољшава контролу астме и смањује број хитних посета лекару и хоспитализација. Терапија укључује **назални физиолошки раствор, интраназалне кортикостероиде, интраназалне антихистаминике, инхибиторе леукотријена, и у случају алергијског ринитиса алергенску имунотерапију**. У терапији хроничног риносинуситиса, предност треба дати **инхалационим кортикостероидима, односно оралним кортикостероидима код тежих симптома**. Може се применити и хирушка интервенција на синусима уколико је индиковано.

Већина пацијената са астмом има симптоме гастроезофагијалне рефлуксне болести (ГЕРБ), мада значајан проценат има тихи ГЕРБ и нема класичне симптоме као што су горушица и диспепсија. ГЕРБ може погоршати астму било директним утицајем на одговор дисајних путева или аспирацијом-индукованом инфламацијом. С друге стране, бронхоконстрикција, као и лекови који се користе у терапији астме могу индуковати ГЕРБ. Може се саветовати **промена начина живота и примена инхибитора протонске пумпе**, међутим студије нису показале да третман ГЕРБ-а побољшава функцију плућа, симптоме астме, примену лекова. Код неких пацијената, ове мере доводе до побољшања квалитета живота, па је потребан индивидуални приступ пацијенту.

Гојазност је повезана је са порастом преваленце астме, чешћим нападима и тежом клиничком сликом у поређењу са особама које нису гојазне, а сматра се да у основи овога лежи појачано стварање медијатора запаљења од стране масног ткива. **Смањење телесне масе** гојазних пацијената са астмом побољшава симптоме и контролу астме.

Опструктивна апнеја за време спавања (ОСА) је стање повезано са гојазношћу, а такође и са преосетљивошћу дисајних путева. Повезана је са инфламацијом горњих дисајних путева која може утицати на доње дисајне путеве. Висока преваленца ОСА се јавља код пацијената са лоше контролисаном астмом. Лечење ОСА **континуираним позитивним притиском у дисајним путевима или механичким помагалима/хирургија** побољшава симптоме астме и квалитет живота.

Анксиозност, депресија и панична стања чешћа су код пацијената са астмом у поређењу са општом популацијом. Сматра се да стрес повећава преваленцу инфективних и системских болести и модулира имуни ћелијски одговор неуролошким и хормонским путевима. Хроничан психолошки стрес може смањити осетљивост на кортикостероидну терапију. Уколико су наведене болести присутне потребно је да пацијент буде лечен у складу са одговарајућим водичима.

### **Респираторне инфекције, хладан ваздух, стрес**

Напади астме се могу погоршавати у фреквенцији или интензитету у присуству респираторних (вирусних или бактеријских) инфекција, при наглном излагању сувом, хладном ваздуху током зимских дана и у ситуацијама појачаног стреса.

Годишња вакцинација против грипа

- Често прање руку
- Уколико је могуће остати у затвореном простору и користити климу када је топло и влажно
- Ограничити време проведено напољу када је хладно и суво, покрити нос и уста шалом у току боравка напољу у хладноћи
- Избегавати стресне ситуације

### **Лекови**

Примена ацетилсалицилне киселине (АСК), НСАИЛ-а или  $\beta$ -блокатора може узроковати напад астме. АСК и НСАИЛ могу узроковати клинички синдром који се карактерише

перзистентном инфламаторном болешћу дисајних путева односно астмом индукованом применом АСК/НСАИЛ. Процењује се да АСК/НСАИЛ може узроковати напад код 9% пацијената са благом астмом и приближно трећине пацијената са тешком астмом. АСК и НСАИЛ не би требало примењивати уколико су у прошлости доводили до погоршања симптома астме.

$\beta$ -блокатори антагонизују дејство  $\beta$ -агониста и доводе до бронхоконстрикције. Међутим сматра се да корист од примене  $\beta$ -блокатора превазилази ризик код пацијената са астмом код којих су присутни: ангина пекторис, срчана инсуфицијенција и друге болести. У таквим случајевима препоручује се примена селективних  $\beta$ -блокатора (атенолол, метопролол, бисопролол).

Такође, примена инхибитора ангиотенсин-конвертујућег ензима у пацијената са астмом, може узроковати појаву кашља као нежељеног дејства, који се погрешно препознаје као симптом погоршања астме.

## **Вакцинација**

### ***Сезонска вакцина против грипа***

Вакцинација представља најефикаснији начин да се спречи инфекција и тешке компликације инфекције узроковане вирусом инфлуенце. Променљива природа инфлуенца вируса, захтева континуирани глобални мониторинг доминантних сојева вируса и честе реформулације вакцине против грипа. Светска здравствена организација (СЗО) организује редовне консултације у фебруару и септембру сваке године како би дала препоруке за сојеве вируса за које истраживачи процењују да ће бити доминантни у току предстојеће сезоне и за које се препоручује да буду саставни део сезонске вакцине против грипа. Вакцина пружа заштиту само у току једне сезоне од инфекције сојевима вируса који су присутни у вакцини. Услед тога, неопходно је вакцинисати се против грипа сваке године. Највећи ризик од грипа, као и за остале респираторне инфекције, је у току хладног периода године (касна јесен и зима). Најбоље време да се прими вакцина против грипа је јесен или рана зима, пре него што грип почне да се шири. Након вакцинације, потребно је око 3 недеље да се постигне адекватна заштита.

Активна имунизација против грипа препоручује се пре свега лицима у посебном ризику од тешке клиничке слике:

- Лица старија од 65 година;
- Труднице;
- Лица старија од 6 месеци живота са:
  - Хроничним респираторним стањима попут астме и хроничне опструктивне болести плућа, укључујући емфизем и бронхитис<sup>5</sup>;
  - Метаболичким поремећајима (укључујући дијабетес и гојазност БМИ>40). Све особе са дијабетесом, укључујући и труднице, треба да се вакцинишу против грипа, како би се смањио ризик од оболевања од грипа и потенцијалне компликације које грип може узроковати код особа са дијабетесом.
  - Хроничним поремећајима кардиоваскуларног система;
  - Хроничним неуролошким поремећајима (нпр. Паркинсонова болест, Мултипла склероза, Церебрална парализа);

- Бубрежном дисфункцијом;
- Лица са малигним обољењима, имуносупресијом (ХИВ и АИДС) и трансплантираним органима;
- Здравствени радници.

На територији Републике Србије доступне су вакцине против грипа:

- TorVaxFlu<sup>®</sup>, произвођача Торлак, намењена за заштиту од грипа код одраслих животног доба од 18 до 65 година. TorVaxFlu<sup>®</sup> је инактивисана вакцина против грипа (садржи фрагментисани вирус). TorVaxFlu<sup>®</sup> је тровалентна вакцина и пружа заштиту од три типа вируса (два подтипа соја А и један тип соја Б).
- VaxigripTetra<sup>®</sup>, произвођача Sanofi Pasteur, намењена за заштиту од грипа одраслих и деце од 6 месеци и старије. VaxigripTetra<sup>®</sup> је четворовалентна вакцина и пружа заштиту од четири типа вируса (два подтипа соја А и два подтипа соја Б).
- Influvac<sup>®</sup> Tetra, произвођача ABBOTT BIOLOGICALS, четворовалентна вакцина индикована код старијих од 18 година.

**Препорука:** Вакцинација против грипа препоручује се особама **са астмом** старијим од 6 месеци, било да су на инхалационој терапији стероидима или оралној терапији. Респираторне инфекције, попут грипа, код особа са астмом могу довести до оштећења плућа и појаве астматичног напада. Вакцинација против грипа је први и најважнији корак за особе са астмом да се заштите од грипа.

#### ***Активна имунизација против обољења изазваних *Streptococcus pneumoniae****

У време и непосредно након епидемије грипа, могу се јавити бактеријске инфекције као компликације грипа. Накнадне бактеријске инфекције (суперинфекције) могу довести до упале плућа (пнеумоније), запаљења средњег уха (отитис медиа), синуситиса и менингитиса, и најчешће су узроковане бактеријом *Streptococcus pneumoniae* (пнеумокок). *S. пнеумоније* је Грам позитивна бактерија са полисахаридном капсулом.

Инфекције изазване *S. pneumoniae* честе су у дечјем узрасту, али и код старијих особа. Старије особе су у већем ризику од тешких форми болести које се могу завршити и смртним исходом. Терапија инфекција узрокована *S. pneumoniae* може бити компликована услед резистенције различитих сојева пнеумокока на доступне антибиотике. Услед тога, превенција у виду вакцинације је од изузетног значаја. Заштита деце млађе од 2 године, спроводи се у домовима здравља према обавезном календару имунизације (вакцинација је обавезна од 2018. године), док се вакцинација против обољења изазваних *S. pneumoniae* препоручује свим особама старијим од 65 година.

Поред тога, пнеумококне инфекције могу да се развију код:

- Особа које немају слезину;
- Особа код којих је смањена отпорност на инфекцију услед хроничних болести (болести кардиоваскуларног система, болести плућа, дијабетес, болест бубрега, јетре, малигнитети или ХИВ инфекција).

Вакцине против обољења узрокованих пнеумококом садрже мале количине полисахарида екстрахованих из капсуле која окружује бактерију *S. pneumoniae*. У зависности од типа вакцине, полисахариди капсуле могу бити пореклом од различитих серотипова *S. pneumoniae*, и садржати полисахариде капсуле од 10, 13 или 23 различитих

типова *S. pneumoniae*. Пнеумококна вакцина, за разлику од вакцине против грипа, се не даје сваке године. Број доза зависи од узраста, а код старијих од 18 година најчешће је довољна једна доза вакцине (особама са повећаним ризиком од озбиљне пнеумококне инфекције могу се препоручити додатне дозе вакцине, обично између 3 и 5 година након прве дозе).

На територији Републике Србије регистроване су пнеумококне вакцине:

- Synflorix<sup>®</sup>, пнеумококна полисахаридна коњугована вакцина, адсорбована, десетовалентна, произвођача GLAXOSMITHKLINE, одојчад и деца од 6 недеља до 5 година.
- Prevenar 13<sup>®</sup>, пнеумококна полисахаридна коњугована вакцина, адсорбована, произвођача Pfizer- одојчад и деца од 6 недеља и старији.
- Pneumovax<sup>®</sup>23-пнеумококна полисахаридна вакцина, произвођача MERCK SHARP & DOHME-одрасли и деца од 2 године.

**Препорука:** Особе са астмом требало би такође да се вакцинишу **пнеумококном вакцином**, како би се заштитиле од пнеумоније. Пнеумококна инфекција, узрокована Грам позитивном бактеријом *Streptococcus pneumoniae*, може довести до озбиљних компликација, укључујући и компликације инфекција узрокованих вирусом инфлуенце. Особа са астмом може се вакцинисати пнеумококном вакцином истог дана када и вакцином против грипа.

### **Активна имунизација против пертусиса**

Пертусис, опште познат као велики (магарећи) кашаљ, је респираторна инфекција изазвана бактеријом *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Пертусис је високо заразно обољење код невакцинисаних особа.

Најтеже клиничке форме пертусиса и смртни исходи регистровани су код новорођенчади и невакцинисане деце млађе од 12 месеци. Код адолесцената и одраслих углавном се јављају блаже форме болести, које обично не захтевају хоспитализацију, али се може развити и тежа форма болести уз јаке нападе кашља и могуће компликације. Типичан распон трајања болести је две до три недеље. Међутим, продужени симптоми, као што је хронични кашаљ могу трајати до шест недеља, па и дуже. Некада продужени симптоми могу трајати и 100 дана, па се ова болест у нашем народу раније називала и „стоданац”. Услед озбиљних (и пролонгираних) епизода кашља, код одраслих особа може доћи до прелома ребара, значајног губитка тежине, неконтролисаног пражњења бешике, краткотрајног губитка свести (синкопе), падова и погоршања постојеће хроничне болести. Најчешћа компликација пертусиса је бактеријска пнеумонија.

Вакцина је најбољи начин заштите од пертусиса и могућих компликација.

### **Одрасле особе**

Активна имунизација против пертусиса препоручује се код одраслих као ревакцинација Tdap вакцином. Препоручује се рутинска ревакцинација одраслих старијих од 30 година применом једне дозе Tdap вакцине и потом ревакцинација применом dT вакцине на

сваких десет година. Посебна препорука за ревакцинацију Tdap вакцином односи се на одрасле који имају или очекују да имају близак контакт са новорођенчетом до 12 месеци старости, у циљу заштите новорођенчета.

### **Особе са хроничним респираторним болестима**

Одрасле особе са астмом или хроничном опструктивном болести плућа (ХОБП) могу бити под повећаним ризиком у случају оболевања од пертусиса. Код ових особа постоји већа вероватноћа хоспитализације након оболевања услед егзацеребрације хроничних болести.

## **АСТМА У ПОСЕБНИМ ПОПУЛАЦИЈАМА**

### *Астма код деце*

Астма се најчешће јавља у раном детињству, приближно 75% деце са астмом развије симптоме до седме године живота, а 26% до прве године. Особености респираторног система код деце попут уског дијаметра бронха и целог респираторног система, меке хрскавице бронхијалног тракта, позиције и структуре дијафрагме, продукције обилније и гушће слузи, честе дисфункције цилијарног епитела и незрелости имунолошких механизма, чине дечију астму специфичном и разликују дијагностичко терапијски приступ у односу на одраслу особу оболелу од астме.

Фактори ризика који доводе до испољавања астме и погоршања болести су; респираторне вирусне инфекције, дувански дим и аерозагађење, алергени из унутрашње и спољашње средине, перинатални узроци, прираст у прве 3 године живота, јаке емоције, физички напор, хемијски узорници, лекови, климатски фактори и др.

Често се у пракси дешава да код родитеља постоји страх од увођења хроничне терапије за контролу астме који описују као страх од зависности или нежељених ефеката лекова. Из тог разлога се одлаже благовремено постављање дијагнозе и лечење пацијента.

Едукација пацијената и родитеља, редовне контроле, праћење стања плућне функције и прилагођавање терапије по принципу индивидуалног приступа, према препоруци лекара, су од значаја за превенцију настанка хроничне плућне болести одрасле особе и развоја компликација у дечијем узрасту.

### *Астма у трудноћи*

Трудноћа је праћена физиолошким променама које могу побољшати или погоршати астму. Током трудноће код 1/3 трудница долази до погоршања симптома, код једне трећине се побољшавају, а код једне трећине остају непромењени.

Труднице треба саветовати и указати им на важност одржавања добре контроле астме током трудноће како би се избегли проблеми и за мајку и за бебу. Веома је важно да трудница настави са редовном применом лекова током трудноће. Корист од примењене терапије далеко превазилази могуће нежељене исходе, посебно уколико се у обзир узму чињенице да жене са контролисаном астмом рађају најчешће здраву децу, док неконтролисана астма може довести до фаталног исхода по мајку и бебу.

Следећи лекови се могу користити нормално у трудноћи: краткоделујући  $\beta_2$  агонисти, дугоделујући  $\beta_2$ -агонисти, инхалациони кортикостероиди, орални или ив теофилин. Ако су за постизање адекватне контроле астме неопходни антагонисти леукотриенских рецептора, могу се користити. Орални кортикостероиди се могу користити у трудноћи када су индиковани код жена које имају тешку астму. Преднизолон је лек избора, јер се већим делом метаболише ензимима плаценте и зато само око 10% доспева до фетуса. Труднице треба едуковати и саветовати да су предности лечења оралним кортикостероидима веће од ризика. Трудницама у акутној астми треба дати исту терапију као и осталим пацијентима.

Жене са астмом треба саветовати да доје, зато што су лекови за терапију астме безбедни у периоду дојења.

### *Астма код старијих*

Код старијих особа се може јавити модификовани облик клиничких и функционалних карактеристика болести. Такође, може бити измењен одговор на терапију у погледу ефикасности и безбедности.

Код старијих пацијената је од већег значаја процена и лечење коморбидитета повезаних са астмом (попут ринитиса и ГЕРБ-а), као и процена коморбидитета који могу утицати на исходе астме (депресија или когнитивно оштећење). Са аспекта терапијских проблема, чешће се јавља проблем са ниским степеном адхеренце или неправилном применом лекова услед заборавности и/или лошије координације покрета током инхалације.

Пацијенти који примењују кортикостероиде инхалационо или орално, могу имати већи ризик од развоја остеопорозе, па је потребно, у сарадњи са лекаром размотрити суплементацију калцијумом и витамином Д.

### **Закључак**

Контрола астме, у великој мери, зависи од пацијентове перцепције болести и знања о болести као и од способности да превенира или управља симптомима. Пацијент може живети добро са астмом уколико редовно контролише симптоме, примењује правилно терапију и има астма план у оквиру кога су му дате све важне информације о болести и њеној контроли.

Како би се адекватна контрола болести и превенција погоршања успоставила, мора постојати однос сарадње и поверења између пацијента и здравственог тима који поред лекара укључује фармацеута у примарној здравственој заштити.